

Mise au point

Intoxications graves par l'acide valproïque Severe valproic acid poisoning

R. Bédry ^{a,*}, F. Parrot ^b

^a Service de réanimation polyvalente et de toxicologie médicale, clinique mutualiste, 46, avenue Dr-Schweitzer, 33600 Pessac, France

^b Laboratoire de biochimie, unité fonctionnelle des maladies métaboliques, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu et accepté le 22 mars 2004

Résumé

L'incidence des intoxications par l'acide valproïque (AVP) a augmenté de plus de 129 % depuis 1995, notamment aux États-Unis. Environ 50 % des patients n'expriment que des effets mineurs, et la mortalité atteint 2 %. Les intoxications engageant le pronostic vital sont donc rares, et pas systématiquement liées à un taux plasmatique très élevé : certaines formes graves sont dues à une déviation métabolique par le biais d'un déficit secondaire en carnitine. La configuration spatiale de l'acide valproïque est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport (lié à la carnitine), de son métabolisme intramitochondrial (β -oxydation) et de son élimination (lié à la carnitine). Il peut en résulter une déviation métabolique avec apparition d'une hyperammoniémie, d'une hyperlactatémie et d'un coma. La prescription de L-carnitine, associée au traitement symptomatique, peut alors supprimer cette déviation métabolique et corriger rapidement les troubles métaboliques. L'efficacité de la L-carnitine a été démontrée sur le plan expérimental et plusieurs cas cliniques ont montré son intérêt, mais aucune étude prospective et randomisée n'a pour l'instant été réalisée.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The incidence of valproic acid (VPA) intoxication has increased by more than 129% since 1995, particularly in the United States. Approximately 50% of the patients express only minor effects, and mortality reaches 2%. Life-threatening poisoning is thus rare, and not systematically related to a very high VPA plasmatic level: some severe forms are due to a metabolic diversion caused by a secondary deficit in carnitine. The structural configuration of VPA is close to that of the fatty acids. VPA may interfere with fatty acids during the transport (related to the carnitine), the intra-mitochondrial metabolism (β -oxidation) and the elimination steps (related to the carnitine). It can result in a metabolic diversion with the development of a hyperammonemia, a hyperlactatemia and a coma. Infusion of L-carnitine, together with supportive treatment, could be helpful for the correction of the metabolic disorders. The effectiveness of L-carnitine was shown at the experimental level and several clinical cases suggested its usefulness, but a prospective and randomized study remains to be carried out.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acide valproïque ; Carnitine ; Hyperammoniémie ; Intoxication ; Physiopathologie

Keywords: Carnitine; Hyperammonemia; Intoxication; Physiopathology; Valproic acid

1. Introduction

L'acide valproïque (Depakine[®], Depamide[®]) est un antiépileptique majeur utilisé dans le traitement de formes variées d'épilepsies généralisées, focalisées, simples ou complexes.

Il agit en activant la neurotransmission GABAergique (neurotransmetteur inhibiteur) intracérébrale [1].

L'incidence des intoxications par l'acide valproïque (AVP) a augmenté ces dernières années, notamment aux États-Unis où les cas répertoriés ont été multipliés par quatre entre 1994 et 1998 [2]. Cette augmentation d'incidence s'est poursuivie avec une augmentation de 129 % des appels aux centres antipoisons américains entre 1995 et 2000 [3]. Une

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : rbedry@pavillon-mutualite.fr (R. Bédry), francoise.parrot@chu-bordeaux.fr (F. Parrot).

étude épidémiologique prospective a été réalisée aux États-Unis, sur une période d'un an entre 1998 et 1999 : un total de 335 intoxications a été répertorié, parmi lesquelles 186 (55 %) avaient un taux plasmatique supérieur à 100 µg/mL. Une majorité des patients intoxiqués par l'AVP seul (133 sujets) n'a exprimé que des effets mineurs (49 %) ou inexistantes (28 %), et le taux de mortalité atteignait 2 % [2].

Les intoxications engageant le pronostic vital sont donc rares, et ne sont pas systématiquement liées à un taux plasmatique très élevé : certains patients, notamment des enfants, voient une anomalie métabolique révélée brutalement par une prise thérapeutique ou toxique d'AVP [4,5]. C'est le cas d'anomalies du cycle de l'urée (déficit en ornithine carbamyl transférase), d'un déficit de la chaîne respiratoire ou de déficits primaires ou secondaires en carnitine. Depuis quelques années, le traitement par la L-carnitine semble prometteur, par la correction des troubles de la β -oxydation (coma hyperammonémique, atteinte hépatique) provoqués par les intoxications par l'AVP, et une mise au point sur la prise en charge de ces intoxications est maintenant nécessaire.

2. L'acide valproïque

2.1. Structure

L'AVP est un acide gras ramifié à huit atomes de carbone (acide-2-propylpentanoïque), très proche de la configuration moléculaire des acides gras à chaîne moyenne. Du fait de cette configuration, le médicament entre en compétition avec les acides gras à chaîne moyenne pour son transport intracellulaire et son catabolisme.

2.2. Pharmacocinétique

L'absorption digestive est rapide et quasi-complète, et le pic plasmatique est atteint en une à 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 [6]. Il existe une forte liaison protéique (80 à 94 %) et un volume de distribution de 8 à 9 litres [7]. Le pourcentage de liaison aux protéines est directement lié à la concentration en AVP : la fraction libre augmente proportionnellement à cette concentration, et est responsable des effets toxiques. La demi-vie plasmatique est de 8 à 14 heures, et son élimination suit une cinétique d'ordre 1. Seulement 1 à 3 % de la dose ingérée est éliminée sous forme inchangée dans les urines, le reste est éliminé dans les urines après métabolisation en dérivés liés à la carnitine.

2.3. Métabolisme

La configuration spatiale de l'AVP est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, de son métabolisme intramitochondrial et de son élimination.

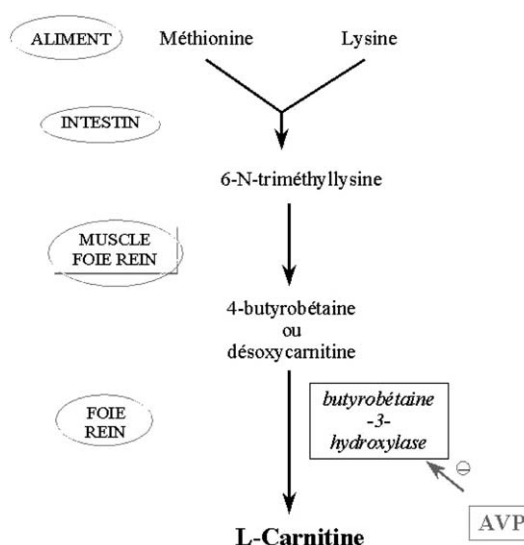


Fig. 1. Biosynthèse de la carnitine.

