



GUIDE D'UTILISATION DU DIVALPROEX ET DE L'ACIDE VALPROÏQUE

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- maladie affective bipolaire en phase aiguë et en prophylaxie de la manie;
- trouble schizo-affectif type bipolaire;
- pour les convulsions et en prophylaxie de convulsions induites par la clozapine;
- épilepsie;
- psychose réfractaire;
- agressivité et trouble de comportement

RÈGLES D'UTILISATION

- a) fonction hépatique (AST, ALT, phosphatases alcalines, bilirubine totale) en pré-traitement, 1 mois, 3 mois et 1 an après le début du traitement, puis une fois par année et lorsque de nouveaux psychotropes sont ajoutés au divalproex;
- b) formule sanguine complète en portant une attention particulière sur le décompte des plaquettes et des leucocytes en pré-traitement, 1 mois, 3 mois et 1 an après le début du traitement puis une fois par année;
- c) être particulièrement prudent si le patient présente déjà un trouble hépatique ou hématologique. Le risque d'effets secondaires notamment d'hépatotoxicité et de trouble hématologique est augmenté avec la polythérapie;
- d) débiter le traitement à une dose de 250 mg t.i.d. chez les adultes de plus de 40 kg et à 125 mg b.i.d chez les personnes âgées. Un dosage plasmatique est recommandé 4 à 7 jours après le début du traitement ou à la suite d'un changement de la dose. Les prélèvements se font 12 heures après la dernière dose et les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent généralement entre 350 à 700 $\mu\text{mol/litre}$;
- e) faire des dosages plasmatiques 4-7 jours après substitution du divalproex pour l'acide valproïque (Depakene®), les concentrations plasmatiques étant généralement plus élevées avec le divalproex pour les mêmes doses;
- f) en raison des effets tératogènes de l'acide valproïque l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée durant la grossesse, particulièrement durant le premier trimestre;
- g) des manifestations cutanées graves ont été observées lorsque le divalproex est associé avec la lamotrigine (Lamictal®).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'acide valproïque est un substrat du CYP2C19, un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP2D6 et un inhibiteur faible du CYP3A4. De plus, il se lie fortement aux protéines plasmatiques.

- Médicaments pouvant augmenter les taux plasmatiques d'acide valproïque :
érythromycine, clarithromycine, fluoxétine, fluvoxamine, isoniazide, paroxétine
- Médicaments pouvant diminuer les taux plasmatiques d'acide valproïque :
acyclovir, rifampicine, lamotrigine, carbamazépine, primidone
- Associations pouvant modifier les taux plasmatiques d'autres médicaments :
phénothiazines, tricycliques, benzodiazépines, zidovudine (AZT), carbamazépine, phénobarbital, primidone, lamotrigine, clozapine
- Associations modifiant le taux de liaison aux protéines plasmatiques (risques d'effets secondaires) :
salicylates, carbamazépine, phénytoïne, diazépam, anticoagulants coumariniques.

Élaboré par le comité de pharmacologie
Entériné par le comité exécutif du CMDP en décembre 2001