

L'acide valproïque et sa relation avec la survenue d'une hépatotoxicité

Valproic acid and its relationship with onset of hepatotoxicity in patients

Mourad Hanfer, Hichem Mezdour, Souad Ameddah, Ahmed Menad,

Laboratoire de Biologie et Environnement, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine – Algérie

Correspondance à :

Mourad HANFER

hanfer.mourad@umc.edu.dzDOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2016.3107>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

L'acide valproïque (AVP) est un médicament largement utilisé comme antiépileptique dans le traitement de formes variées d'épilepsies partielles ou généralisées. Cependant, il existe de nombreux effets secondaires inhérents à son métabolisme qui peuvent provoquer une toxicité hépatique qui se manifeste par une stéatose chez les patients subissant un traitement chronique ou prenant des doses excessives. Selon la littérature, l'incidence des atteintes hépatiques liées à l'AVP est de 0,01 %. Cette incidence a augmenté en raison de la plus grande utilisation de ce médicament. L'AVP est presque uniquement métabolisé par le foie qui est l'organe cible dominant de sa toxicité. Sa biotransformation est très complexe et conduit à la production de plus de 50 métabolites différents. L'AVP subit une β -oxydation dans les mitochondries des hépatocytes qui peut provoquer un déséquilibre de l'état énergétique de la cellule et aboutir à un déficit énergétique, une stéatose et la mort cellulaire.

Mots-clés : l'acide valproïque (AVP) ; hépatotoxicité ; stéatose ; stress oxydant.

ABSTRACT

Valproic acid (VPA) is widely used as a major drug in the treatment of various forms of epilepsy. However, there are many adverse effects associated with its metabolism that can cause liver toxicity manifested by steatosis in patients undergoing chronic treatment or taking improper doses. According to the literature, the incidence of liver damage associated with VPA is 0.01 %. This incidence has increased due to the greater use of this drug. VPA is almost entirely metabolized by the liver, the organ that is also the dominant target organ of valproate toxicity. The multiple metabolic pathways involved in VPA biotransformation give rise to more than 50 known metabolites. In hepatocyte mitochondria VPA undergoes β -oxidation pathway, which has an important consequence for the imbalance in the energy state of the cell leading to an energy deficit, steatosis and cell death.

keywords: valproic acid (VPA); hepatotoxicity ; steatosis ; oxidative stress.

Abréviations

AG : acides gras.
ATP : adénosine triphosphate.
AVP : acide valproïque ou acide 2-n-propylpentanoïque.
AVP-CoA : valproyl-CoA.
CoA : coenzyme A.
CPT1 : carnitine palmitoyl-transférase 1.
CYP : cytochrome P450.
MDA : malondialdéhyde.
OMS : organisation mondiale de la santé.
PTPM : pores de transition de la perméabilité mitochondriale.
PGA : acide 2-polyglutarique.
2-ène-AVP : acide 2-n-propyl-(E)-2-pentanoïque.
2,4-diène AVP : acide 2-n-propyl-(E)-2,4-pentadiénoïque.
3-ène-VPA : acide 2-propyl-3-pentanoïque.
3-OH-VPA : acide 3-hydroxy-2-propylpentanoïque.
3-céto-VPA : acide 3-oxo-2-propylpentanoïque.
5-OH-VPA : acide 5-hydroxy-2-pentanoïque.
4-ène-VPA : acide 2-propyl-4-pentanoïque.
4-OH-VPA : acide 4-hydroxy-2-propylpentanoïque.
4-céto-VPA : acide 4-oxo-2-propylpentanoïque.