Il est nécessaire de rappeler le métabolisme des acides gras, avec lequel l'AVP interfère.

2.3.1. Transport des acides gras : rôle de la carnitine

La carnitine (acide 3-hydroxy-4-triméthyl-amino-butyrique), amine quaternaire constituant naturel des tissus animaux, joue un rôle fondamental dans le métabolisme lipidique. Une grande partie provient de l'alimentation carnée et lactée. Il existe aussi une synthèse endogène à partir de la lysine et la méthionine [8,9]. La dernière étape de cette synthèse est catalysée par une γ -butyrobétaine hydroxylase, enzyme déficiente chez le jeune enfant (Fig. 1). Il existe un stockage tissulaire de carnitine : 2,5 à 4 µmol/g alors que la concentration plasmatique n'est que de 45 à 85 µmol/l (soit environ 0,6 % du stock corporel total). Le taux plasmatique total de carnitine est la somme de la carnitine libre et de la carnitine liée (sous forme d'acyl-carnitine). La carnitine a un rôle dans le transport des acides gras à chaîne longue à travers la membrane mitochondriale [10], qui aboutit à l'acétyl-CoA (qui entre ensuite dans le cycle de Krebs).

2.3.2. Métabolisme hépatique des acides gras (Fig. 2)

Les acides gras sont ensuite métabolisés dans la mitochondrie, après le franchissement de la paroi mitochondriale. Les acides gras à chaîne moyenne ne nécessitent pas de transporteur et passent directement la barrière. Les acides gras (AG) à longue chaîne doivent être estérifiés par le coenzyme A (CoA) avant de se lier à la carnitine, pour accéder à leur site de métabolisme intramitochondrial [11]. Cette étape permet aux AG de traverser la membrane mitochondriale sous la forme d'une acylcarnitine.

Le métabolisme hépatique se déroule ensuite comme suit :

- β -oxydation : les quatre étapes de la β -oxydation (dés-hydrogénation I, hydratation, déshydrogénation II et réaction de clivage) se déroulent dans la matrice mitochondriale des cellules hépatiques. Elles sont représentées dans la Fig. 2. La première étape de la β -oxydation

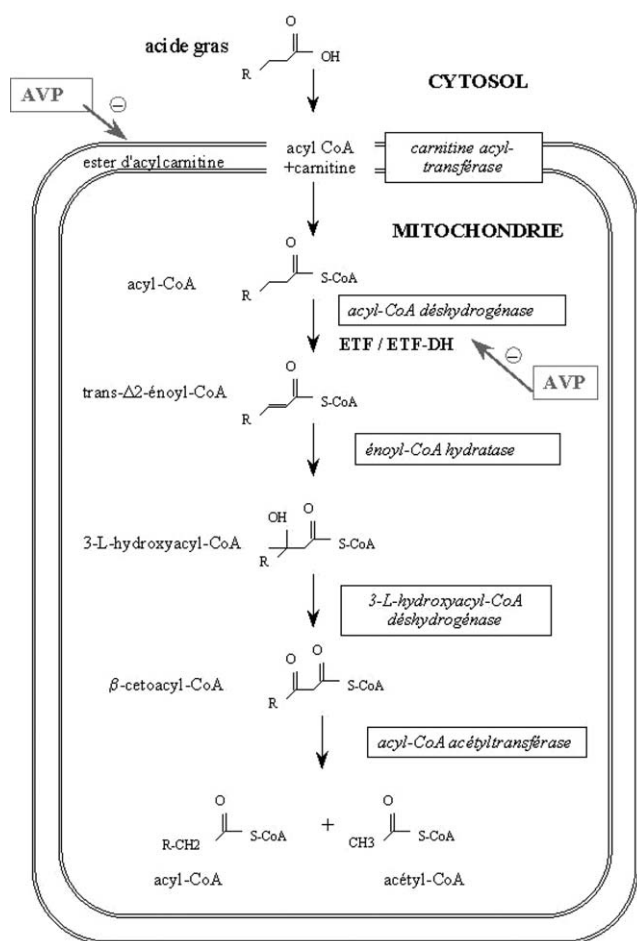


Fig. 2. β -oxydation des acides gras dans la cellule hépatique.

passer par une déshydrogénase, qui utilise le couple ETF (*Electron Transfert Flavoprotein*)/ETF-DH (*Electron Transfert Flavoprotein DeHydrogenase*), un transporteur d'électrons commun avec la chaîne respiratoire mitochondriale, qui catalyse l'oxydation des molécules énergétiques (phosphorylation énergétique) dans le muscle. La β -oxydation utilise du coenzyme A et de la carnitine, et libère de l'acétyl-CoA, substrat essentiel du cycle de Krebs. La carnitine a également un rôle dans le maintien du rapport acyl-CoA/CoA libre intramitochondrial et CoA libre/Acétylel-CoA ;

- ω - ou ω 1-oxydation : une très faible proportion suit une ω - ou une ω 1-oxydation microsomiale au niveau hépatique ou rénal, à l'origine de dérivés dicarboxyliques hépatotoxiques. Cette voie métabolique devient prépondérante lors d'une déviation de la β -oxydation, par exemple lors d'un déficit en carnitine.

