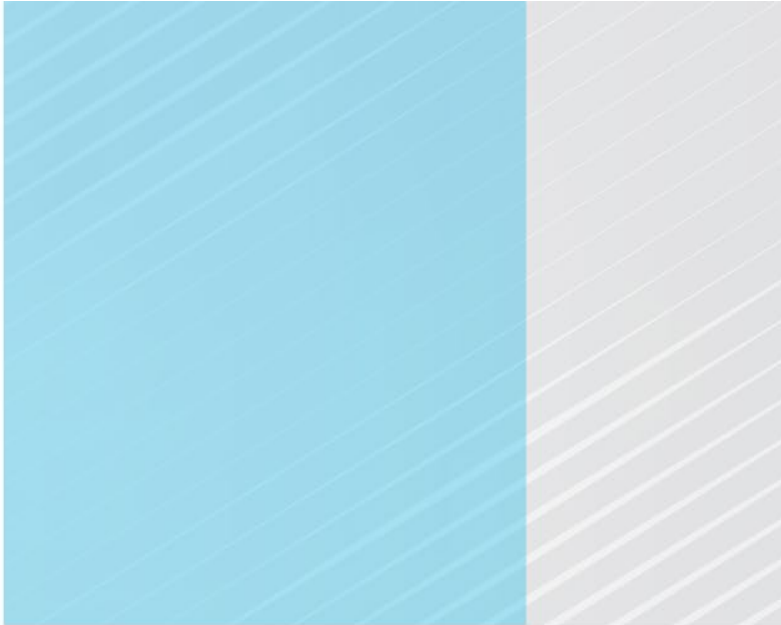


Dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique

Rédaction

Kossay Zaoui
Marie Pineault
Rania Saidi

Collaboration

Julie Rivard

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures et auteur principaux

Kossay Zaoui, Ph. D.
Marie Pineault, Ph. D.
Rania Saidi, M. Sc.

Collaboratrice interne

Julie Rivard, Pharm. D., M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice adjointe – volet innovation technologique et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaella Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Josée De Angelis, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2026
ISBN 978-2-555-03845-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2026

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (2026). Dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique. Québec, Qc : INESSS. 26 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Consultations *ad hoc*

Pour ce rapport, les personnes consultées sont :

Karim Mourabit Amari, médecin biochimiste, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval

Karolann Arvisais, pharmacienne en psychiatrie, Institut national de psychiatrie légale Philippe-Pinel

Ami Grunbaum, médecin biochimiste, Centre universitaire de santé McGill

Anthony Rainone, pharmacien en soins critiques, Hôpital général de Montréal

Robert Robitaille, biochimiste clinique, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) du Bas-Saint-Laurent

David Williamson, pharmacien en soins critiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Déclaration d'intérêts

M. David Williamson déclare être titulaire de fonds de recherche provenant des Instituts de recherche en santé du Canada, de la chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire et du Réseau québécois de recherche sur le médicament. Les projets portent sur la sédation, l'analgésie et l'agitation en soins intensifs, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et la pharmacocinétique des antibiotiques. Il a également dirigé un projet de recherche visant à établir une formule de correction de la concentration sanguine totale de l'acide valproïque en concentration libre (Dore *et al.*, 2017) et codirigé un projet sur l'utilisation de l'acide valproïque dans l'agitation (White *et al.*, 2024).

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
INTRODUCTION.....	1
1.1 Recommandation antérieure de l'INESSS.....	2
2 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	3
2.1 Suivi thérapeutique des personnes traitées avec de l'acide valproïque.....	3
2.1.1 Pharmacocinétique de l'acide valproïque.....	3
2.1.2 Intervalles thérapeutiques de l'acide valproïque.....	3
2.1.3 Surveillance thérapeutique de l'acide valproïque	3
2.1.4 Effets indésirables associés à l'acide valproïque	3
2.2 Population visée par l'analyse.....	4
2.3 Situation actuelle	4
2.4 Besoins de santé.....	5
2.5 Constats et incertitudes	5
3 DIMENSION CLINIQUE.....	6
3.1 Validité clinique.....	6
3.1.1 Discordance entre la concentration totale et libre de l'acide valproïque et facteurs contributifs	6
3.1.2 Association entre la concentration d'acide valproïque libre et la survenue d'effets indésirables.....	8
3.2 Utilité clinique	10
3.2.1 Perspectives des cliniciens consultés.....	10
3.3 Constats et incertitudes	11
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	12
4.1 Contexte social.....	12
4.2 Constats et incertitudes	13
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	14
5.1 Méthodes de dosage de l'acide valproïque libre.....	14
5.2 Capacité du système : ressources matérielles et humaines.....	14
5.3 Prescription des analyses	15
5.4 Temps réponse du laboratoire	15
5.5 Rapport de laboratoire	15
5.6 Constats et incertitudes	16
6 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	17
6.1 Efficience.....	17
6.1.1 Efficience du dosage sanguin de l'acide valproïque libre	17

6.1.2	Présentation des coûts.....	17
6.2	Analyse d'impact budgétaire.....	18
6.3	Constats et incertitudes.....	21
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....		22
RÉFÉRENCES.....		24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande.....	1
Tableau 2	Synthèse des résultats de discordance entre les fractions libre et totale de l'acide valproïque sanguin.....	8
Tableau 3	Présentation des coûts du dosage de l'acide valproïque libre, en ajout au dosage de l'acide valproïque total, comparativement au dosage de l'acide valproïque total seul.....	18
Tableau 4	Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage immunologique de l'acide valproïque libre.....	19
Tableau 5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage immunologique de l'acide valproïque libre.....	20

RÉSUMÉ

Introduction

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée par la grappe Montréal – Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM) au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique au *Répertoire*. Il s'agit d'une deuxième évaluation de cette analyse pour l'INESSS. La première, réalisée en [2014](#), s'est conclue par une recommandation de refus d'introduction en raison d'un manque de données appuyant sa validité et son utilité cliniques.

Le *Répertoire* comprend le dosage de la concentration totale de l'acide valproïque, également réalisé par méthode immunologique. Il convient de noter que la pertinence de cette analyse n'est pas évaluée dans ces travaux.

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été mobilisé et intégré à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique. Les constats et les incertitudes issus de cette démarche évaluative, qui ont guidé le processus d'analyse et la formulation des recommandations, sont présentés ici.

Dimension populationnelle

- L'acide valproïque est un médicament indiqué pour le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires.
- L'acide valproïque se lie fortement aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine. Seule la fraction libre de ce médicament, c'est-à-dire celle non liée aux protéines, est pharmacologiquement active.
- Le résultat du dosage sanguin de l'acide valproïque total peut, dans certains contextes cliniques, ne pas refléter adéquatement la fraction libre du médicament. Une sous-estimation de la fraction libre de l'acide valproïque est susceptible d'augmenter le risque de toxicités neurologiques et hématologiques.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre est pertinent en cas de suspicion de toxicité, quelle que soit l'indication thérapeutique, notamment chez les personnes présentant des facteurs susceptibles d'altérer la capacité de liaison du médicament à l'albumine ou son élimination.

- Il existe des formules mathématiques pour estimer la concentration sanguine de l'acide valproïque libre à partir de la concentration de la forme totale et de celle de l'albumine. Elles sont peu, voire pas, utilisées dans la pratique clinique en raison de leurs limites importantes.
- Les cliniciens consultés ont rapporté qu'en l'absence du dosage sanguin de l'acide valproïque libre chez une personne présentant un état clinique instable, le traitement pourrait être interrompu et des examens complémentaires seraient nécessaires.

Dimension clinique

- Selon les études repérées, l'interprétation clinique de la concentration de l'acide valproïque total et libre était discordante dans 70 % à 84 % des dosages réalisés chez les personnes hospitalisées, notamment en soins intensifs ou présentant des facteurs de risque comme l'insuffisance rénale ou l'hypoalbuminémie.
- Les mêmes études montrent également que 32 % à 42 % des personnes qui présentent une concentration d'acide valproïque total jugée dans l'intervalle thérapeutique ont en fait une fraction libre de 2 à 4 fois supérieure aux valeurs attendues.
- Chez les personnes hospitalisées en soins intensifs présentant une hypoalbuminémie et une toxicité neurologique, la concentration de l'acide valproïque libre était environ 2 fois plus élevée que chez celles ne présentant pas cette toxicité.
- Chez les personnes hospitalisées en soins intensifs dont l'état clinique est instable, les études repérées indiquent que le dosage sanguin de l'acide valproïque libre permet d'ajuster la posologie, et par conséquent, de réduire les effets indésirables.
- Les cliniciens consultés estiment que le dosage sanguin de l'acide valproïque total est généralement suffisant pour la prise en charge adéquate des personnes dont l'état clinique est stable.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage de l'acide valproïque libre permet une prise en charge plus rapide des effets indésirables et des toxicités et, conséquemment, de réduire la durée d'hospitalisation et le nombre d'exams nécessaires au diagnostic différentiel.

Dimension socioculturelle

- Le laboratoire demandeur réalise le dosage sanguin de l'acide valproïque libre depuis plusieurs années afin de répondre à la demande provenant principalement des installations et établissements desservis par la grappe Montréal-CHUM.

- Aucun guide de pratique clinique ni rapport d'évaluation des technologies de la santé, mentionnant explicitement la pertinence du dosage sanguin de l'acide valproïque libre, n'a été repéré dans la revue de la littérature scientifique et grise.
- Advenant l'introduction du dosage sanguin de l'acide valproïque libre au *Répertoire*, les cliniciens consultés indiquent que d'autres grappes pourraient vouloir offrir le test afin de répondre aux demandes provenant des établissements qu'ils desservent, et ce, dans un souci d'équité des soins.