Pour citer l'article :

Hanfer M, Mezdour H, Ameddah S, et al. L'acide valproïque et sa relation avec la survenue d'une hépatotoxicité. *Batna J Med Sci* 2016;3(1):39-44. <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2016.3107>

حمض الفالبرويك وعلاقته بالتسممات الكبدية

المخلص:

حمض الفالبرويك (AVP) هو دواء يستخدم على نطاق واسع في علاج مختلف أشكال الصرع. إلا أنه ينجر عنه عادة العديد من الآثار الجانبية المرتبطة مع نواتج مستقلاباته الأيضية والتي يمكن أن تتسبب في إصابة الكبد بالتشمع الكبدية لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج بهذا الدواء لفترات مرمية أو أثناء تناول جرعات مفرطة منه. وفقا لدراسات سابقة فإن معدل الوفيات المرتبط بـ AVP نادر ولكن نسبة حدوث التلف الكبدية هو 0.01% و يرجع هذا إلى زيادة استخدام هذا الدواء في العلاج. تقريبا تتم عملية استقلاب AVP كلها في الكبد مما يجعله العضو المستهدف الأول للآثار الضارة لهذا الدواء حيث تعتبر عملية استقلابه من أعقد العمليات الإستقلابية والتي قد تؤدي إلى إنتاج أكثر من 50 ناتج أيضا مختلف. يتأكسد AVP في ميتوكوندريا خلايا الكبد عن طريق العملية الإستقلابية β للأكسدة مما يؤدي إلى إحداث خلل بالطوائف الطاقوية للخلية والتي لها عواقب وخيمة تعود بالضرر على الوظائف الحيوية الأخرى للخلية، وتؤدي لاحقا إلى العديد من النتائج السلبية مثل العجز الطاقوي للخلية، التشمع الكبدية وموت خلايا الكبد.

الكلمات الدالة : حمض الفالبرويك، التشمع الكبدية، الإجهاد التأكسدي.

INTRODUCTION

En dépit des progrès importants en toxicologie et de la qualité croissante des essais cliniques en matière de sécurité, la fréquence des hépatites médicamenteuses n'a pas diminué au cours des dernières années et constitue la principale cause de mortalité liée aux médicaments.

L'acide valproïque (AVP) est un anti-convulsivant qui occupe une place importante dans le traitement de nombreuses formes d'épilepsie. Malgré l'importance pharmacologique incontestée et l'efficacité de l'AVP, son hépatotoxicité reste une préoccupation majeure. Dans la littérature, l'incidence de l'atteinte hépatique liée à l'AVP est de 0,01% [1]. Cette incidence a augmenté en raison de la plus grande utilisation de ce médicament [2].

Le mécanisme exact de la toxicité induite par l'AVP reste une source de débat [3] mais il a été reporté que son effet hépatotoxique se manifesterait principalement via le dysfonctionnement mitochondrial [4]. Les altérations mitochondriales hépatiques induites par l'AVP impliqueraient plusieurs métabolismes et de nombreux constituants mitochondriaux et aboutiraient ultérieurement à diverses conséquences néfastes tel le déficit énergétique, la stéatose et la mort cellulaire [5,6]. En effet, l'AVP est capable d'inhiber la respiration mitochondriale [2] ce qui peut favoriser une formation accrue d'espèces réactives d'oxygène et un stress oxydant qui amplifient les lésions cellulaires via l'oxydation et l'altération des protéines impliquées dans l'ouverture des pores de transition de la perméabilité mitochondriale (PTPM) [7,8]. Ceci entraîne une cascade d'événements délétères

au sein des hépatocytes se traduisant par un phénomène de nécrose, d'apoptose ou de nécroptose [9]. Des études récentes ont signalé que l'exposition des hépatocytes à l'AVP pourrait modifier indirectement la stabilité et l'intégrité des membranes mitochondriales externes, et aboutir à différents types de mort cellulaire : la nécrose (sortie des hydrolases), l'apoptose (protéines proapoptotiques) et l'autophagie (stabilisation de la membrane lysosomale) [10].

L'objectif de cet article est d'analyser, à la lumière de la littérature, la relation entre l'AVP et la survenue d'effets indésirables, en particulier l'hépatotoxicité. Cette étude se concentrera sur l'effet de l'AVP sur le métabolisme hépatique des acides gras (AG) et sur le dysfonctionnement mitochondrial qui occupe une place importante dans la physiopathologie de la stéatose.