2.3.3. Élimination des acides gras

La carnitine intervient également dans cette dernière étape : elle entraîne l'élimination de fragments acylés issus de la β -oxydation (acyl-carnitine) hors de la mitochondrie. Elle permet donc l'élimination des métabolites issus de réactions incomplètes et potentiellement toxiques qu'ils proviennent de la β - ou de l' ω -oxydation (notamment les acides

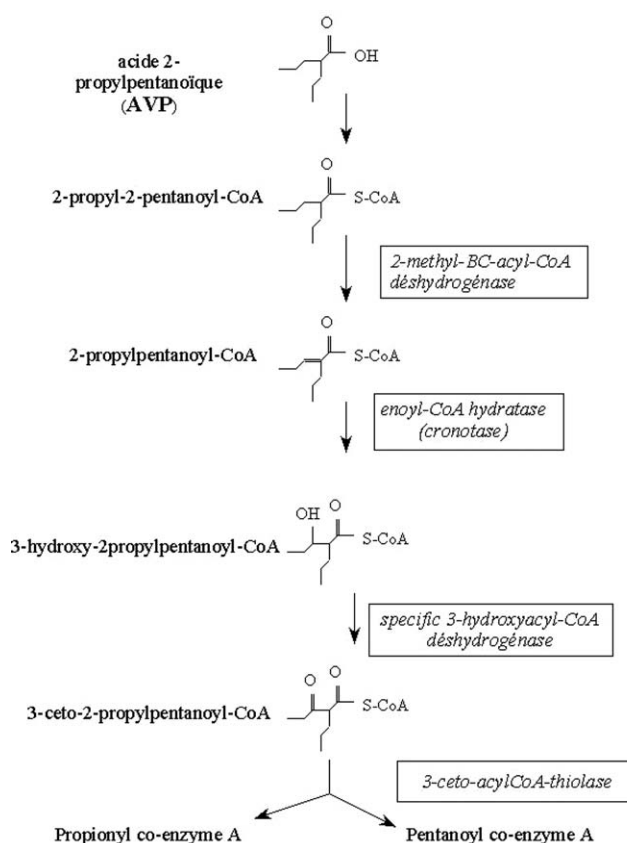


Fig. 3. β -oxydation de l'AVP dans la mitochondrie de foie de rat (d'après [12,13]).

organiques qui précipitent dans la mitochondrie). C'est le cas pour l'AVP (valproyl-carnitine).

2.3.4. Métabolisme de l'acide valproïque

Il suit exactement le même processus que les AG, tel que décrit ci-dessus, et interfère donc avec eux au niveau du transport, de la métabolisation et de l'élimination. La dégradation de l'AVP par la β -oxydation utilise les quatre premières étapes enzymatiques de celle des acides gras (Fig. 3), telles que décrites par Li et al. [12]. La dernière étape, de découverte récente, aboutit à deux métabolites terminaux : le propionyl coenzyme A et le pentanoyl coenzyme A [13]. La présence d'AVP va induire une diminution de la synthèse de carnitine par un blocage de la butyrobétaine-3-hydroxylase (Fig. 1), et un déficit en carnitine libre, d'où une difficulté de transport à travers la membrane mitochondriale des autres AG. Le métabolisme est alors dévié vers une ω ou une ω 1-oxydation à l'intérieur des microsomes, à l'origine de dérivés dicarboxyliques hépatotoxiques [14,15]. Cette déviation entraînera des troubles mineurs, voire pas de troubles, lors d'un traitement par l'AVP, sauf en cas de maladie métabolique ou d'intoxication.

Les produits de dégradation de l'AVP sont très nombreux, parmi lesquels :

- dérivés produits par la β -oxydation : 2-en-VPA, 3-OH-VPA, 3-céto-VPA ;

- dérivés produits par l' ω -oxydation : 5-OH-VPA, PGA, 4-en-VPA ;
- dérivés produits par l' ω 1-oxydation : 4-OH-VPA, 4-céto-VPA, 3-en-VPA.

L'AVP est éliminé dans les urines sous forme de valproyl-carnitine [16,17]. Environ 0,1 % de la dose ingérée d'AVP est éliminée sous forme de valproyl-carnitine, ce qui représente 1 % de la quantité d'acyl-carnitine éliminée dans les urines [18]. L'élimination de l'AVP par cette voie métabolique semble faible, et n'est pas suffisante pour induire une déplétion en carnitine chez les patients correctement nourris et traités par l'AVP [19], même si l'on note une diminution de la réabsorption tubulaire d'acylcarnitine lors de ce traitement [20].

3. Intoxication par l'acide valproïque

3.1. Toxicocinétique

L'absorption digestive est rapide et quasi-complète, et le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, et entre trois et huit heures pour les formes à libération prolongée, voire plus de dix heures dans les cas les plus graves [2]. La moyenne était de 7,4 heures et la médiane de 6 heures, mais il s'agissait en majorité de médicaments à libération prolongée. Dans cette dernière étude, un seuil de 450 $\mu\text{g/mL}$ était mis en évidence (à partir des 133 patients dont le taux plasmatique était supérieur à 100 $\mu\text{g/mL}$), au-delà duquel était observée une symptomatologie modérée ou sévère. À partir de 850 $\mu\text{g/mL}$, les signes présentés engageaient le pronostic vital (coma, dépression respiratoire, pneumopathie d'inhalation ou acidose métabolique). La demi-vie plasmatique est multipliée par deux à trois par rapport aux données pharmacocinétiques [21,22]. La forme libre est à l'origine des manifestations cliniques, notamment neurologiques, tandis que la déviation du métabolisme entraîne un risque plus élevé de troubles métaboliques (hyperammoniémie, hyperlactatémie). Certains dérivés métaboliques (comme le 2-ene-VPA) sont eux-même neurotoxiques [23,24].

3.2. Interférences avec les différents métabolismes (Fig. 4)

L'AVP interfère avec la carnitine par une diminution de la synthèse, une déplétion des stocks tissulaires et sériques et une diminution de la réabsorption tubulaire d'acyl-carnitine. Cette diminution de l'action de la carnitine (dont l'état des stocks n'est pas corrélé au taux sanguin de carnitine, un déficit pouvant exister sans diminution du taux sanguin), entraîne une cascade de perturbations métaboliques.

3.2.1. Hypocarnitinémie (Fig. 5)

En cas d'acidémie organique (l'AVP est un acide organique), une importante quantité d'acyl-carnitine est formée, qui est retrouvée dans les urines. On note ainsi une augmen-

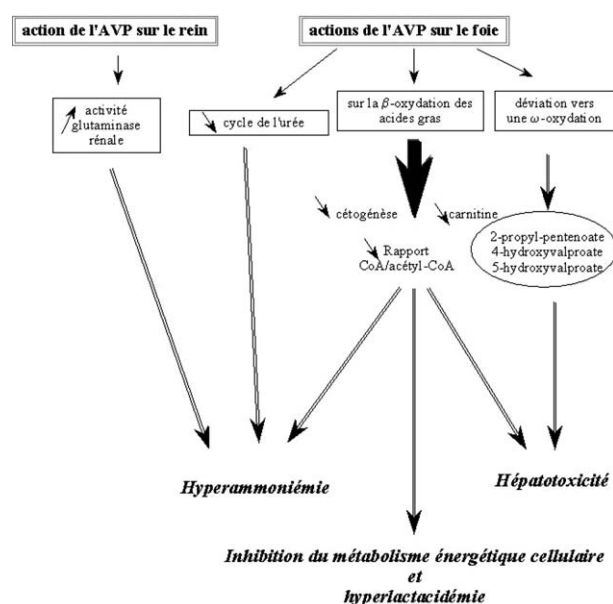


Fig. 4. Résumé des conséquences du métabolisme de l'AVP.