Dimension organisationnelle

- Les cliniciens consultés considèrent que les méthodes immunologiques sont adaptées pour le dosage sanguin de la fraction libre de l'acide valproïque.
- Les cliniciens consultés estiment que le délai de réponse de 3 jours ouvrables proposé par le laboratoire demandeur, calculé entre la réception de l'échantillon et l'obtention du résultat, est acceptable pour les analyses non urgentes. Toutefois, ils mentionnent qu'en situation urgente ce délai devrait être de 24 heures ou moins afin de préserver la pertinence clinique de l'analyse.
- Les ressources matérielles nécessaires à la réalisation du dosage sanguin de l'acide valproïque libre sont généralement disponibles au sein des grappes. L'étape d'ultrafiltration ne constitue pas un frein à son implantation, selon les cliniciens consultés.
- Quelques cliniciens ont mentionné que l'ajout au *Répertoire* du dosage sanguin de l'acide valproïque libre pourrait entraîner une surutilisation. Ils proposent qu'une formation soit offerte aux prescripteurs afin de favoriser une utilisation appropriée de l'analyse.

Dimension économique

- Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage de la fraction libre de l'acide valproïque n'a été repérée dans la revue de la littérature scientifique.
- L'efficacité de l'analyse ne peut pas être évaluée en l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation.
- Chez les personnes traitées par acide valproïque présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre doit toujours être accompagné d'un dosage de l'acide valproïque total. La valeur pondérée du dosage de la fraction libre (22,57) s'ajoute donc à celle du dosage de la forme totale (5,7), pour un total de 28,27.
- L'introduction de l'analyse au *Répertoire* entraînerait des coûts de 189 537 \$ au cours des trois premières années pour un total de 7 398 analyses.

- L'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles pouvant découler d'une prise en charge optimisée des patients ainsi que d'une diminution du recours à certains examens complémentaires. De plus, elle ne tient pas compte des coûts associés au développement et à la validation de l'analyse pour les autres laboratoires éventuellement désignés.

L'INESSS reconnaît la pertinence du dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique. Les considérations évoquées pour appuyer cette position sont, notamment, que :

- depuis la dernière évaluation réalisée en 2014, la revue de la littérature scientifique effectuée dans le cadre de ces travaux a permis de repérer des études appuyant la validité et l'utilité cliniques de l'analyse;
- la valeur clinique du dosage sanguin de l'acide valproïque libre est reconnue par les cliniciens consultés chez les personnes traitées par acide valproïque qui nécessitent une hospitalisation en soins intensifs ou qui présentent des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament. Cette analyse permet une meilleure prise en charge des effets indésirables comparativement au dosage sanguin de l'acide valproïque total seul;
- le besoin clinique s'est accentué au cours des dernières années comme en témoigne l'augmentation des demandes pour le dosage sanguin de l'acide valproïque libre et la disponibilité d'une offre de service similaire dans d'autres provinces canadiennes.
- le déploiement de l'offre de service à l'échelle provinciale ne devrait pas être limité par l'accès aux ressources humaines et matérielles;
- le risque d'une augmentation du nombre de personnes admissibles à l'analyse, et, par conséquent, de l'impact budgétaire associé, est jugé faible en raison de la diminution de l'utilisation de l'acide valproïque et du nombre limité de personnes susceptibles d'en bénéficier.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'introduire le dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

- Prescrire le dosage sanguin de l'acide valproïque libre aux personnes traitées par acide valproïque qui nécessitent une hospitalisation en soins intensifs en raison d'un état clinique instable ou présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament.
- Soutenir les prescripteurs de l'analyse par de l'enseignement et diverses stratégies de formation afin de favoriser un usage optimal de l'analyse.
- Assurer un suivi du nombre de demandes et des coûts associés à l'analyse, et ajuster les stratégies ou les interventions employées au besoin.
- Advenant son introduction au *Répertoire*, l'analyse devra se conformer aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Immunoassay for free blood valproic acid

Introduction

A request to include a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter the “*Répertoire*”) was submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the *grappe* Montréal – Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM). The MSSS asked the Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the advisability of including free blood valproic acid immunoassay in the *Répertoire*. This is INESSS’s second assessment of this test. The first one, which was carried out in [2014](#), concluded with a recommendation not to include the test because of a lack of data supporting its clinical validity and utility.

The *Répertoire* includes total valproic acid assay, which is also performed using an immunological technique. It should be noted that the relevance of this test is not assessed in this report.

All the scientific, contextual and experiential data were compiled and integrated using an approach based on an overall assessment of the test’s value as defined across five dimensions: populational, clinical, organizational, sociocultural and economic. The findings and uncertainties stemming from this assessment process, which guided the analysis and the drafting of the recommendations, are presented here.

Populational dimension

- Valproic acid is a drug indicated for the treatment of epilepsy and bipolar disorder.
- Valproic acid is highly bound to plasma proteins, primarily albumin. Only the free fraction of this drug, that is, the non-protein-bound portion, is pharmacologically active.
- In certain clinical situations, the result of a total blood valproic acid assay may not accurately reflect the free fraction of the drug. An underestimation of the free fraction of valproic acid can increase the risk of neurological and hematological toxicities.
- According to the clinicians consulted, measuring the free blood valproic acid level is relevant when toxicity is suspected, regardless of the therapeutic indication, particularly in individuals with factors that can affect the drug’s albumin-binding capacity or its clearance.
- There are mathematical formulas for estimating the free blood valproic acid level from the total level and the albumin level. These formulas are rarely, if ever, used in clinical practice because of their major limitations.

- The clinicians consulted reported that, in the absence of a blood test to measure free valproic acid assay in an individual with an unstable clinical condition, treatment might need to be discontinued and further testing would be required.

Clinical dimension

- According to the studies identified, the clinical interpretation of total and free valproic acid levels was inconsistent in 70% to 84% of the tests performed in hospitalized patients, particularly those in intensive care or with risk factors, such as renal impairment or hypoalbuminemia.
- The same studies also show that 32% to 42% of individuals with total valproic acid levels considered to be within the therapeutic range actually have a free fraction 2 to 4 times higher than the expected values.
- In individuals hospitalized in intensive care with hypoalbuminemia and a neurological toxicity, the free valproic acid level was approximately twice as high as in those without such toxicity.
- In individuals hospitalized in intensive care whose clinical condition is unstable, the studies identified indicate that measuring the free blood valproic acid level permits dosage adjustments and, consequently, leads to a reduction in adverse effects.
- The clinicians consulted consider that measuring the total blood valproic acid level is generally sufficient for effectively managing individuals whose clinical condition is stable.
- According to the clinicians consulted, measuring the free valproic acid level permits more rapid management of adverse effects and toxicities and consequently reduces the length of hospital stay and the number of tests required for a differential diagnosis.

Sociocultural dimension

- The requesting laboratory has been performing free blood valproic acid assays for several years in order to meet the demand, primarily from facilities and institutions served by the *grappe* Montréal – CHUM.
- No clinical practice guideline or health technology assessment report specifically mentioning the relevance of measuring the free blood valproic acid level was found during the review of the scientific and grey literature.
- Should free blood valproic acid assay be included in the *Répertoire*, the clinicians consulted indicate that other *grappes* may wish to offer the test in order to meet requests from the institutions they serve, this with a view to ensuring equity of care.

Organizational dimension

- The clinicians consulted consider that immunological methods are suitable for measuring the free fraction of valproic acid in blood.
- The clinicians consulted believe that the turnaround time of 3 working days suggested by the requesting laboratory—calculated from specimen receipt to result reporting—is acceptable for non-urgent tests. However, they note that in urgent situations, the turnaround time should be 24 hours or less to ensure the test’s clinical relevance.
- The material resources needed to perform free blood valproic acid assays are generally available within the *grappes*. The ultrafiltration step does not constitute an impediment to its implementation, according to the clinicians consulted.
- Some clinicians mentioned that including free blood valproic acid assay in the *Répertoire* could lead to overuse. They suggest that training be provided to clinicians to promote appropriate use of the test.

Economic dimension

- No studies evaluating the cost-effectiveness of measuring the free valproic acid fraction were identified during the review of the scientific literature.
- The test’s cost-effectiveness cannot be determined because of a lack of data for quantifying the health benefits resulting from its use.
- In individuals treated with valproic acid who have factors that can affect its plasma protein binding or clearance, a free blood valproic acid assay should always be accompanied by a total valproic acid assay. The weighted value of the free fraction assay (22.57) is therefore added to that of the total valproic acid assay (5.7), for total of 28.27.
- Including this test in the *Répertoire* would result in costs of \$189,537 over the first 3 years for a total of 7,398 tests.
- INESSS’s analysis does not take into account the potential cost savings that could result from optimized patient care and a reduction in the use of certain additional tests. Nor does it take into account the costs associated with developing and validating the test for the other laboratories that might eventually be designated.

INESSS recognizes the relevance of the free blood valproic acid immunoassay. The considerations put forth in support of this position include the following, among others:

- Since the last assessment, which was done in 2014, the review of the scientific literature conducted for the purpose of this project identified studies supporting the test’s clinical validity and utility;

- The clinicians consulted recognize the clinical value of measuring free blood valproic acid levels in individuals treated with valproic acid who require hospitalization in intensive care or who have factors that can affect the drug's plasma protein binding or clearance. This test permits better management of adverse effects than measuring the total blood valproic acid level alone;
- The clinical need has grown in recent years, as evidenced by the increase in the number of requests for free blood valproic acid assays and the availability of a similar offer of service in other Canadian provinces;
- The province-wide rollout of the service should not be limited by access to human and material resources;
- The risk of an increase in the number of individuals eligible for the test and, consequently, in the associated budget impact is considered low because of the decline in the use of valproic acid and the limited number of individuals likely to benefit from it.