L'ACIDE VALPROÏQUE

Généralités

L'acide valproïque (AVP), également appelé valproate de sodium, acide 2-propylpentanoïque ($C_8H_{16}O_2$) (figure 1) ou acide n-dipropylacétique [11], est un acide gras ramifié à courte chaîne qui dérive de l'acide valérique isolé des rhizomes de la valériane (*Valeriana officinalis*) (figure 2) de la famille des Valérianacées. Il a été produit pour la première fois en 1882 comme solvant organique [12]. Son potentiel thérapeutique a été découvert fortuitement en 1963 lorsque Carraz et ses collègues ont utilisé l'AVP comme solvant pour les anticonvulsivants et reconnu expérimentalement que l'AVP avait lui-même une activité anticonvulsivante [13].

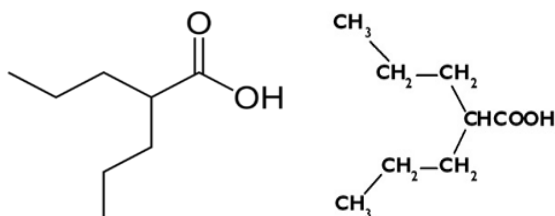


Figure 1. Structure chimique de l'acide valproïque (AVP).

L'AVP est aujourd'hui commercialisé sous plusieurs noms (Dépakine®, Dépakote®, Dépakine Chrono®, Micropakine®). Il est utilisé comme antiépileptique dans le traitement de formes variées d'épilepsies partielles ou généralisées ou en psychiatrie comme thymorégulateur [14]. Il est aussi prescrit dans les cas de troubles bipolaires de l'humeur [15]. L'efficacité thérapeutique est généralement obtenue pour des concentrations sériques de 40-50 mg/L, la fourchette thérapeutique est comprise entre 40 et 100 mg/L alors que le seuil toxique se situe au-delà de 200 mg/L [1].

Pharmacocinétique

D'un point de vue pharmacocinétique, les propriétés de l'AVP sont principalement déterminées par le mode d'administration et les conditions du patient (particulièrement l'âge) [16].

Absorption

Après administration orale, l'absorption digestive est rapide et quasi-complète, et le pic plasmatique est atteint en une à



Figure 2. La plante *Valeriana officinalis*.

deux heures, et entre trois et huit heures pour les formes à libération prolongée. L'alimentation entraîne une absorption retardée mais ne diminue pas l'importance de celle-ci [1]. La biodisponibilité sanguine de l'AVP est de plus 80 % et sa demi-vie est de 8 à 14 h [1,17].

Distribution

L'AVP a un pKa de 4,56 et est donc fortement ionisé au pH physiologique [18]. Il présente une bonne diffusion dans le système nerveux central et son volume de distribution est limité au sang, au liquide céphalo-rachidien et au cerveau. Ainsi, une quantité relativement faible est distribuée par diffusion passive dans les tissus, car seules les parties solubles non-ionisées dans les lipides diffusent à travers les membranes [19]. Le volume de distribution de l'AVP est d'environ 0,14 L/kg chez l'homme, indiquant qu'il est principalement limité à la circulation et aux liquides extracellulaires [20].

Dans le sérum, une forte proportion (70-94%) de l'AVP est liée aux protéines sériques principalement l'albumine [21]. Cette liaison diminue avec l'augmentation des concentrations du médicament et elle devient aussi plus faible chez les patients âgés et les femmes enceintes, et en présence de quantités croissantes d'AG libre dans le sérum [22].

Métabolisme

Il est admis que l'AVP est presque uniquement métabolisé par le foie qui est l'organe cible dominant de la toxicité du valproate. Le sort métabolique de l'AVP est très complexe et conduit à la production de plus de 50 métabolites différents [23]. Il a souvent été suggéré qu'il subit généralement deux phases de réactions :

- *Phase I* : ce sont des réactions d'oxydation, principalement de réduction et d'hydrolyse.

- *Phase II*: ce sont des réactions de conjugaison qui représentent environ 50% du métabolisme de l'AVP comprenant la glucuro-conjugaison qui est la réaction dominante, la conjugaison avec la carnitine, le glutathion, le coenzyme-A ou avec un acide aminé comme la glycine ou le glutamate. Les conjugués formés sont très hydrophiles, ce qui favorise leur excrétion.