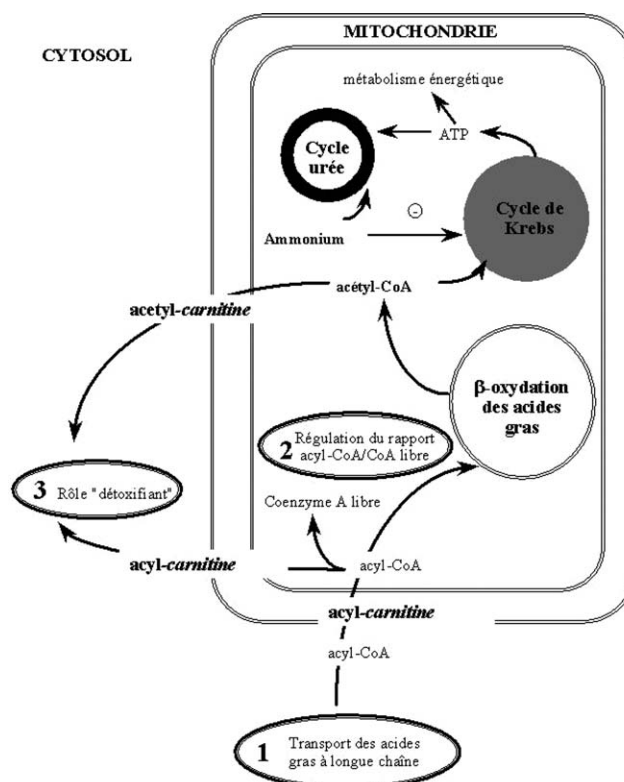


Fig. 5. Rôle de la carnitine.

tation du rapport acylcarnitine/carnitine libre plasmatique [10]. Ce déficit en carnitine entraîne une inhibition du transport des acyls et une accumulation d'acyl-CoA dans la mitochondrie, d'où un blocage du métabolisme mitochondrial. Les manifestations cliniques de ces déficits en carnitine s'expriment par une atteinte musculaire (muscles striés, cardiomyopathies), neurologique (œdème cérébral, coma) et hépa-

tique (hypoglycémie, hyperammoniémie, acidose métabolique, syndrome de Reye).

3.2.2. Interférence avec le métabolisme des acides gras

Lors de sa métabolisation, l'AVP interfère avec la β -oxydation des acides gras, aboutissant à une stéatose hépatique de type microvésiculaire [5,25]. Cette interférence serait due à une compétition entre des dérivés de l'AVP et des acides gras au niveau d'une enzyme de la β -oxydation ou à une séquestration du Co-A libre (indispensable à la β -oxydation) sous forme de valproyl-CoA non métabolisé [26].

En résumé, les conséquences de cette interférence sont :

- une diminution de la cétogenèse, les corps cétoniques résultant de la β -oxydation hépatique ;
- une acidurie dicarboxylique [27] ;
- un déficit acquis en carnitine circulante ;
- une diminution du CoA et de l'acétylCoA ;
- une hyperglycinémie ;
- une production de métabolites hépatotoxiques. Le valproyl-CoA (ester CoA de l'acide valproïque) s'accumule dans les hépatocytes [28,29]. Les dérivés insaturés de l'AVP (acide 2-*n*-propyl-4-penténoïque ou 4-ene-valproate...) sont issus de l' ω -oxydation, dont la formation est favorisée par une association thérapeutique de l'AVP avec la phénytoïne et la carbamazépine [30].

3.2.3. Hyperammoniémie et interférences avec le cycle de l'urée (Fig. 6)

Ce cycle est presque exclusivement hépatique. L'ammoniaque libre provenant de la désamination oxydative du glutamate fournit le premier groupement aminé pour l'entrée dans le cycle, et la transformation en urée. Une des étapes de ce métabolisme peut être inhibée par l'AVP : le blocage de la carbamyl phosphate synthétase entraîne une élévation de l'ammoniémie [16,31]. Cette action est dose-dépendante [32].

Les conséquences de cette inhibition du cycle de l'urée sont :

- une hyperammoniémie ;
- une hyperaminoacidémie (hyperglycinémie, hyperglycinurie, augmentation de la glutamine) issue de l'altération du métabolisme des acides aminés.

L'hyperammoniémie a aussi une origine rénale : l'AVP induit une augmentation du transport de la glutamine à travers la membrane mitochondriale interne et stimule la glutaminase, qui catalyse la transformation de glutamine en glutamate avec formation d'ammonium par le rein [1]. Par ailleurs, la production de lactates est étroitement liée au métabolisme du glutamate et de l'ammonium au niveau du rein.

