

Interaction médicamenteuse entre la lamotrigine et l'acide valproïque



Syrine Ben Hammamia, Mouna Ben Sassi, Emna Gaies, Rim Charfi, Issam Salouage, Hanene El Jebari, Nadia Jebabli, Riadh Daghfous, Sameh Trabelsi
Service de Pharmacologie Clinique-Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance
Tunis, Tunisie

INTRODUCTION

- Lamotrigine (LTG) : récent médicament antiépileptique,
- AMM en Tunisie : 2006,
- L'association LTG et acide valproïque : fréquente,
- L'utilisation de l'acide valproïque en association avec la LTG : induire une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique.

But : Etudier la concentration de la LTG en monothérapie et en association avec l'acide valproïque.

METHODOLOGIE

- Etude rétrospective de Septembre 2012 à Décembre 2018, réalisée au service de Pharmacologie Clinique du CNPV,
- 331 patients sous LTG ont été inclus (536 prélèvements) : 287 patients (474 prélèvements) en monothérapie, 44 patients (62 prélèvements) en association avec l'acide valproïque,
- C_0 : concentration résiduelle de la LTG,
- IT : 3-14 $\mu\text{g/mL}$,
- Dosage réalisé par une technique immunologique turbidimétrique homogène.

RESULTATS

- Médiane de l'âge : 13,69 ans (16 jours - 73,5 ans).
- Sex ratio H/F : 1,09.
- Médiane du poids : 50 kg (10 - 180 kg).
- Médiane de la dose relative : 3,33 mg/kg/j (0,4 - 28,57 mg/kg/j).
- Indication : épilepsie (61,17%), trouble bipolaire (21,01%).



RESULTATS

- L'acide valproïque a été dosé dans 21 prélèvements,
- C_0 de l'acide valproïque : 54,6 $\mu\text{g/mL}$ (0,8 -134,26 $\mu\text{g/mL}$),
- IT de l'acide valproïque : 50 – 100 $\mu\text{g/mL}$,
- 12 prélèvements infrathérapeutiques, 15 dans l'intervalle thérapeutique, suprathérapeutiques.

Tableau 1 : Comparaison entre LTG seul et LTG avec l'acide valproïque

	LTG	LTG + AV	p
Dose (mg/kg/j)	3,66 (1,09-14,28)	2,79 (0,4-6,66)	0,25
Co ($\mu\text{g/mL}$)	4 (0,3 – 19,3)	6,35 (3-13,9)	<0,001
Co/D	0,03 (0,0065-0,162)	0,07 (0,024-0,19)	<0,001
% <IT	32,3	22,58	-
% = IT	67,1	74,1	-
% > IT	0,6	3,23	-

Tableau 2 : Pourcentage de prélèvements de la lamotrigine selon son intervalle thérapeutique en fonction de la variation de la concentration de l'acide valproïque

LTG \ AV	AV		
	<IT	=IT	>IT
%<IT	21,5	15	0
%=IT	71,5	77	75
%>IT	7	8	25

AV : Acide valproïque, LTG : lamotrigine, C_0 : concentration résiduelle de la LTG, IT : Intervalle thérapeutique

CONCLUSION

Nous avons noté que malgré des doses similaires de la LTG en monothérapie et en association avec l'acide valproïque, la C_0 et le ratio C_0/D de la LTG étaient plus augmentés lorsque celle-ci était associée à l'acide valproïque.

Cet effet était plus important lorsque la C_0 de l'acide valproïque était suprathérapeutique.

Patsalos et al. ont expliqué cette interaction par une plus grande affinité de l'acide valproïque à l'enzyme UGT1A4 d'où la concurrence avec la LTG pour la glucuroconjugaison. Cette interaction inhibe le métabolisme hépatique de la LTG, ce qui entraîne une augmentation de sa concentration, et de sa demi-vie plasmatique (1).