En raison de sa configuration moléculaire qui est très proche de celle des AG à chaîne moyenne, l'AVP entre en compétition avec eux lors de leur transport intracellulaire, de leur métabolisme intramitochondrial et de leur élimination et il suit exactement le même processus que les AG avec lesquels il interfère [1]. Le mécanisme utilisé par l'AVP pour traverser la membrane mitochondriale n'est pas encore clairement défini mais un processus indépendant de la carnitine semble être le plus probable. Dans les mitochondries hépatiques, l'AVP est oxydé par la β -oxydation et utilise les quatre premières étapes enzymatiques des AG [1]. Sa biotransformation implique l'activation de l'acide valproïque en valproyl-CoA par l'acyl-CoA synthétase [16] et la dernière étape aboutit à deux métabolites terminaux : le propionyl-CoA et le pentanoyl-CoA (figure 3) [24].

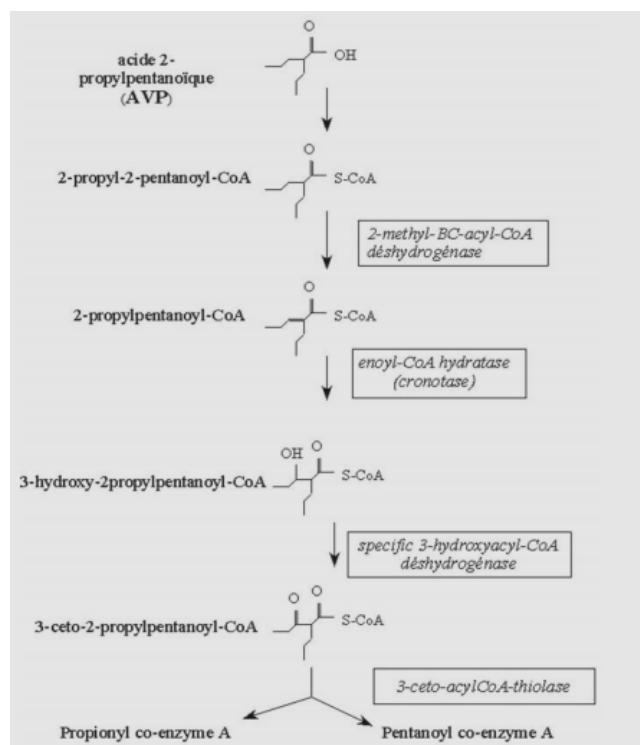


Figure 3. La β -oxydation de l'AVP dans la mitochondrie de foie de rat [1].

Toutefois, avant l'oxydation, le composé mère peut subir une déshydrogénation microsomale par le cytochrome P450 (CYP450) plus précisément par les isoformes CYP2C9, CYP2A6 [25] et CYP2B6 [23], pour former l'acide 2-propyl-4-penténoïque (4-ène-AVP) (figure 4) [26]. Celui-ci possède une structure similaire aux acides 4 penténoïques qui sont connus pour être hépatotoxiques [27,28]. L'AVP peut être aussi converti par la β -oxydation par une réaction de déshydrogénation en l'acide 2-n-propyl-(E)-2-penténoïque (2-ène-AVP) puis en un ester de CoA mitochondrial l'acide 2-n-propyl-(E)-2,4-pentadiénoïque (2,4-diène AVP) (figure 4). Les deux 4-ène-AVP et le 2,4-diène-AVP se sont révélés être hépatotoxiques chez le rat. Par conséquent, ces esters CoA peuvent potentiellement affecter de nombreuses fonctions

cellulaires comme la β -oxydation mitochondriale, et déclencher un déséquilibre de l'état énergétique de la cellule.