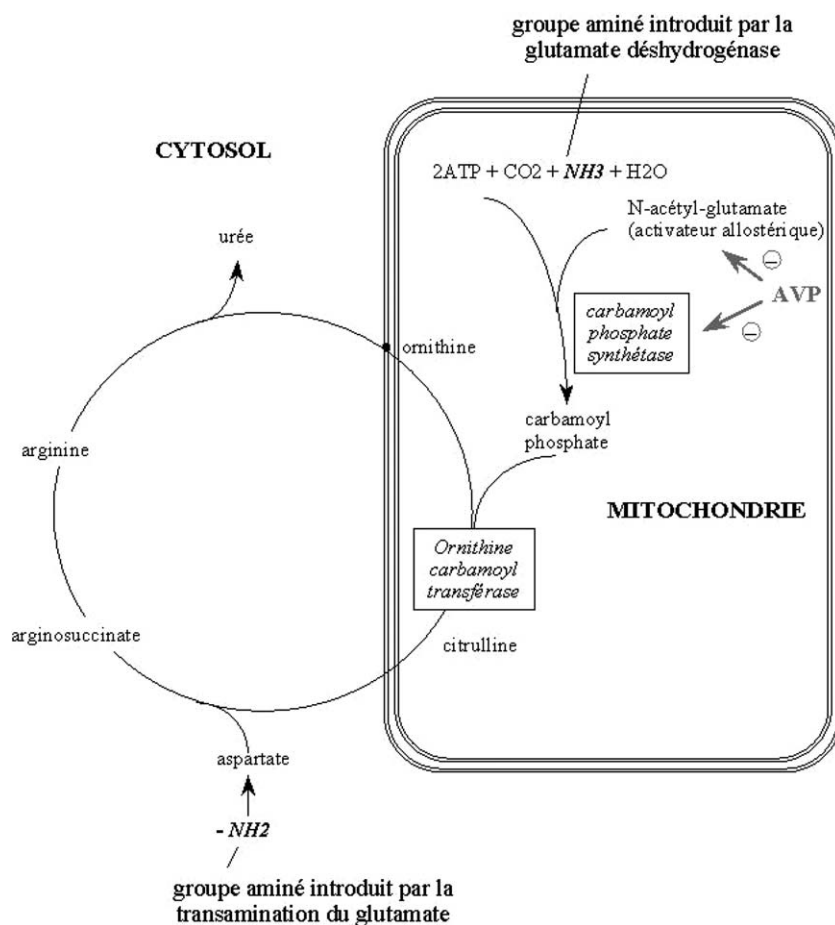


Fig. 6. Cycle de l'urée.

3.2.4. Altération du métabolisme énergétique

Le cycle de l'urée interagit lui-même avec le cycle de Krebs, car un excès d'ammoniaque va altérer la respiration cellulaire en agissant sur l' α -cétoglutarate et en provoquant un épuisement des réserves de celui-ci. L'hyperammoniémie induite par l'AVP altère donc la respiration cellulaire. Ainsi un cas de syndrome MELAS (*Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*), anomalie congénitale du métabolisme mitochondrial, a été révélé par l'AVP [33]. Par des mécanismes non encore élucidés, l'AVP inhibe la glucogénèse et favorise l'accumulation de lactate et de pyruvate [34]. Cette hyperlactatémie peut être associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé [35] lors d'intoxications, mais l'hyperlactatémie peut rester isolée dans les cas les moins graves. Son apparition n'est donc pas forcément corrélée à la gravité de l'intoxication.

3.3. Maladies métaboliques révélées par une intoxication ou un traitement par l'acide valproïque

On connaît bien maintenant les maladies métaboliques qui peuvent être brutalement révélées par un traitement par l'AVP. Il s'agit des déficits en ornithine carbamyl transférase (OCT), du métabolisme de la chaîne respiratoire et des acides gras à chaîne moyenne (*Medium Chain Acyl Co enzyme A Dehydrogenase*) ainsi que des déficits en carnitine. Pour le déficit en OCT le tableau clinique se présente en 24 à 48 heures après la prise d'AVP, par un syndrome de Reye : coma brutal avec hyperammoniémie (valeur comprise entre 150 et 400 $\mu\text{mol/L}$) avec ou sans insuffisance hépatocellulaire, spontanément réversible après l'arrêt de l'AVP. On trouve alors des signes biologiques spécifiques du déficit en OCT : élimination anormale d'acide orotique dans les urines, et dans le profil des acides aminés sanguins, une citrulline basse ou nulle, une augmentation de la glutamine et une baisse de l'ornithine et de l'arginine.

Dans les cas de déficit de la chaîne respiratoire, le tableau clinique est celui d'une hépatite fulminante qui peut d'ailleurs apparaître seulement après plusieurs semaines de traitement. Le déficit enzymatique est mis en évidence dans le foie et les lymphocytes.

Les déficits de la bêta-oxydation des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) peuvent également être révélés par un traitement par l'AVP. Le tableau clinique est celui d'un coma hypoglycémique hypocétonique avec défaillance hépatique (contrairement au déficit en OCT) et élimination augmentée d'acides dicarboxyliques à chaînes moyennes dans les urines. Le profil de ces acides dicarboxyliques urinaires ressemble à celui mis en évidence lors d'un traitement par l'AVP ou supplémenté par des triglycérides à chaînes moyennes, mais le signe pathognomonique de la maladie est la présence dans le plasma d'acide cis-dec-4-énoïque en quantité plus élevée que la normale (0,2–1,7 $\mu\text{mol/L}$) [36].

3.4. Aspects cliniques et biologiques de l'intoxication

Les intoxications volontaires sont de plus en plus fréquentes, parallèlement à l'importance de la consommation de ce

médicament. Ainsi le nombre d'intoxications volontaires a dépassé celui des intoxications involontaires aux États-Unis, dès 1995, année où la FDA approuva l'utilisation de l'AVP dans les maladies psychiatriques [37]. Malgré l'augmentation du nombre d'intoxications, peu de séries ont été publiées dans la littérature [2,35]. La dose supposée ingérée est habituellement d'une boîte de médicament soit 40 comprimés à 200 mg (8 grammes) ou à 500 mg (20 grammes) [38] mais des ingestions aussi importantes que 75 grammes ont été publiées [39–41]. Les cas les plus sévères (entraînant un coma) correspondent à une dose ingérée ≥ 200 mg par kg, sauf en cas de co-ingestion de toxiques déprimeurs du système nerveux central. Dans la plupart des cas, il s'agit du traitement habituel du patient, et une poly-intoxication est la règle [35,38]. Les données toxicocinétiques sont indiquées plus haut, et montrent la rapidité de l'absorption digestive (une à deux heures), sauf en cas de comprimés à libération prolongée (en moyenne de 7,4 heures, voire jusqu'à dix heures).

3.4.1. Signes cliniques

La présentation clinique et l'évolution des intoxications aiguës par l'AVP est favorable dans la grande majorité des cas, même lors d'absorptions massives atteignant jusqu'à 75 g [39,41]. Les signes cliniques sont dominés par une dépression du système nerveux central, avec des troubles de la vigilance allant de la somnolence prononcée (71 % dans l'étude de Spiller, 2000) au coma (15 % dans la même étude) [2]. Celui-ci est hypotonique, avec une abolition des réflexes ostéotendineux. Des convulsions sont possibles [42]. La surveillance des concentrations sanguines montre qu'un taux supérieur à 850 $\mu\text{mol/L}$ est associé à un coma avec dépression respiratoire nécessitant une intubation dans plus de 60 % des cas. Cependant, la baisse des taux d'AVP n'est pas liée à un réveil en parallèle des patients, évoquant la possibilité de métabolites neurotoxiques [43]. L'apparition d'un œdème cérébral dans les 12 à 72 heures, dans l'évolution du coma, a été rapportée par plusieurs auteurs [44–46], avec une évolution possible vers le décès. Il existait dans tous les cas une hyperammoniémie, mais pas d'atteinte hépatique. Il semble donc que des dérivés neurotoxiques de l'AVP soient présents (c'est le cas du 2-en-AVP issu de la β -oxydation) mais l'hyperammoniémie peut également être à l'origine de l'œdème cérébral. D'après Sztajnkrzyer, la responsabilité du 2-en-AVP semble peu impliquée car le métabolisme de l'AVP est déplacé vers une ω -oxydation en cas d'intoxication, avec comme conséquence une baisse des dérivés de la β -oxydation (et donc de la production de 2-en-AVP) [43]. D'autres manifestations neurologiques centrales ont été décrites lors de traitements au long cours et disparaissant à l'arrêt du traitement : syndromes parkinsoniens [47], troubles cognitifs [48], et syndromes démentiels [49].