INESSS's RECOMMENDATION

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommends that the Minister include free blood valproic acid immunoassay in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Details accompanying the recommendation

- Order a free blood valproic acid assay in individuals treated with valproic acid who require hospitalization in intensive care because of an unstable clinical condition or who have factors that can affect the drug's plasma protein binding or clearance.
- Support clinicians who order the test by means of education and various training strategies in order to promote its optimal use.
- Monitor the number of requests and the costs associated with the test, and adjust the strategies or interventions used as needed.
- If included in the *Répertoire*, the test will have to comply with ISO 15189 requirements.

SIGLES ET ACRONYMES

CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
CMIA	Immunoessai par microparticules chimioluminescentes (de l'anglais : <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
EEG	Électroencéphalogramme
EMIT	Immunoessai par multiplication enzymatique (de l'anglais : <i>Enzyme Multiplied Immunoassay Technique</i>)
GABA	Acide γ -aminobutyrique (de l'anglais : <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PETINIA	Immunoessai d'inhibition turbidimétrique renforcé par particules (de l'anglais : <i>Particle-Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay</i>)
THHS	Texas Health and Human Services
VP	Valeur pondérée

INTRODUCTION

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée par la grappe Montréal-CHUM, (ci-après nommée « laboratoire demandeur ») au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique au *Répertoire* ([Tableau 1](#)).

Advenant la reconnaissance de la pertinence du dosage de l'acide valproïque libre par méthode immunologique, celui-ci serait ajouté au *Répertoire*. Le *Répertoire* comprend le dosage de la concentration totale de l'acide valproïque, également réalisé par méthode immunologique. À noter que la pertinence de cette dernière analyse n'est pas évaluée dans ces travaux.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal – Centre hospitalier universitaire de Montréal (Laboratoire de biochimie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont)
Nom de l'analyse	Dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique
Objectif	Mesurer la concentration sanguine de l'acide valproïque libre.
Population cible	Personnes traitées par acide valproïque, pour lesquelles des facteurs cliniques susceptibles de modifier sa liaison aux protéines plasmatiques ou son élimination sont présents.
Intervention proposée	Le dosage immunologique de l'acide valproïque libre est réalisé selon le même principe que celui de la fraction totale, soit la méthode PETINIA. La trousse proposée par le laboratoire demandeur est Atellica ^{MC} CH Valproic Acid sur les instruments Atellica Solution de la compagnie Siemens Healthineers ^{MC} . Il existe d'autres trousse homologuées par Santé Canada (Annexe F du document <i>Annexes complémentaires</i>) et d'autres méthodes sur lesquelles peuvent reposer le dosage immunologique de ce médicament, notamment les méthodes CMIA et EMIT.
Comparateurs	Dosage sanguin de l'acide valproïque total par méthode immunologique
Trajectoire de l'échantillon	Le prélèvement sanguin est acheminé vers le laboratoire désigné. Un dosage de la fraction totale est d'abord réalisé sur l'échantillon sanguin. Ce même échantillon est ensuite filtré sur colonne afin de recueillir uniquement la fraction non liée aux protéines de l'acide valproïque, soit la fraction libre. L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale selon le laboratoire demandeur.

Temps de réponse	Le laboratoire demandeur propose un temps de réponse de 3 jours ouvrables suivant la réception de l'échantillon au laboratoire.
Valeur pondérée*	22,57 par échantillon (+ 5,7 pour le dosage de la fraction totale)
Analyses prévues annuellement	Le laboratoire demandeur prévoit réaliser 1 600 analyses lors de la première année suivant l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique pour l'ensemble de la population desservie par la grappe Montréal-CHUM.

Sigles et acronymes : CMIA : Immunoessai par microparticules chimioluminescentes (de l'anglais : *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*) ; EMIT : Immunoessai par multiplication enzymatique (de l'anglais : *Enzyme Multiplied Immunoassay Technique*) ; PETINIA : Immunoessai d'inhibition turbidimétrique renforcé par particules (de l'anglais : *Particle-Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay*).

* La valeur pondérée (VP) est la valeur relative associée à chacune des procédures contenues dans le *Répertoire*. Elle reflète les ressources nécessaires (ressources humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la littérature scientifique et grise, une consultation des parties prenantes ainsi qu'une évaluation de l'impact budgétaire d'une éventuelle introduction du test au *Répertoire*. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

1.1 Recommandation antérieure de l'INESSS

En 2014, l'INESSS a évalué la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin de l'acide valproïque libre par immunodosage CMIA (INESSS, 2014). Cette évaluation s'est conclue par une recommandation de refus d'introduction en raison d'un manque de données en soutien à la validité et à l'utilité cliniques. Notamment, la corrélation entre la concentration mesurée et l'état clinique des personnes n'était pas suffisamment établie. Depuis 2014, de nouvelles études permettant d'apprécier la validité et l'utilité cliniques du dosage de l'acide valproïque libre ont été publiées.

2 DIMENSION POPULATIONNELLE

L'acide valproïque est un médicament utilisé notamment pour le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires (Safdar et Ismail, 2023). Au Canada, près de 1 % de la population est touchée par l'épilepsie (*Association Québécoise d'Épilepsie, 2025*), et une proportion similaire présente un trouble bipolaire (Gouvernement Québec, 2024).

L'action de l'acide valproïque repose sur plusieurs mécanismes, notamment l'augmentation des niveaux de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la modulation des canaux ioniques, la diminution de la neurotransmission dopaminergique et le renforcement de la neurotransmission sérotoninergique (Romoli *et al.*, 2019).

2.1 Suivi thérapeutique des personnes traitées avec de l'acide valproïque

2.1.1 Pharmacocinétique de l'acide valproïque

L'acide valproïque se lie fortement aux protéines plasmatiques (environ 90 %), principalement à l'albumine. Seule la fraction libre est pharmacologiquement active (Lin *et al.*, 2022).

La fraction libre de l'acide valproïque peut augmenter dans plusieurs situations, notamment en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, d'hypoalbuminémie ou de présence de substances endogènes entrant en compétition pour les sites de liaison aux protéines plasmatiques (Methaneethorn, 2018; Tseng *et al.*, 2021).

2.1.2 Intervalles thérapeutiques de l'acide valproïque

L'intervalle thérapeutique recommandé pour un dosage sanguin de l'acide valproïque total est d'environ 50 à 125 $\mu\text{g/ml}$ (Methaneethorn, 2017). Différents intervalles de concentration cibles pour le dosage sanguin de l'acide valproïque libre ont été suggérés dans la littérature scientifique, tels que 5 à 15 $\mu\text{g/ml}$ ou 5 à 10 $\mu\text{g/ml}$, mais l'intervalle thérapeutique optimal n'est pas encore bien défini (Lin *et al.*, 2022).

2.1.3 Surveillance thérapeutique de l'acide valproïque

La relation dose-réponse de l'acide valproïque présente une variabilité interindividuelle, liée à la saturation de sa liaison aux protéines plasmatiques (Patsalos *et al.*, 2018). Par conséquent, un suivi thérapeutique pourrait contribuer à prévenir les échecs thérapeutiques et les effets indésirables (Hiemke *et al.*, 2018).

2.1.4 Effets indésirables associés à l'acide valproïque

L'acide valproïque peut être associé à des toxicités variées touchant les systèmes neurologique, hépatique, hématologique et métabolique. Une augmentation de la fraction

libre active de l'acide valproïque dans le sang accroît le risque de toxicité et d'exacerbation des effets indésirables (Lin *et al.*, 2022). Les manifestations cliniques les plus fréquentes causées par une augmentation de la fraction libre de l'acide valproïque incluent la thrombocytopenie et la dépression du système nerveux central (altération de l'état de conscience, confusion, léthargie) (Sztajnkrzyer, 2002).

2.2 Population visée par l'analyse

Selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre serait pertinent chez les personnes présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament. Il pourrait être indiqué dans certaines situations où l'état clinique des patients est stable¹, mais serait particulièrement utile lorsque l'état clinique est instable et pourrait nécessiter une hospitalisation en soins intensifs.

Selon ces mêmes cliniciens, un dosage de la forme libre de l'acide valproïque serait nécessaire dans environ 1 % à 5 % des dosages de la forme totale. Les volumes de dosage de la forme libre réalisés par le laboratoire demandeur représentent environ 3 % des dosages de la forme totale effectués dans l'ensemble du Québec, ce qui corrobore le besoin exprimé par les cliniciens. Toutefois, cette proportion pourrait augmenter advenant l'inscription de l'analyse au *Répertoire*.

2.3 Situation actuelle

La mesure de la concentration totale de l'acide valproïque par méthode immunologique est disponible au *Répertoire* (code 30601) à l'échelle locale dans plusieurs laboratoires au Québec. Le dosage sanguin de l'acide valproïque libre est réalisé *hors Répertoire* par le laboratoire demandeur au moyen d'une méthode immunologique. Selon les cliniciens consultés, aucune autre grappe de laboratoires n'offrirait cette analyse.

Selon les informations transmises par le laboratoire demandeur et confirmées lors des consultations, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre s'accompagne toujours d'un dosage de la concentration totale, effectué sur le même échantillon.

Des formules mathématiques existent pour estimer la concentration de l'acide valproïque libre à partir du dosage sanguin de l'acide valproïque total et du dosage de l'albumine. Les cliniciens consultés mentionnent que ces formules comportent des limites importantes et sont peu, voire pas utilisées en pratique clinique, ce qui est également rapporté dans la littérature scientifique (Riker *et al.*, 2018).