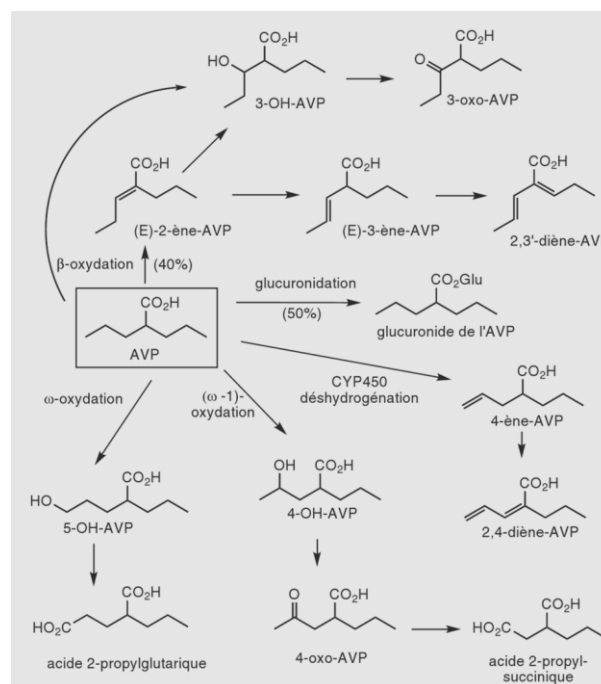


Figure 4. Principales voies de biotransformation de l'AVP.

La présence de l'AVP induit aussi une diminution de la synthèse de la carnitine par un blocage de la butyrobétaine-3-hydroxylase, et donc un déficit en carnitine libre, ce qui inhibe le transport à travers la membrane mitochondriale des autres acides gras. Le métabolisme est alors dévié vers une ω ou une ω -1-oxydation à l'intérieur des microsomes, qui est à l'origine des dérivés dicarboxyliques hépatotoxiques [29,30]. Cette déviation peut entraîner des troubles mineurs qui peuvent s'aggraver en cas de maladie métabolique ou d'intoxication.

Parmi les produits de dégradation de l'AVP on distingue donc :

- Les dérivés produits par la glucuronidation : glucuronide de l'AVP;
- Les dérivés produits par la β -oxydation : 2-ène-AVP, 3-OH-AVP, 3-céto-AVP, 3-ène-AVP ;
- Les dérivés produits par l' ω -oxydation : 5-OH-AVP, APG, 4-ène-AVP ;
- Les dérivés produits par l' ω -1-oxydation : 4-OH-AVP, 4-céto-AVP.
- Les dérivés produits par le métabolisme oxydatif catalysé par le CYP450 : 4-ène-AVP, 2,4-diène-AVP.

Il faut noter que le métabolisme oxydatif catalysé par le CYP450 joue un rôle mineur dans l'élimination de l'AVP, comparé à la glucuronidation et à la β -oxydation mitochondriale.

Élimination

La voie urinaire est la principale voie d'élimination de l'AVP dont 30 à 50% de la dose ingérée apparaît dans les urines sous forme glucurono-conjuguée, 40% est éliminée après métabolisation par la β -oxydation mitochondriale en dérivés

liés à la carnitine (valproyl-carnitine) [31,32], et moins de 15% est éliminé par ω et ($\omega-1$) hydroxylation microsomaux et d'autres réactions d'oxydation. Moins de 3% de la dose ingérée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. On peut trouver aussi des traces d'AVP excrété dans la bile, les fèces et l'air expiré [16].

HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR L'ACIDE VALPROÏQUE

Depuis son introduction en Clinique, l'AVP est connu pour ses effets indésirables dont les principaux sont la tératogénicité et l'hépatotoxicité. L'hépatotoxicité se manifesterait principalement via le dysfonctionnement mitochondrial par plusieurs voies d'inhibition de la β -oxydation des AG.

A concentrations intracellulaires élevées, l'AVP bloque la butyrobétaine-3-hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de L-carnitine, et forme des esters avec la L-carnitine entraînant une diminution des concentrations intracellulaires de ce cofacteur qui est nécessaire au transport des AG à travers la membrane mitochondriale et donc à leur β -oxydation.

L'AVP peut générer aussi des métabolites par l'intermédiaire du CYP450 : 1) le dérivé AVP-CoA qui inhibe la carnitine palmitoyl transférase 1 (CPT1) et diminue les stocks intramitochondriaux d'acyl-CoA, qui est un cofacteur indispensable à l'oxydation des AG endogènes [33]. 2) le 4-ène-AVP qui pénètre dans la mitochondrie et génère du 2,4-diène-AVP-CoA un métabolite réactif qui inactive des enzymes impliquées dans la β -oxydation comme l'acyl-CoA-deshydrogénase (figure 5).