Des altérations hémodynamiques avec collapsus et bradycardie ont été décrites lors d'intoxications massives, mais menacent rarement le pronostic vital. Ainsi 25 % des patients présentant un taux d'AVP supérieur à 850 $\mu\text{mol/L}$ ont déve-

loppé un collapsus [2]. Dans l'étude de Dumoulin, la tension artérielle moyenne était de 118 ± 16 mmHg et deux patients sur vingt-deux ont nécessité l'emploi de catécholamines, mais il s'agissait d'une étude portant sur des intoxications polymédicamenteuses [35].

Rares sont les hépatites aiguës symptomatiques lors d'intoxications aiguës [45], alors qu'une élévation modérée et asymptomatique des transaminases est notée chez 44 % des patients traités [50]. Une forme particulière a été identifiée sous la forme du syndrome de Reye, plus connue lors de traitements par l'aspirine chez l'enfant de moins de deux ans [51]. Lors d'atteintes hépatiques aiguës, microvésiculaires, une déviation du métabolisme de l'AVP vers une ω -oxydation a été mise en évidence, aboutissant à la formation de dérivés hépatotoxiques tels que le 4-en-VPA, de structure proche de l'acide cyclopropylacétique (responsable de la « Jamaican vomiting sickness »), et l'acide 4-pentanoïque [43]. Les atteintes hépatiques aiguës liées à la prise thérapeutique d'AVP semblent bien répondre à un traitement par L-carnitine, avec une réduction significative de la mortalité, lors d'un traitement parentéral à la dose de 50 à 100 mg par kg [52].

3.4.2. Signes biologiques

Une hyperammoniémie > 80 $\mu\text{mol/L}$ est notée en cas d'intoxication aiguë ou chronique. Cependant, il ne semble pas exister de relation entre une atteinte hépatique clinique ou biologique et cette hyperammoniémie. Son origine est principalement hépatique, faisant suite à une altération du cycle de l'urée. Dans l'étude de Spiller, seuls dix patients ont bénéficié de la mesure de l'ammoniémie, avec une médiane de 85 $\mu\text{mol/L}$, et aucune corrélation n'a été trouvée avec le taux d'AVP plasmatique ni avec l'évolution [2]. Dans notre étude sur 17 patients présentant une intoxication aiguë, l'ammoniémie artérielle moyenne était de 117,8 $\mu\text{mol/L}$ à l'admission, sans atteinte hépatique [38]. Une acidose métabolique (bicarbonates < 20 mmol/L) à trou anionique augmenté est notée chez les patients présentant un taux plasmatique d'AVP > 450 $\mu\text{mol/L}$ [2]. Dans l'étude de Dumoulin (1997), cette acidose n'était corrélée ni au taux de lactate, ni au taux d'AVP. Le bilan rénal était normal et l'on notait l'absence de corps cétoniques dans les urines. L'origine de cette hyperlactatémie n'est pas liée à une altération des conditions hémodynamiques car une hypotension est plus rare que le trouble métabolique (3 % des patients contre 6 % dans l'étude de Spiller, 2000).

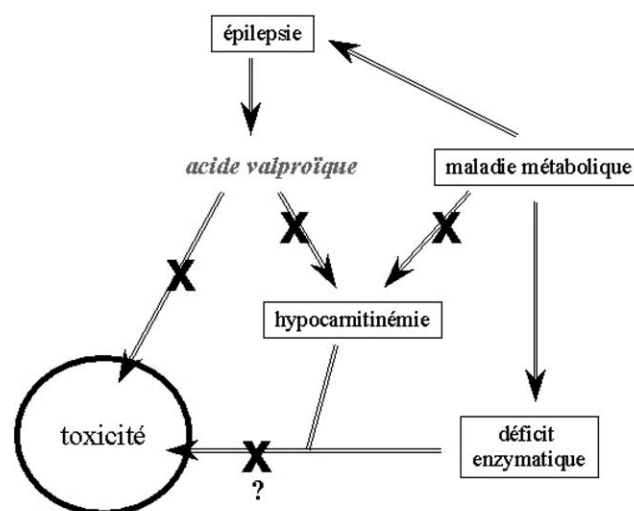
Le bilan hépatique doit être systématique en cas d'intoxication par l'AVP, et suivi sur plusieurs jours afin de démasquer au plus tôt une insuffisance hépatocellulaire. Le dosage de l'AVP est réalisé dans le plasma, et la mise en évidence de ses métabolites n'est pas utile à la prise en charge. Les dosages doivent être répétés toutes les 12 heures car la présence de formes à libération prolongée peut entraîner un délai dans l'apparition du pic plasmatique.

Le dosage plasmatique de la carnitine libre et totale (= libre + liée), par une méthode radioenzymologique de

McGarry et Foster [53] n'est pas disponible en urgence. Les valeurs physiologiques sont de 45–85 $\mu\text{mol/L}$ pour la carnitine totale et de 36–56 $\mu\text{mol/L}$ pour la fraction libre. Plus que la valeur absolue du dosage, il faut s'attacher à suivre l'évolution du rapport carnitine totale/carnitine libre. Cette dernière étant abaissée, le rapport augmente. La proportion plasmatique de la carnitine ne représente que 0,6 % du stock de l'organisme, aussi un déficit modéré n'est-il pas toujours appréciable par ces dosages. La décision d'administrer ou non de la L-carnitine (Levocarnil®) est fondée sur la présence d'une hyperammoniémie, plus que sur la constatation d'une hypocarnitinémie.