¹ Dans cet avis, l'état clinique stable d'une personne fait référence à des signes vitaux normaux ou à l'intérieur de valeurs jugées acceptables, des symptômes qui restent relativement constants et l'absence de signes de détérioration aiguë de la condition clinique (p.ex. altération rapide de l'état de conscience). Cette personne peut être hospitalisée ou non.

2.4 Besoins de santé

Selon les cliniciens consultés, la mesure de la concentration de l'acide valproïque total peut masquer une augmentation de la fraction libre au-delà du seuil de toxicité, notamment lorsqu'un déséquilibre survient entre les fractions liées et non liées aux protéines plasmatiques. Par conséquent, cette augmentation de la fraction libre du médicament peut entraîner des toxicités suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation.

Les cliniciens consultés mentionnent interrompre parfois le traitement, de façon temporaire ou définitive, lors de manifestations cliniques évocatrices d'une toxicité, et ce, même lorsque la concentration de l'acide valproïque total se situe dans l'intervalle thérapeutique. Ils indiquent qu'en l'absence du test, certains examens complémentaires seraient utilisés pour préciser l'étiologie d'une altération de la conscience ou d'une thrombocytopénie.

2.5 Constats et incertitudes

- L'acide valproïque est un médicament indiqué pour le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires.
- L'acide valproïque se lie fortement aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine. Seule la fraction libre de ce médicament, c'est-à-dire celle non liée aux protéines, est pharmacologiquement active.
- Le résultat du dosage sanguin de l'acide valproïque total peut, dans certains contextes cliniques, ne pas refléter adéquatement la fraction libre du médicament. Une sous-estimation de la fraction libre de l'acide valproïque est susceptible d'augmenter le risque de toxicités neurologiques et hématologiques.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre est pertinent en cas de suspicion de toxicité, quelle que soit l'indication thérapeutique, notamment chez les personnes présentant des facteurs susceptibles d'altérer la capacité de liaison du médicament à l'albumine ou son élimination.
- Il existe des formules mathématiques pour estimer la concentration sanguine de l'acide valproïque libre à partir de la concentration de la forme totale et de celle de l'albumine. Elles sont peu, voire pas, utilisées dans la pratique clinique en raison de leurs limites importantes.
- Les cliniciens consultés ont rapporté qu'en l'absence du dosage sanguin de l'acide valproïque libre chez une personne présentant un état clinique instable, le traitement pourrait être interrompu et des examens complémentaires seraient nécessaires.

3 DIMENSION CLINIQUE

Dans le contexte de la présente évaluation, le principe selon lequel la concentration mesurée de l'acide valproïque total reflète l'état clinique de la majorité des personnes traitées, notamment l'effet thérapeutique et le risque de toxicité, n'est pas remis en doute.

La revue de la littérature scientifique effectuée par l'INESSS a permis de repérer cinq études de cohorte rétrospectives (Brown *et al.*, 2022; Dore *et al.*, 2017; Tseng *et al.*, 2020; Wallenburg *et al.*, 2017; Webb *et al.*, 2025) qui présentent des résultats relatifs à la validité et à l'utilité cliniques du dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique.

Suivant l'évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées et effectuées au moyen de la grille ROBINS-E, quelques préoccupations ont été soulevées (Annexe H du document *Annexes complémentaires*). En plus du caractère rétrospectif des études et de l'hétérogénéité relativement au nombre et à l'âge des participants inclus, des variations des valeurs seuils utilisées pour catégoriser les intervalles thérapeutiques et la thrombocytopénie ont été observées. Des biais de sélection ont été identifiés, notamment ceux liés aux interactions médicamenteuses susceptibles de varier les concentrations mesurées de l'acide valproïque (Brown *et al.*, 2022; Dore *et al.*, 2017; Tseng *et al.*, 2020; Webb *et al.*, 2025).

3.1 Validité clinique

La validité clinique d'un test repose sur sa capacité à distinguer un ou plusieurs états de santé au sein d'une population donnée (HAS, 2014). Dans le contexte du présent avis, les études repérées (Brown *et al.*, 2022; Dore *et al.*, 2017; Tseng *et al.*, 2020; Wallenburg *et al.*, 2017; Webb *et al.*, 2025) présentent des données sur la capacité du dosage sanguin de l'acide valproïque libre à distinguer les personnes qui présentent des toxicités induites par le médicament de celles qui sont dans l'intervalle thérapeutique, et ce, par rapport au dosage de la fraction totale. Des données sur l'association entre l'élévation de la concentration de la fraction libre et l'apparition d'effets indésirables sont également présentées.

3.1.1 Discordance entre la concentration totale et libre de l'acide valproïque et facteurs contributifs

Les études de Wallenburg et ses collaborateurs (2017), Brown et ses collaborateurs (2022) ainsi que Webb et ses collaborateurs (2025) présentent des données montrant que chez des personnes, notamment hospitalisées en soins intensifs ou présentant des facteurs de risque comme l'insuffisance rénale ou l'hypoalbuminémie, la proportion de ceux identifiés comme étant dans l'intervalle thérapeutique selon la mesure de la concentration de l'acide valproïque total ne corrèle pas systématiquement avec celle basée sur la mesure de la fraction libre. En effet, les données des études de Brown et ses collaborateurs (2022) et de Webb et ses collaborateurs (2025) montrent que le

classement thérapeutique (sous-thérapeutique, dans l'intervalle ou suprathérapeutique) suivant une mesure de l'acide valproïque total et libre était discordant dans 70 % et 84 % des cas, respectivement ([Tableau 2](#)). Dans l'étude de Webb et ses collaborateurs (2025), le profil le plus fréquemment observé correspondait à une concentration de la forme totale dans l'intervalle thérapeutique et une concentration de la forme libre suprathérapeutique (32 %). Aucune occurrence d'une concentration libre sous-thérapeutique associée à une concentration de la forme totale dans l'intervalle thérapeutique n'a été observée (Webb *et al.*, 2025).

Dans l'étude de Brown et ses collaborateurs (2022), 42 % des personnes présentant une discordance thérapeutique avaient un profil similaire, c'est-à-dire que la concentration de l'acide valproïque total se situait dans l'intervalle thérapeutique alors que la concentration de la forme libre était suprathérapeutique (> 15 µg/ml).

De façon similaire, Wallenburg et ses collaborateurs (2017) ont effectué des dosages d'acide valproïque total et libre auprès de personnes hospitalisées et à haut risque de discordance pharmacocinétique en raison d'insuffisance rénale et d'hypoalbuminémie. Les données ont montré que 5 % des mesures de l'acide valproïque total étaient élevées (> 100 µg/ml), alors que cette proportion montait à 37 % pour les mesures de la fraction libre (> 12 µg/ml). Chez les personnes ayant une concentration d'acide valproïque libre suprathérapeutique, la concentration médiane d'albumine sérique était significativement plus basse que chez celles dont les concentrations libres étaient dans l'intervalle thérapeutique ($p = 0,02$), (Wallenburg *et al.*, 2017).

Comme mentionné plus tôt, chez l'adulte traité avec de l'acide valproïque, la fraction libre pharmacologiquement active du médicament qui est non liée aux protéines plasmatiques devrait se situer aux alentours de 10 %. Toutefois, les études réalisées auprès des populations hospitalisées notamment en soins intensifs ou présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison du médicament aux protéines plasmatiques ou son élimination montrent que la fraction médiane libre se situe plutôt à des niveaux 2 à 4 fois supérieurs à ceux attendus, soit entre 19,3 % à 35 % ([Tableau 2](#)), (Brown *et al.*, 2022; Wallenburg *et al.*, 2017; Webb *et al.*, 2025).

Tableau 2 Synthèse des résultats de discordance entre les fractions libre et totale de l'acide valproïque sanguin

(AUTEUR, ANNÉE) PAYS, DEVIS	POPULATION, NOMBRE (N) DE DOSAGES, ÂGE	INTERVALLE THÉRAPEUTIQUE	RÉSULTATS CLINIQUES
(Webb <i>et al.</i> , 2025) États-Unis Étude de cohorte rétrospective 2015 - 2023	311 personnes hospitalisées aux soins intensifs. N dosages : 550 Âge moyen : 58 ans (ÉT 17 ans)	[AVP] totale : 50 à 100 µg/ml [AVP] libre : 5 à 15 µg/ml [AVP] libre supratherapeutique : > 15 µg/ml	[AVP] totale et libre concordent dans 16 % des dosages. Facteurs déterminants de niveaux augmentés [AVP] libre : <ul style="list-style-type: none"> • [ALB] rapport de cotes ajusté : 0,17 (IC95 % 0,08 - 0,36); $p < 0,001$ • [azote uréique sanguin] rapport de cotes ajusté : 1,36 (IC95 % 1,09 - 1,70); $p = 0,007$ [AVP] libre médiane : 35 % (IQR 25 % - 63 %)
(Brown <i>et al.</i> , 2022) États-Unis Étude de cohorte rétrospective 2014 - 2018	256 personnes hospitalisées aux soins intensifs. N dosages : 1 total et 1 libre pour tous Âge médian : 56 ans (IQR 42 - 70 ans)	[AVP] totale : 50 à 125 µg/ml [AVP] libre : 5 à 15 µg/ml [AVP] libre supratherapeutique : > 15 µg/ml	[AVP] totale et libre concordent dans 30 % des dosages. 36,3 % des personnes : [AVP] libre > 15 µg/ml Analyse multivariée (115 personnes) : <ul style="list-style-type: none"> • Chaque diminution de 10 g/L d'albumine, [AVP] libre augmente de 4,60 µg/ml (IC95 % 2,71 - 6,49) ; $p < 0,001$ • Chaque augmentation de 5 µg/ml [AVP] totale, [AVP] libre augmente de 1,72 µg/ml (IC95 % 1,48 - 1,96) ; $p < 0,001$ [AVP] libre médiane : 23,6 % (min. 17,0 % - max. 33,9 %)
(Wallenburg <i>et al.</i> , 2017) Pays bas Étude de cohorte rétrospective 2014 - 2015	132 personnes hospitalisées ou institutionnalisées avec insuffisance rénale ou hypoalbuminémie. N dosages : 273 Âge moyen : 65 ans (min. 10 ans - max. 93 ans)	[AVP] totale : 50 à 100 µg/ml (épilepsie); 60 à 120 µg/ml (troubles bipolaires) [AVP] libre : 4 à 12 µg/ml [AVP] libre seuil toxique : > 12 µg/ml	37 % des personnes : [AVP] libre > 12 µg/ml ; 5 % des personnes : [AVP] totale > 100 µg/ml Albumine sérique plus faible chez les personnes avec [AVP] libre ≥ 12 µg/ml ($p = 0,02$) : <ul style="list-style-type: none"> • [AVP] libre ≥ 12 µg/ml : [ALB] 28 (17- 43) mg/L • [AVP] libre < 12 µg/ml : [ALB] 34 (15 - 46) mg/L [AVP] libre médiane : 19,3 % (min. 8,4 % - max. 81,7 %)