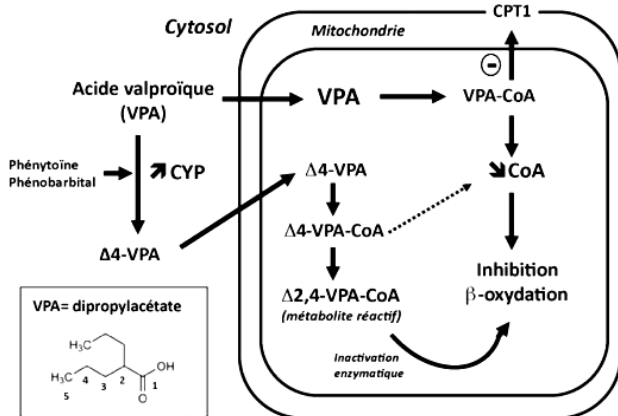


Figure 5. Mécanismes d'inhibition de la β -oxydation mitochondriale des acides gras par l'AVP [33].

Lorsque la β -oxydation est inhibée, les AG libres s'accumulent dans le cytosol sous forme libre ou estérifiée en triglycérides émulsifiés provoquant une stéatose typiquement microvésiculaire (figure 6) [34].

Une réduction sévère de l'oxydation des acides gras peut avoir plusieurs conséquences au niveau biochimique :

- ✓ une diminution de la synthèse d'ATP induite par l'altération de la phosphorylation oxydative qui peut aboutir à la sortie du cytochrome c, activant alors le processus d'apoptose et la survenue d'une nécrose concomitante [34,35] ;
- ✓ une diminution de la production des corps cétoniques (acétoacétate et β -hydroxybutyrate) ;

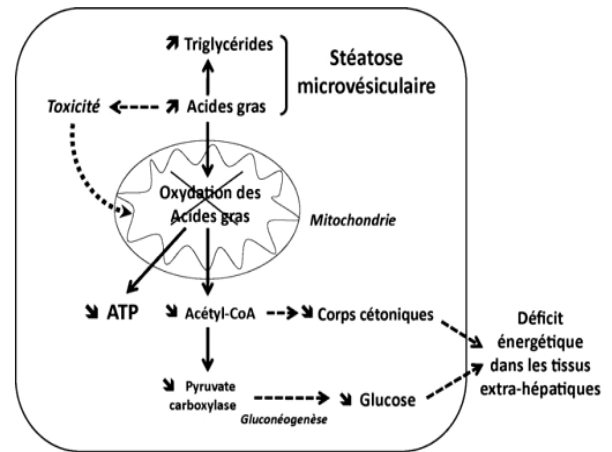


Figure 6. Conséquences métaboliques d'une inhibition sévère de la β -oxydation mitochondriale des acides gras [33].

- ✓ une accumulation dans le plasma et les urines de dérivés d'acides gras (par exemple, acyl-carnitine et acyl-glycine) ;
- ✓ une réduction de la gluconéogenèse qui peut expliquer l'hypoglycémie sévère survenant chez certains individus [34,36].

Les anomalies de la β -oxydation provoquent un déficit énergétique de la cellule, car l'oxydation des AG est inhibée et l'accumulation d'AG non estérifiés avec leurs dérivés dicarbonates peut limiter l'exploitation du glucose et donc interrompre la phosphorylation oxydative. Les signes cliniques observés sont principalement une acidose lactique, une hyperammoniémie, une hypoglycémie et une augmentation nette des transaminases [37,1].

L'AVP peut également inhiber le cycle de l'urée qui est presque exclusivement hépatique. Il bloque une des étapes de ce métabolisme au niveau de la carbamyl phosphate synthétase ce qui entraîne une élévation de l'ammoniémie [1]. Cette hyperammoniémie induite par l'AVP altère la respiration cellulaire car l'excès d'ammoniaque agit sur l' α -cétoglutarate en provoquant un épuisement de ses réserves. Ainsi un cas de syndrome MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes), anomalie congénitale du métabolisme mitochondrial, a été mis en évidence lors d'un traitement avec l'AVP [38].