3.4.3. Prise en charge

La prise en charge initiale d'une intoxication par l'AVP ne diffère pas des autres intoxications par les psychotropes. Elle repose essentiellement sur la correction des signes vitaux, à savoir une intubation et une ventilation artificielle en cas de coma (63 % des patients présentant un taux de toxique > 450 $\mu\text{g/L}$ nécessitaient une intubation, dans une étude rétrospective) [54], et un remplissage vasculaire en cas de collapsus. Il n'y a aucune indication, à ce stade, d'utiliser de la L-carnitine. Une fois hospitalisé le patient pourra bénéficier d'un lavage gastrique en cas d'absorption massive et si le délai est inférieur à une heure, mais ce traitement n'a pas été validé. En revanche, l'utilisation d'une dose de charbon activé est licite, surtout en cas d'absorption de formes à libération prolongée. L'utilisation d'une dialyse gastro-intestinale au charbon activé n'est actuellement pas validée en cas d'intoxication (elle ne l'est pas non plus dans les études sur volontaires sains après l'absorption de 300 mg d'AVP, mais les conditions cliniques sont alors très différentes). Enfin, l'apparition d'un coma progressif associé à une augmentation progressive du taux plasmatique d'AVP et à une notion



X : la supplémentation en carnitine pourrait bloquer cette étape

Fig. 7. Effets théoriques de la supplémentation en carnitine lors des traitements par l'AVP (d'après [57]).

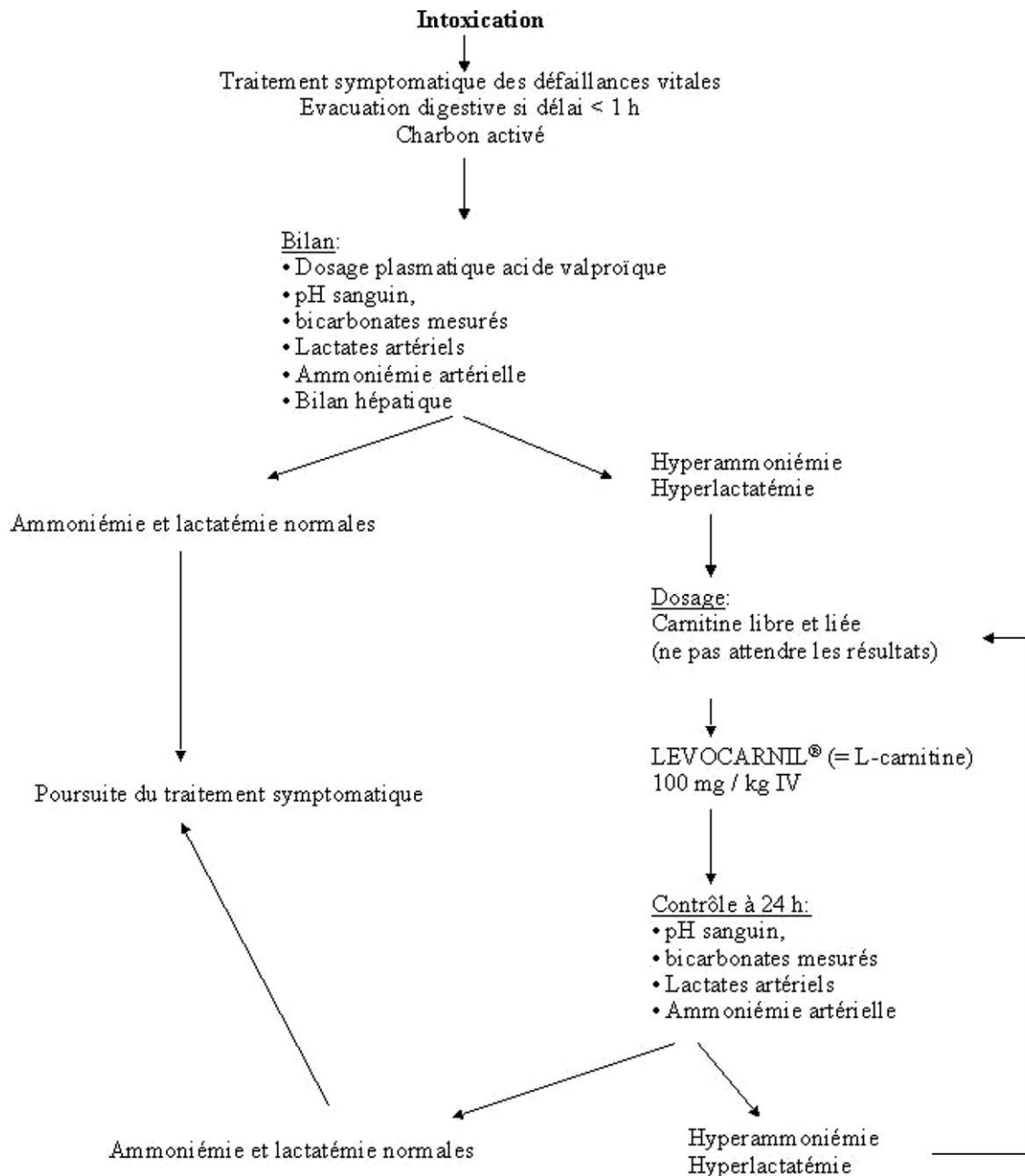


Fig. 8. Conduite à tenir en cas d'intoxication par l'AVP.

d'ingestion de formes à libération prolongée fait discuter l'indication d'une irrigation intestinale [55]. Un transfert en service de réanimation est licite sur la notion d'une intoxication massive, surtout avec une forme à libération prolongée, et en cas d'atteinte des fonctions vitales. La poursuite du traitement symptomatique reste la base de la prise en charge, associée à la surveillance des taux plasmatiques d'AVP, d'ammoniémie artérielle et de lactacidémie. Plusieurs publications font état de l'efficacité de techniques d'épuration extrarénale (hémo-perfusion, hémodialyse associée à l'hémo-perfusion, hémodialyse à haut débit). Bien que l'AVP soit lié à 90 % aux protéines plasmatiques, la fraction libre augmente en cas d'intoxication du fait d'un mécanisme de saturation [43], avec une liaison protéique à 35 % au-delà d'un taux de

300 µg/ml. Dans une publication, l'utilisation couplée d'une hémodialyse associée à l'hémo-perfusion a permis une amélioration clinique des troubles neurologiques et cardiovasculaires [56]. Cependant les signes cliniques étant principalement dus aux métabolites toxiques de l'AVP et à l'apparition d'un déficit secondaire de la carnitine, l'utilisation de ces techniques reste à évaluer.