Sigles et acronymes : [ALB] : concentration d'albumine; [AVP] : concentration d'acide valproïque; ÉT : écart-type; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IQR : intervalle interquartile (de l'anglais *interquartile range*); min : minimum; max : maximum.

3.1.2 Association entre la concentration d'acide valproïque libre et la survenue d'effets indésirables

3.1.2.1 Toxicités physiologiques

Les résultats des études de Tseng et ses collaborateurs (2020), ainsi que de Webb et ses collaborateurs (2025) montrent une association significative entre des concentrations élevées de l'acide valproïque libre et la thrombocytopenie, en particulier chez les personnes hospitalisées en soins intensifs (Annexe G du document *Annexes complémentaires*).

Webb et ses collaborateurs (2025) ont observé que chaque augmentation de 2,5 µg/ml de la concentration d'acide valproïque libre était significativement associée à un risque accru de thrombocytopenie ($p = 0,003$). Selon Tseng et ses collaborateurs (2020), une

concentration d'acide valproïque libre supérieure à 14,67 µg/ml constituerait le meilleur prédicteur de la survenue d'une thrombocytopénie (AUC 0,77; $p < 0,001$)².

Par ailleurs, une concentration élevée d'acide valproïque libre (≥ 15 µg/ml) selon l'étude de Webb et ses collaborateurs (2025) pourrait être associée au développement d'une hépatotoxicité. Chaque augmentation de 2,5 µg/ml de la concentration d'acide valproïque libre était significativement associée à une hausse du risque d'hépatotoxicité ($p < 0,001$) (Webb *et al.*, 2025).

Dans l'étude de Brown et ses collaborateurs (2022), l'hépatotoxicité, la thrombocytopénie et l'hyperammoniémie sont survenues dans 8,1 %, 27,1 % et 21,1 % des cas, respectivement. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'association entre la concentration d'acide valproïque libre et la survenue de ces événements indésirables (Annexe G du document *Annexes complémentaires*).

3.1.2.2 Toxicités neurologiques

Une étude québécoise de Dore et ses collaborateurs (2017) menée auprès de personnes présentant une hypoalbuminémie a montré que, contrairement à la concentration de l'acide valproïque total, la concentration de la forme libre était significativement corrélée au nombre d'événements neurologiques indésirables ($p = 0,013$), soit en moyenne 4,8 symptômes par personne (Annexe G du document *Annexes complémentaires*). Chez les personnes présentant des symptômes neurologiques ($n = 29/41$), la concentration médiane de l'acide valproïque libre était plus élevée (12,8 contre 6,9 µg/ml, $p = 0,039$) que chez celles ne présentant pas de symptômes neurologiques ($n = 12/41$) (Dore *et al.*, 2017). L'analyse par courbe AUC ROC³ a montré une performance prédictive significative (0,776, $p = 0,007$) de la concentration de l'acide valproïque libre pour la survenue d'au moins un événement indésirable neurologique, contrairement à la concentration de l'acide valproïque total, dont la performance n'était pas significative (0,642, $p = 0,167$).

Selon les auteurs, chez les personnes présentant une hypoalbuminémie, la concentration d'acide valproïque libre peut être élevée malgré un dosage sanguin de l'acide valproïque total normal, expliquant ainsi la survenue d'effets neurologiques indésirables (Dore *et al.*, 2017).

² AUC : aire sous la courbe (de l'anglais : *area under the curve*).

³ AUC ROC : aire sous la courbe ROC (de l'anglais : *area under the receiver operating characteristic curve*).

3.2 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test renvoie à son aptitude à améliorer le devenir clinique des personnes en fonction d'événements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en matière d'optimisation des décisions de traitement et, en corollaire, des stratégies thérapeutiques (HAS, 2014).

Parmi les cinq études repérées par la revue de littérature scientifique de l'INESSS, une étude réalisée en contexte réel de pratique clinique concerne l'appréciation de l'utilité clinique du suivi pharmacologique de l'acide valproïque libre chez des personnes hospitalisées ou présentant des facteurs de risque comme l'insuffisance rénale ou l'hypoalbuminémie (Wallenburg *et al.*, 2017). Parmi les personnes avec l'hypoalbuminémie et une concentration élevée d'acide valproïque libre ($> 12 \mu\text{g/ml}$), 77,6 % (n = 38/49) ont présenté une toxicité. Les manifestations de toxicité rapportées comprenaient principalement de la somnolence, une altération de l'état de conscience, de la rigidité, de la confusion, ainsi que de l'hypotension et de la léthargie. Chez 95 % (n = 36/38) des personnes présentant une concentration élevée de l'acide valproïque libre et une toxicité, la dose du médicament a été réduite. La réduction médiane de la dose était de 40 % (min. 10 % - max. 68 %). Cela a entraîné une diminution de la concentration médiane de l'acide valproïque libre de 59 % (min. 33 % - max. 82 %) (Wallenburg *et al.*, 2017). Cette réduction a permis l'amélioration ou la disparition des symptômes de toxicité chez 75 % (n = 27/36) des personnes. Chez 7 des 36 personnes, il n'était pas possible de déterminer si la réduction de dose a entraîné l'amélioration des symptômes. Aucune amélioration des symptômes n'a été constatée chez 2 personnes malgré la réduction de la dose. Les auteurs ont présumé que, pour ces 2 personnes, les symptômes n'étaient pas liés à l'acide valproïque (Wallenburg *et al.*, 2017).

Selon les auteurs, le suivi pharmacologique des concentrations d'acide valproïque libre permettrait d'optimiser la prise en charge des personnes à risque, notamment celles présentant une hypoalbuminémie (Wallenburg *et al.*, 2017).

3.2.1 Perspectives des cliniciens consultés

Les cliniciens consultés ont mentionné que chez les personnes ayant un état clinique stable, le dosage sanguin de l'acide valproïque total est généralement suffisant pour favoriser une prise en charge adéquate. Chez les personnes ayant un état clinique instable, ils estiment que le dosage sanguin de l'acide valproïque libre offre de meilleures performances que celui de l'acide valproïque total pour le suivi des toxicités, puisqu'il permet d'évaluer directement la fraction libre pharmacologiquement active du médicament. Selon les cliniciens consultés, le dosage de l'acide valproïque libre permet une prise en charge plus rapide des effets indésirables et, conséquemment, la prévention de certaines complications associées ainsi qu'une réduction de la durée d'hospitalisation.

De plus, les cliniciens mentionnent que le test permettrait également d'éviter certains examens complémentaires utilisés pour préciser l'étiologie d'une altération de la conscience ou d'une thrombocytopénie, tels qu'un dosage d'ammoniaque, des formules sanguines complètes ou des examens d'imagerie médicale (p.ex., tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique (IRM) et électroencéphalogramme (EEG)).

Selon la revue de la littérature réalisée par l'INESSS, aucune étude évaluant l'impact du dosage sanguin de l'acide valproïque libre sur la durée d'hospitalisation ou autres examens complémentaires n'a été repérée.

3.3 Constats et incertitudes

- Selon les études repérées, l'interprétation clinique de la concentration de l'acide valproïque total et libre était discordante dans 70 % à 84 % des dosages réalisés chez les personnes hospitalisées, notamment en soins intensifs ou présentant des facteurs de risque comme l'insuffisance rénale ou l'hypoalbuminémie.
- Les mêmes études montrent également que 32 % à 42 % des personnes qui présentent une concentration d'acide valproïque total jugée dans l'intervalle thérapeutique ont en fait une fraction libre de 2 à 4 fois supérieure aux valeurs attendues.
- Chez les personnes hospitalisées en soins intensifs présentant une hypoalbuminémie et une toxicité neurologique, la concentration de l'acide valproïque libre était environ 2 fois plus élevée que chez celles ne présentant pas cette toxicité.
- Chez les personnes hospitalisées en soins intensifs dont l'état clinique est instable, les études repérées indiquent que le dosage sanguin de l'acide valproïque libre permet d'ajuster la posologie, et par conséquent, de réduire les effets indésirables.
- Les cliniciens consultés estiment que le dosage sanguin de l'acide valproïque total est généralement suffisant pour la prise en charge adéquate des personnes dont l'état clinique est stable.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage de l'acide valproïque libre permet une prise en charge plus rapide des effets indésirables et des toxicités et, conséquemment, de réduire la durée d'hospitalisation et le nombre d'examens nécessaires au diagnostic différentiel.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

Une recherche exploratoire réalisée sur différents sites Web d'organisations publiques canadiennes et de centres médicaux en Amérique du Nord a permis d'identifier plusieurs documents provenant de centres offrant le dosage de la fraction libre de l'acide valproïque. Cela inclut notamment des établissements en Colombie-Britannique (British Columbia Children's and Women's Hospital, 2022), au Manitoba (St. Boniface Hospital, 2014), et en Ontario (Hamilton Regional Laboratory Medicine Program, 2018; SickKids Hospital, 2026). De plus, des laboratoires nationaux aux États-Unis réalisent également le dosage sanguin de l'acide valproïque libre (ARUP-Laboratories, 2026; Mayo Clinic, 2026).