Bien que les mécanismes impliqués dans l'aggravation de la stéatose en stéatohépatite ne soient pas tous encore bien élucidés, il semble cependant que les dysfonctionnements mitochondriaux jouent un rôle important, en particulier l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition est en effet à l'origine d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène qui peuvent entraîner une cascade d'événements délétères non seulement au sein des hépatocytes mais également au niveau d'autres cellules hépatiques.

Les espèces réactives de l'oxygène produites par les mitochondries peuvent par exemple dans les hépatocytes favoriser la peroxydation des lipides qui génère des dérivés aldéhydiques toxiques tels que le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal [39]. La peroxydation peut causer la mort cellulaire (d'où la nécrose tissulaire), et entraîner le relargage des dérivés aldéhydiques.

Les espèces réactives de l'oxygène et ces dérivés aldéhydiques peuvent alors secondairement activer les

cellules de Kupffer (macrophages résidants dans le foie) et les cellules étoilées qui participent respectivement à l'inflammation et à la fibrogenèse (stimulation de la production de collagène par les cellules de Ito d'où la fibrose) [39,40]. Les dysfonctions mitochondriales et la production de cytokines telles que le TNF α et le TGF β peuvent également déclencher la mort de certains hépatocytes [36].

CONCLUSION

L'AVP est un médicament essentiel listé par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cependant du fait de l'augmentation de son utilisation une augmentation alarmante des intoxications a été observée. De ce fait une hépatotoxicité doit toujours être recherchée lorsque l'AVP est administré à fortes doses et/ou lorsqu'il est associé à d'autres antiépileptiques étant donné que le foie et la mitochondrie hépatique sont une cible privilégiée de ce médicament.

Par ailleurs, des investigations devront être entreprises afin de mieux connaître les effets délétères de l'AVP sur le foie et la mitochondrie en utilisant des études in vitro sur des cultures d'hépatocytes ou de cellules dérivées d'hépatomes humains pour comprendre les mécanismes d'hépatotoxicité de ce médicament dont le traitement peut avoir des conséquences dramatiques sur les fonctions hépatiques et la vie du patient. Ceci devrait permettre de réduire dans le futur le nombre d'accidents médicamenteux lié à son utilisation.