Aucun guide de pratique clinique ni rapport d'évaluation des technologies de la santé portant sur le dosage sanguin de l'acide valproïque libre n'a été repéré dans la revue de la littérature scientifique et grise.

Aux États-Unis, Texas Health and Human Services souligne que la mesure directe de la fraction libre de l'acide valproïque permet d'ajuster la posologie, en particulier chez les personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale (Texas Health and Human Services, 2024).

4.1 Contexte social

Au Québec, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre a fait l'objet d'une recommandation de refus d'introduction au *Répertoire* en 2014 par l'INESSS (INESSS, 2014). Au moment de la réception de la demande de réévaluation à l'INESSS à l'automne 2025, la grappe Montréal-CHUM continuait d'offrir l'analyse aux cliniciens qui en font la demande et assumait les coûts associés à l'ajout de l'étape d'ultrafiltration nécessaire au dosage de la fraction libre de l'acide valproïque par rapport à celui de la forme totale.

Lors des consultations menées par l'INESSS, les cliniciens ont mentionné qu'advenant l'introduction au *Répertoire* du dosage de l'acide valproïque libre, des demandes pourraient provenir de l'ensemble de la province. Selon eux, le temps nécessaire au transport et à l'analyse des échantillons provenant de l'extérieur de la grappe Montréal-CHUM pourrait limiter l'utilisation du test, même dans des situations cliniquement pertinentes. Dans un souci d'équité des soins à l'échelle provinciale, les cliniciens consultés estiment que d'autres grappes pourraient alors offrir le test afin de répondre aux besoins des personnes et des cliniciens qu'elles desservent.

Lors des consultations menées par l'INESSS au cours de la présente réévaluation, les cliniciens ont rapporté que le dosage sanguin de l'acide valproïque libre avait démontré sa pertinence clinique dans divers contextes de soins et devrait être accessible afin d'assurer une prise en charge optimale des personnes traitées par ce médicament.

4.2 Constats et incertitudes

- Le laboratoire demandeur réalise le dosage sanguin de l'acide valproïque libre depuis plusieurs années afin de répondre à la demande provenant principalement des installations et établissements desservis par la grappe Montréal-CHUM.
- Aucun guide de pratique clinique ni rapport d'évaluation des technologies de la santé, mentionnant explicitement la pertinence du dosage sanguin de l'acide valproïque libre, n'a été repéré dans la revue de la littérature scientifique et grise.
- Advenant l'introduction du dosage sanguin de l'acide valproïque libre au *Répertoire*, les cliniciens consultés indiquent que d'autres grappes pourraient vouloir offrir le test afin de répondre aux demandes provenant des établissements qu'ils desservent, et ce, dans un souci d'équité des soins.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

La dimension organisationnelle repose sur l'information issue de la revue de la littérature scientifique et grise, des documents transmis par le laboratoire demandeur et de la perspective des cliniciens consultés. Elle prend aussi en compte les informations fournies par le MSSS notamment en ce qui concerne les volumes d'analyses et les équipements de laboratoire. Les barrières et les facilitateurs liés au dosage sanguin de l'acide valproïque libre ont été explorés.

5.1 Méthodes de dosage de l'acide valproïque libre

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour le dosage immunologique de la fraction libre de l'acide valproïque, notamment l'immunoessai microparticulaire à chimiluminescence (CMIA) (Wang *et al.*, 2021), la technique immunoenzymatique multipliée (EMIT) (Levy *et al.*, 1984) et l'inhibition turbidimétrique renforcée par particules (PETINIA) (Dubois *et al.*, 2020). De plus, des méthodes chromatographiques peuvent être utilisées pour réaliser ce dosage (Gu *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2017).

Selon les cliniciens consultés, les méthodes immunologiques sont à privilégier pour le dosage sanguin de l'acide valproïque libre, car l'accès aux méthodes chromatographiques demeure limité à l'échelle provinciale en raison de leur complexité analytique et de leur coût élevé.

5.2 Capacité du système : ressources matérielles et humaines

Le dosage sanguin de l'acide valproïque libre, qui requiert une étape d'ultrafiltration de l'échantillon, repose sur la même méthode immunologique que celle utilisée pour l'acide valproïque total. Les cliniciens consultés soulignent que les trousse immunologiques pour le dosage sanguin de l'acide valproïque total sont compatibles avec plusieurs appareils et que les équipements sont déjà disponibles à l'échelle provinciale. Une liste des trousse homologuées par Santé Canada pour le dosage immunologique de l'acide valproïque total est présentée dans l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

Par ailleurs, les ressources humaines nécessaires à la réalisation du dosage sanguin de l'acide valproïque libre seraient également disponibles à l'échelle provinciale, selon les consultations menées. Néanmoins, une formation spécifique du personnel de laboratoire pourrait être requise, notamment pour la réalisation de l'étape supplémentaire d'ultrafiltration.

Selon les données du système de compilation des statistiques de laboratoire CentraLab pour l'année 2025, 33 établissements différents situés dans 17 régions socio-sanitaires du Québec ont réalisé environ 53 000 dosages de l'acide valproïque total. Pour sa part, le laboratoire demandeur a enregistré environ 1 300 dosages de l'acide valproïque libre au cours de l'année 2025. Selon les données rapportées par le laboratoire demandeur, la

fraction libre représentait près de 31 % des demandes de dosage de l'acide valproïque total réalisées dans ce laboratoire.

5.3 Prescription des analyses

Lors des consultations, quelques cliniciens ont mentionné que cette analyse pourrait être surutilisée advenant son introduction au *Répertoire*. La majorité des cliniciens consultés estiment que le risque d'usage non judicieux demeure faible, mais jugent qu'il serait pertinent d'offrir de la formation aux éventuels prescripteurs du dosage sanguin de l'acide valproïque libre afin de favoriser son utilisation appropriée par rapport au dosage de la fraction totale de ce médicament.

5.4 Temps réponse du laboratoire

Le délai de réponse proposé par le laboratoire demandeur pour réaliser le dosage sanguin de l'acide valproïque libre est de 3 jours ouvrables suivant la réception de l'échantillon au laboratoire. Selon les cliniciens consultés, ce délai de réponse serait cliniquement acceptable pour les demandes non urgentes, s'il inclut le prélèvement de l'échantillon, le transport et la transmission du rapport d'analyse. Cependant, les cliniciens précisent qu'un délai de réponse de 24 heures ou moins est nécessaire dans les cas cliniques urgents.

Les cliniciens consultés rapportent également que d'autres laboratoires pourraient envisager d'offrir cette analyse pour répondre à une demande clinique locale et de favoriser l'obtention des résultats en temps opportun, notamment pour les demandes urgentes. Selon eux, le délai de réponse pourrait s'allonger si les échantillons doivent être envoyés à un laboratoire désigné hors de leur grappe.

5.5 Rapport de laboratoire

Les cliniciens consultés indiquent que le rapport de laboratoire pour le dosage sanguin de l'acide valproïque libre devrait inclure les valeurs de référence pour les intervalles thérapeutiques de la fraction libre et totale du médicament afin de guider les décisions cliniques.

5.6 Constats et incertitudes

- Les cliniciens consultés considèrent que les méthodes immunologiques sont adaptées pour le dosage sanguin de la fraction libre de l'acide valproïque.
- Les cliniciens consultés estiment que le délai de réponse de 3 jours ouvrables proposé par le laboratoire demandeur, calculé entre la réception de l'échantillon et l'obtention du résultat, est acceptable pour les analyses non urgentes. Toutefois, ils mentionnent qu'en situation urgente ce délai devrait être de 24 heures ou moins afin de préserver la pertinence clinique de l'analyse.
- Les ressources matérielles nécessaires à la réalisation du dosage sanguin de l'acide valproïque libre sont généralement disponibles au sein des grappes. L'étape d'ultrafiltration ne constitue pas un frein à son implantation, selon les cliniciens consultés.
- Quelques cliniciens ont mentionné que l'ajout au *Répertoire* du dosage sanguin de l'acide valproïque libre pourrait entraîner une surutilisation. Ils proposent qu'une formation soit offerte aux prescripteurs afin de favoriser une utilisation appropriée de l'analyse.

6 DIMENSION ÉCONOMIQUE

6.1 Efficience

Selon la revue de la littérature effectuée par l'INESSS, aucune étude n'ayant évalué l'efficience du dosage sanguin de l'acide valproïque libre chez les personnes traitées par ce médicament n'a été repérée.

6.1.1 Efficience du dosage sanguin de l'acide valproïque libre

L'INESSS ne peut pas évaluer avec précision l'efficience du dosage sanguin de l'acide valproïque libre, ajouté à celui de la fraction totale, par rapport au dosage de la fraction totale seul. Ni les résultats cliniques ni les coûts évités, associés aux bénéfices de l'analyse en temps opportun, ne peuvent être quantifiés de façon adéquate.

Toutefois, les avantages allégués par les cliniciens consultés du dosage sanguin de l'acide valproïque libre incluent, entre autres, la possibilité d'éviter certains tests utilisés dans le cadre du diagnostic différentiel, tels qu'un dosage d'ammoniac (5 \$), des formules sanguines complètes (2 \$) ou des examens d'imagerie médicale chez des patients hospitalisés - par exemple, une tomodensitométrie (environ 800 \$), une IRM (environ 800 \$) et un EEG (environ 100 \$)⁴. De plus, selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre favoriserait une prise en charge plus rapide des effets indésirables de l'acide valproïque et permettrait, par conséquent, d'éviter certaines complications associées, voire de réduire la durée d'hospitalisation.

En raison du manque de données permettant de quantifier l'ampleur des bénéfices pour la santé associés au dosage sanguin de l'acide valproïque libre et afin de tenir compte des coûts liés à l'analyse, une présentation de coûts a été réalisée par l'INESSS.

6.1.2 Présentation des coûts

Afin de tenir compte de la pratique actuelle, dans laquelle le dosage sanguin de l'acide valproïque libre est systématiquement réalisé de façon concomitante à un dosage sanguin de l'acide valproïque total, les coûts associés au dosage de la fraction libre, en ajout à ceux de la fraction totale sont comparés à ceux du dosage de la fraction totale seule. Ce dernier peut d'ailleurs être demandé seul, sans dosage de la fraction libre. La valeur pondérée soumise par le demandeur pour le dosage de la fraction libre est de 22,57 par échantillon. Les coûts sont présentés au [tableau 3](#).

⁴ Code 20361 - Formule sanguine complète (FSC) ou Hb-Ht-Plaq. automatisée et code 30029 ammoniac (Annexes 2025-2026 du [Répertoire](#)); 2026-008 Annexe 1 (MSSS) et manuel des médecins spécialistes – services de laboratoire en établissement (mars 2026).

Tableau 3 Présentation des coûts du dosage de l'acide valproïque libre, en ajout au dosage de l'acide valproïque total, comparativement au dosage de l'acide valproïque total seul

Analyse	Coût par analyse (vp)*
Dosage sanguin de l'acide valproïque libre, en ajout au dosage sanguin de l'acide valproïque total	28,27 [†]
Dosage sanguin de l'acide valproïque total [‡]	5,7

VP : Valeur pondérée.

* La VP est employée pour approximer les coûts liés au test. La VP est la valeur relative associée à chacune des procédures contenues dans le *Répertoire*. Elle reflète les ressources nécessaires (ressources humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure.

[†] Ce coût inclut celui du dosage de l'acide valproïque libre (22,57) ainsi que celui du dosage de l'acide valproïque total (5,7).

[‡] Le dosage sanguin de l'acide valproïque total est réalisé avec le suivi usuel des patients, ce qui peut inclure notamment d'autres analyses de laboratoire et divers tests d'imagerie médicale.

6.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout du test permettant le dosage sanguin de l'acide valproïque libre au *Répertoire* a été réalisée. Comme mentionné, cette analyse cible les personnes traitées par acide valproïque qui présentent des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

Les analyses présentent le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le dosage sanguin de l'acide valproïque libre n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) le scénario selon son introduction au *Répertoire*. Les analyses reposent notamment sur des données médico-administratives ainsi que sur des consultations auprès de cliniciens. Les principaux intrants cliniques et économiques utilisés dans les analyses sont présentés dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du dosage immunologique de l'acide valproïque libre

Item	Valeur	Source
Nombre de dosages sanguins de l'acide valproïque total réalisés au Québec (sur 3 ans)	51 481, 49 576 et 47 672	Données médico-administratives du MSSS
Proportion des dosages sanguins de l'acide valproïque total pour lesquels un dosage d'acide valproïque libre serait réalisé (sur 3 ans)	4 %, 5 % et 6 %	Laboratoire demandeur et cliniciens consultés
Coûts (VP*) :		
Dosage sanguin de l'acide valproïque libre	22,57	Répertoire et laboratoire demandeur
Envoi intragrappe [†]	2,60	
Envoi intergrappe [†]	4,40	

Sigles et acronymes : MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; VP : valeur pondérée.

* La VP est la valeur relative associée à chacune des procédures contenues dans le *Répertoire*. Elle reflète les ressources nécessaires (ressources humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure.

†Il a été considéré que 25 % des échantillons nécessiteront un transport intergrappe et 75 % un transport intragrappe. Cette hypothèse pourrait surestimer les coûts de transport puisque les échantillons qui seront prélevés dans l'établissement où l'analyse serait réalisée ne nécessiteront pas de transport. Ces estimations ont d'ailleurs été variées en analyses de sensibilité.

Il convient de préciser que :

- **Scénario *statu quo* (sans ajout de l'analyse au *Répertoire*) :**
 - Le coût nécessaire à la réalisation d'un dosage de la forme libre est exprimé par un calcul de VP de 22,57. Dans le cadre de cette analyse, aucun coût n'est attribué au scénario *statu quo* (sans ajout de l'analyse au *Répertoire*) car actuellement, l'analyse n'est pas inscrite au *Répertoire*. Toutefois, rappelons que le dosage de la fraction libre de l'acide valproïque est tout de même réalisé, et que les coûts qui y sont associés sont actuellement encourus par l'établissement demandeur.
 - Dans ce scénario, il a été considéré que seul le laboratoire demandeur continuerait de réaliser l'analyse afin de répondre aux demandes provenant majoritairement de sa grappe. Une projection du nombre de dosages de la forme libre a été réalisée à partir des volumes déclarés au cours des 5 dernières années, en proportion de l'ensemble des dosages de l'acide valproïque total réalisés durant la même période pour tout le Québec, soit environ 3 %. Par ailleurs, une diminution du nombre de dosages de l'acide valproïque total est observée à partir des données de volumétrie des années précédentes. Cette tendance à la baisse s'explique notamment par une diminution de l'utilisation de l'acide valproïque au Québec.
- **Nouveau scénario (avec ajout de l'analyse au *Répertoire*) :**
 - Dans ce scénario, le nombre de dosages d'acide valproïque libre a été estimé à partir du volume de dosages de la fraction totale actuellement réalisés.

- Selon les cliniciens consultés, un dosage de la fraction libre de l'acide valproïque serait nécessaire dans environ 1 % à 5 % des dosages de la forme totale. Cette proportion concorde avec celle actuellement estimée dans le scénario *statu quo*, soit environ 3 %. Advenant l'introduction de l'analyse au *Répertoire*, les cliniciens ont mentionné que cette proportion pourrait augmenter. Il a donc été considéré que la proportion des dosages de la fraction totale de l'acide valproïque pour lesquels un dosage de la fraction libre serait réalisé augmenterait à 4 %, 5 % et 6 % sur 3 ans.
- Le coût lié à l'achat d'équipement n'a pas été considéré puisque les laboratoires susceptibles d'offrir cette analyse advenant son introduction au *Répertoire* disposent déjà des analyseurs nécessaires. De plus, les coûts associés au développement et à la validation analytique par d'autres laboratoires éventuellement désignés pour offrir le test n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 5](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment la volumétrie anticipée et la valeur pondérée.

Tableau 5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du dosage immunologique de l'acide valproïque libre

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au <i>Répertoire</i>*				
Nombre de dosages sanguins de l'acide valproïque libre	1 452	1 624	1 796	4 872
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : ajout au <i>Répertoire</i>				
Nombre de dosages sanguins de l'acide valproïque libre	2 059	2 479	2 860	7 398
Coûts	52 752 \$	63 512 \$	73 273 \$	189 537 \$
Impact net[†]	52 752 \$	63 512 \$	73 273 \$	189 537 \$
Analyses de sensibilité[‡]	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			96 664 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			308 203 \$

Les chiffres ayant été arrondis, leur somme peut ne pas correspondre au total indiqué.

* Dans ce scénario, les dosages sanguins de l'acide valproïque libre sont couverts par le budget de fonctionnement de l'établissement du laboratoire demandeur. Ainsi, aucun coût n'est attribué à l'analyse évaluée.

† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

‡ Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la proportion des dosages sanguins de l'acide valproïque total pour lesquels un dosage sanguin de l'acide valproïque libre serait réalisé (scénario inférieur : 3 % ; scénario supérieur : 6 %, 8 % et 10 % sur 3 ans), de la répartition des transports intragrappes et intergrappes (scénario inférieur : 70 % des transports intragrappes, 15 % intergrappes et 15 % sans transport; scénario supérieur : 50 % des transports intragrappes et 50 % intergrappes) et de la VP (- 15 %, considérant que la VP proposée par le laboratoire demandeur est jugée élevée).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* du dosage immunologique de l'acide valproïque libre chez les personnes traitées par ce médicament et présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du

médicament, entraînerait des coûts de 189 537 \$ (variant de 96 664 \$ à 308 203 \$ selon les analyses de sensibilité) au cours des 3 premières années. Il est estimé que 7 398 analyses seront effectuées sur cet horizon.

Par ailleurs, certains cliniciens consultés ont soulevé la possibilité d'une augmentation importante du nombre de dosages sanguins de l'acide valproïque libre résultant d'une utilisation non pertinente de l'analyse, suivant son introduction au *Répertoire*. Ainsi, selon cette éventualité, l'impact budgétaire associé à son introduction au *Répertoire* pourrait atteindre 1,2 M \$ sur 3 ans, pour la réalisation d'environ 46 000 analyses. Toutefois, comme mentionné précédemment, ce scénario demeure peu probable selon la majorité des cliniciens consultés qui estiment que l'offre de formation aux futurs prescripteurs devrait favoriser un usage approprié.

L'impact du dosage immunologique de l'acide valproïque libre sur les différents tests et suivis médicaux pouvant être évités, ainsi que sur les ajustements de dose d'acide valproïque, n'a pas été quantifié. Par conséquent, l'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles qui pourraient en découler.