Déclaration d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Bédry R, Parrot F. Intoxication grave par l'acide valproïque. *Réanimation*. 2004; 13: 324-333.
- Komulainen T, Lodge T, Hinttala R, et al. Sodium valproate induces mitochondrial respiration dysfunction in HepG2 in vitro cell model. *Toxicology*. 2015; 331: 47-56.
- Tong V, Teng XW, Chang TKH, Abbott FS. Valproic Acid II: Effects on oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and cytotoxicity in glutathione-depleted rat hepatocytes. *Toxicol Sci*. 2005; 86: 436-443.
- Tong V, Teng XW, Chang TKH, Abbott FS, Valproic Acid I: Time course of lipid peroxidation biomarkers, liver toxicity, and valproic acid metabolite levels in rats. *Toxicol Sci*. 2005; 86: 427-435.
- Begriffe K, Massart J, Robin MA, et al. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J. Hepatol*. 2011; 54: 773-794.
- Ponchaut S, van Hoof F, Veitch K. In vitro effects of valproate and valproate metabolites in mitochondrial oxidation. Relevance of CoA sequestration to the observed inhibitions. *Biochem Pharmacol*. 1992; 43: 2435-2442.
- Ponchaut S, Veitch K. Valproate and mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 1993; 46: 199-204.
- Kiang TKL, Teng XW, Surendraddoss J, et al. Glutathione depletion by valproic acid in sandwich-cultured rat hepatocytes: Role of biotransformation and temporal relationship with onset of toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 252: 318-324.
- Pourahmad J, Eskandari MR, Kaghazi A, et al. A new approach on valproic acid induced hepatotoxicity: Involvement of lysosomal membrane leakiness and cellular proteolysis. *Toxicology in Vitro*. 2012; 26: 545-551.
- Pourahmad J, Ross S, O'Brien PJ. Lysosomal involvement in hepatocyte cytotoxicity induced by Cu²⁺ but not Cd²⁺. *Free Radic Biol Med*. 2001; 30: 89-97.
- Aktas A, Nergiz Y, Nergiz Y, et al. The effects of valproic acid on renal corpuscle of pregnant rats and protective role of folic acid and vitamin E. *Afr J Biotechnol*. 2010; 9(34): 5605-5610.
- Terbach N, Shah R, Kelemen R, et al. Identifying an uptake mechanism for the antiepileptic and bipolar disorder treatment valproic acid using the simple biomedical model Dictyostelium. *J Cell Sci*. 2011; 124(13): 2267-2276.
- Meunier H, Carraz G, Meunier Y, et al. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. *Thérapie*. 1963; 18: 435-438.
- Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(11): 1228-1255.
- Lemprière Th. Historique du développement du valproate dans les troubles bipolaires. *L'encéphale* 2001; 27: 365-372.
- Silva MF, Aires CC, Luis PB, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31: 205-16.
- Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol*. 2009; 47: 101-111.
- Frey HH, Loscher W. Distribution of valproate across the interface between blood and cerebrospinal fluid. *Neuropharmacology*. 1978; 17: 637-642.
- Loscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamics properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol*. 1999; 58: 31-59.
- Davis R, Peters DH, Mc Tavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994; 47: 332-372.
- Hodges BM, Mazur JE. Intravenous valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 1465-1470.
- Hatton C, Riker RR, Gagnon DJ, et al. Free serum valproate concentration more reliable than total concentration in critically ill patients. *Resuscitation*. 2016; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.027>
- Abbott FS, Anari MR. Chemistry and biotransformation. In: Löscher W, ed. *Milestones in Drug Therapy-Valproate*, Basel: Birkhäuser Verlag. 1999; 47-75.
- Silva MF, Ruitern JP, Overmars H, et al. Complete β -oxidation of valproate: cleavage of 3-oxovalproyl-CoA by a mitochondrial 3-oxoacyl-CoA thiolase. *Biochem J*. 2002; 262: 755-760.
- Sadeque AJM, Fisher MB, Korzekwa KR, et al. Human CYP2C9, and CYP2A6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 698-703.
- Rettie AE, Rettenmeier AW, Howald WN, Baillie TA. Cytochrome P450-catalyzed formation of delta 4-VPA, a toxic metabolite of valproic acid. *Science*. 1987; 235: 890-893.
- Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analysis of 23 fatal cases. *Hepatology*. 1982; 2: 591-597.
- Romet M, Abbott FS, Tang W, et al. Cyto-toxicity of unsaturated metabolites of valproic acid and protection by vitamins C and E in glutathione-depleted rat hepatocytes. *Toxicology*. 1996; 112: 69-85.
- Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, et al. Abnormal metabolism of carnitine and valproate in a case of acute encephalopathy during chronic valproate therapy. *Brain Dev*. 1992; 14: 178-181.

30. Sugimoto T, Muro H, Woo M, et al. Valproate metabolites in high-dose valproate plus phenytoin therapy. *Epilepsia*. 1996; 37: 1200-1203.
31. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol*. 1991; 6: 7-14.
32. Hiraoka A, Arato T, Tominaga I. Reduction in blood free carnitine levels in association with changes in sodium valproate (VPA) disposition in epileptic patients treated with VPA and other anti-epileptic drugs. *Biol Pharm Bull*. 1997; 20: 91-93.
33. Fromenty B. Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie. *Réanimation*. 19; 2010: 552-567.
34. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *PharmacolTher*. 1995; 67: 101-154.
35. Wu X, Zhang L, Gurley E, et al. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18- β -glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways. *Hepatology*. 2008; 47: 1905-1915.
36. Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008; 22: 335-353.
37. Zimmerman HJ, Ishak KG. Antiepileptic Drugs. In: Cameron RG, Feuer G, de la Iglesia FA, eds. *Drug-induced hepatotoxicity*. Berlin: Springer-Verlag, 1996; 637-662.
38. Lam CW, Lau CH, Williams JC, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr*. 1997; 156: 562-564.
39. Berson A, De Beco V, Lettéron P, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1998; 114: 764-774.
40. Mitchell C, Robin MA, Mayeuf A, et al. Protection against hepatocyte mitochondrial dysfunction delays fibrosis progression in mice. *Am J Pathol*. 2009; 175: 1929-1937.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des lecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com

ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