6.3 Constats et incertitudes

- Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage de la fraction libre de l'acide valproïque n'a été repérée dans la revue de la littérature scientifique.
- L'efficacité de l'analyse ne peut pas être évaluée en l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation.
- Chez les personnes traitées par acide valproïque présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament, le dosage sanguin de l'acide valproïque libre doit toujours être accompagné d'un dosage de l'acide valproïque total. La valeur pondérée du dosage de la fraction libre (22,57) s'ajoute donc à celle du dosage de la forme totale (5,7), pour un total de 28,27.
- L'introduction de l'analyse au *Répertoire* entraînerait des coûts de 189 537 \$ au cours des trois 3 premières années pour un total de 7 398 analyses.
- L'analyse de l'INESSS ne tient pas compte des économies potentielles pouvant découler d'une prise en charge optimisée des patients ainsi que d'une diminution du recours à certains examens complémentaires. De plus, elle ne tient pas compte des coûts associés au développement et à la validation de l'analyse pour les autres laboratoires éventuellement désignés.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'INESSS reconnaît la pertinence du dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique. Les considérations évoquées pour appuyer cette position sont, notamment, que :

- Depuis la dernière évaluation réalisée en 2014, la revue de la littérature scientifique effectuée dans le cadre de ces travaux a permis de repérer des études appuyant la validité et l'utilité cliniques de l'analyse.
- La valeur clinique du dosage sanguin de l'acide valproïque libre est reconnue par les cliniciens consultés chez les personnes traitées par acide valproïque qui nécessitent une hospitalisation en soins intensifs ou qui présentent des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament. Cette analyse permet une meilleure prise en charge des effets indésirables comparativement au dosage sanguin de l'acide valproïque total seul.
- Le besoin clinique s'est accentué au cours des dernières années comme en témoigne l'augmentation des demandes pour le dosage sanguin de l'acide valproïque libre et la disponibilité d'une offre de service similaire dans d'autres provinces canadiennes.
- Le déploiement de l'offre de service à l'échelle provinciale ne devrait pas être limité par l'accès aux ressources humaines et matérielles.
- Le risque d'une augmentation du nombre de personnes admissibles à l'analyse, et, par conséquent, de l'impact budgétaire associé, est jugé faible en raison de la diminution de l'utilisation de l'acide valproïque et du nombre limité de personnes susceptibles d'en bénéficier.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'introduire le dosage sanguin de l'acide valproïque libre par méthode immunologique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

- Prescrire le dosage sanguin de l'acide valproïque libre aux personnes traitées par acide valproïque qui nécessitent une hospitalisation en soins intensifs en raison d'un état clinique instable ou présentant des facteurs susceptibles d'altérer la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination du médicament.
- Soutenir les prescripteurs de l'analyse par de l'enseignement et diverses stratégies de formation afin de favoriser un usage optimal de l'analyse.
- Assurer un suivi du nombre de demandes et des coûts associés à l'analyse, et ajuster les stratégies ou les interventions employées au besoin.
- Advenant son introduction au *Répertoire*, l'analyse devra se conformer aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- ARUP-Laboratories. (2026). *Valproic Acid, Free and Total*.
<https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0099310>
- Association Québécoise d'Épilepsie. (2025) <https://aqepilepsie.org/a-propos/>
- British Columbia Children's and Women's Hospital. (2022). *Free Valproic acid*.
<http://www.elabhandbook.info/PHSA/Test/PrintPageWithMaster.aspx>
- Brown, C. S., Liu, J., Riker, R. R., Mara, K. C., Rabinstein, A. A., Fraser, G. L., May, T. L., Seder, D. et Gagnon, D. J. (2022). Evaluation of Free Valproate Concentration in Critically Ill Patients. *Crit Care Explor*, 4(9), e0746.
<https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000746>
- Dore, M., San Juan, A. E., Frenette, A. J. et Williamson, D. (2017). Clinical Importance of Monitoring Unbound Valproic Acid Concentration in Patients with Hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*, 37(8), 900-907.
<https://doi.org/10.1002/phar.1965>
- Dubois, N., Sqalli, G., Gilson, M. et Charlier, C. (2020). Analytical validation of a quantitative method for therapeutic drug monitoring on the Alinity((R))c Abbott. *Ann Biol Clin (Paris)*, 78(2), 147-155. <https://doi.org/10.1684/abc.2020.1535>
- Gouvernement Québec. (2024). Trouble bipolaire. <https://www.quebec.ca/sante/sante-mentale/s-informer-sur-sante-mentale-et-troubles-mentaux/mieux-comprendre-troubles-mentaux/trouble-bipolaire>
- Gu, X., Yu, S., Peng, Q., Ma, M., Hu, Y. et Zhou, B. (2020). Determination of unbound valproic acid in plasma using centrifugal ultrafiltration and gas chromatography: Application in TDM. *Anal Biochem*, 588, 113475.
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2019.113475>
- Hamilton Regional Laboratory Medicine Program. (2018). *Valproic Acid: Free, Plasma/Serum*. <https://ltig.hrlmp.ca/ViewTestHRLMP.aspx?testID=626>
- Haute Autorité de Santé. (2014). *Haute autorité de santé : Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Grunder, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., . . . Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(1-02), e1. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1600991>
- Institut national d'excellence en santé et service sociaux. (2014). *Dosage de l'acide valproïque libre*.

- Levy, R. H., Friel, P. N., Johno, I., Linthicum, L. M., Colin, L., Koch, K., Raisys, V. A., Wilensky, A. J. et Temkin, N. R. (1984). Filtration for free drug level monitoring: carbamazepine and valproic acid. *Ther Drug Monit*, 6(1), 67-76. <https://doi.org/10.1097/00007691-198403000-00012>
- Lin, K., Cao, V. F. S., Au, C. et Dahri, K. (2022). Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Free Valproic Acid Levels: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*, 61(10), 1345-1363. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01171-w>
- Mayo Clinic. (2026). *Valproic Acid, Free and Total, Serum*. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/37067>
- Methaneethorn, J. (2017). Population Pharmacokinetics of Valproic Acid in Patients with Mania: Implication for Individualized Dosing Regimens. *Clin Ther*, 39(6), 1171-1181. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.005>
- Methaneethorn, J. (2018). A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*, 84(5), 816-834. <https://doi.org/10.1111/bcp.13510>
- Patsalos, P. N., Spencer, E. P. et Berry, D. J. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*, 40(5), 526-548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>
- Riker, R. R., Gagnon, D., May, T., Fraser, G. et Seder, D. (2018). Valproate free serum concentrations: More complex than simple formulas. *Seizure*, 60, 155-156. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.017>
- Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V. E., Verrotti, A., Calabresi, P. et Costa, C. (2019). Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*, 17(10), 926-946. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227165722>
- Safdar, A. et Ismail, F. (2023). A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*, 31(2), 265-278. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.12.001>
- St. Boniface Hospital. (2014). *Valproic Acid, Total and Free*. <https://apps.sbgh.mb.ca/labmanual/test/view?seedId=39533>
- SickKids Hospital. (2026). *Valproate, Free, plasma or serum*. <https://www.sickkids.ca/en/care-services/for-health-care-providers/lab-tests/642-Valproate-Free-plasma-or-serum/>
- Sztajnkrzyer, M. D. (2002). Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*, 40(6), 789-801. <https://doi.org/10.1081/clt-120014645>
- Texas Health and Human Services. (2024). *Medication Audit Criteria and Guidelines : Valproic acid, divalproex sodium* <https://www.hhs.texas.gov/doing-business-hhs/provider-portals/health-care-facilities-regulation/psychiatric-drug-formulary/depakote>
- Tseng, Y. J., Huang, S. Y., Kuo, C. H., Wang, C. Y., Wang, K. C. et Wu, C. C. (2020). Safety range of free valproic acid serum concentration in adult patients. *PLoS One*, 15(9), e0238201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238201>

- Tseng, Y. J., Huang, S. Y., Kuo, C. H., Wang, C. Y., Wang, K. C. et Wu, C. C. (2021). Factors to influence the accuracy of albumin adjusted free valproic acid concentration. *J Formos Med Assoc*, 120(4), 1114-1120. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.09.004>
- Wallenburg, E., Klok, B., de Jong, K., de Maat, M., van Erp, N., Stalpers-Konijnenburg, S., Essink, G. et van Luin, M. (2017). Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit*, 39(3), 269-272. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000405>
- Wang, D., Champion-Lyons, E., Neyens, R., Bohm, N., Caddell, B. et Babic, N. (2021). The Effect of Sample Handling on Free Valproic Acid Levels. *J Appl Lab Med*, 6(3), 645-653. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa181>
- Webb, A. J., Gagnon, D. J., Brown, C. S., Riker, R. R., Lopez, N. D., Goodberlet, M. Z., Schontz, M. J., Marino, K. K., Zafar, S. F. et Rosenthal, E. S. (2025). Clinical Consequences of Disproportionate Free Valproate Elevation in Critically Ill Adult Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurocrit Care*, 43(2), 472-483. <https://doi.org/10.1007/s12028-025-02243-y>
- White, G., Adessky, N., Chen, F. W., Regazzoni, A., Tourian, L., Chagnon, M., Gursahaney, A., Alharbi, M., Williamson, D. et Perreault, M. M. (2024). Valproic acid for agitation in the intensive care unit: an observational study of psychiatric consults. *Int J Clin Pharm*, 46(1), 177-185. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01661-2>
- Xu, S., Chen, Y., Zhao, M. et Zhao, L. (2017). Development of a Simple and Rapid Method to Measure Free Fraction of Valproic Acid in Plasma Using Ultrafiltration and Ultra High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit*, 39(5), 575-579. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000431>

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