Le traitement par la L-carnitine a en revanche montré une efficacité sur le dysfonctionnement mitochondrial induit par les troubles de la β -oxydation (Fig. 7), et son emploi a été recommandé par le *Pediatric Neurology Advisory Committee* [57]. Cependant, si plusieurs études et cas cliniques ont démontré son intérêt sur la déviation métabolique induite par le déficit en carnitine (baisse rapide de l'hyperammoniémie

et de la lactacidémie [38], disparition de l'inhibition de la β -oxydation), l'efficacité clinique reste encore à démontrer dans les intoxications aiguës sévères. L'intérêt semble être notable chez les patients présentant une intoxication aiguë avec atteinte hépatique, avec une mortalité qui passe de 48 à 10 % chez les patients traités [52]. Il existe cependant une restriction à cette dernière étude, car elle est rétrospective.

La L-carnitine est commercialisée en France depuis 1988 sous le nom de Levocarnil® en solution buvable (flacons de 10 ml à 100 mg/ml) et en ampoules i.v. ou i.m. (ampoules de 5 ml à 1 gramme/5 ml). Plusieurs protocoles thérapeutiques ont été utilisés soit en une dose soit en plusieurs. Les posologies publiées vont de 25 à 150 mg par kg en dose de charge, suivies ou non de 25 mg/kg par six heures ou de 500 mg par huit heures. Dans notre étude, une dose unique de 100 mg par kg i.v. avait été utilisée avec surveillance de l'ammoniémie et de la lactacidémie. L'effet clinique n'a pu être évalué car il s'agissait d'intoxications polymédicamenteuses. Les effets secondaires sont mineurs, sous forme de troubles digestifs mineurs lors de l'absorption orale, et il n'y a pas de contre-indication connue à son emploi. Les données de la littérature semblent indiquer un bénéfice à son emploi et le Levocarnil® devrait faire partie des options thérapeutiques en cas d'intoxication avec hyperammoniémie (Fig. 8).

La surveillance des patients intoxiqués s'appuie sur l'évolution clinique des fonctions vitales, et des bilans hépatiques, des taux plasmatiques d'AVP, de l'ammoniémie et de la lactacidémie artérielle.

La recherche d'une maladie métabolique révélée par l'AVP n'est licite qu'en cas de manifestations cliniques d'une déviation de la β -oxydation (troubles neurologiques avec hyperammoniémie et hyperlactacidémie) associés à des taux thérapeutiques d'AVP. Il n'est pas possible de dépister ce type de maladie dans le cadre ou à l'issue immédiate d'une intoxication aiguë.

Les intoxications par l'AVP entraînent une déviation de la β -oxydation et une inhibition du métabolisme mitochondrial pouvant aboutir à une hyperammoniémie, un coma et plus rarement une atteinte hépatique. Ces anomalies biochimiques peuvent être corrigées par un traitement par la L-carnitine, mais des études prospectives restent nécessaires pour définir la posologie efficace et l'intérêt clinique.

Références

- [1] Bolanos JP, Medina JM. Mini review. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci* 1997;60:1933–42.
- [2] Spiller AH, Krenzelok EP, Klein-Schwarz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *Clin Toxicol* 2000;38:755–60.
- [3] Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Coughlin DJ, Youniss J, Omslaer JC, et al. 2000. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2001;19:337–95.
- [4] Bourrier P, Varache N, Alquier P, Rabier D, Kamoun P, Lorre G, et al. Œdème cérébral avec hyperammoniémie au cours d'une intoxication par le valpromide. *Presse Med* 1988;17:2063–6.
- [5] König A, Siemens H, Bläker F, Boenigk E, Gross-Selbeck G, Hanefeld F. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994;35:1005–15.
- [6] Fischer JH, Barr AN, Paloucek FP, Dorociak JV, Spunt AL. Effect of food on the serum concentration profile of enteric-coated valproic acid. *Neurology* 1988;38:1319–22.
- [7] Klotz U, Antonin KH. Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:736–43.
- [8] De Vivo DC, Tein I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. *Int Pediatr* 1990;5:134–41.
- [9] Jacob C, Belleville F. L-carnitine: métabolisme, fonctions et intérêt en pathologie. *Pathol Biol* 1992;40:910–9.
- [10] Van Wouwe JP. Carnitine deficiency during valproic acid treatment. *Int J Vitam Nutr Res* 1995;65:211–4.
- [11] Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Chapitre 16. Oxydation des acides gras. 2^e édition. Principes de biochimie. New York: Médecine-Sciences Flammarion; 1994. p. 479–505.
- [12] Li J, Norwood DL, Mao LF, Schulz H. Mitochondrial metabolism of valproic acid. *Biochemistry* 1991;30:388–94.
- [13] Silva MF, Ruiter JP, Overmars H, Bootsma AH, Van Gennip AH, Jacdos C, et al. Complete beta-oxidation of valproate: cleavage of 3-oxovalproyl-CoA by a mitochondrial 3-oxoacyl-CoA thiolase. *Biochem J* 2002;262:755–60.
- [14] Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, Kobayashi Y, Kuhara T, Matsumoto I. Abnormal metabolism of carnitine and valproate in a case of acute encephalopathy during chronic valproate therapy. *Brain Dev* 1992;14:178–81.
- [15] Sugimoto T, Muro H, Woo M, Nishida N, Murakami K. Metabolite profiles in patients on high-dose valproate monotherapy. *Epilepsy Research* 1996;25:107–12.
- [16] Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6:7–14.
- [17] 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;20:91–3.
- [18] Sugimoto T, Muro H, Woo M, Murakami K, Nishida N, Sasaki T. Significance of the administration of L-carnitine with valproate therapy: determination of urinary valproylcarnitine. *No To Hattatsu* 1995;27(suppl):S129.
- [19] Hirose S, Mitsudome A, Yasumoto S, Ogawa A, Muta Y, Tomoda Y. Valproate therapy does not deplete carnitine levels in otherwise healthy children. *Pediatrics* 1998;5:1–5.
- [20] Camina MF, Rozas I, Castro-Gago M, Paz JM, Alonso C, Rodriguez-Segade S. Alteration of renal carnitine metabolism by anticonvulsant treatment. *Neurology* 1991;41:1444–8.
- [21] Mortensen PB, Hansen HE, Pedersen B, Hartmann-Andersen F, Husted SE. Acute valproate intoxication: biochemical investigations and haemodialysis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21:64–8.
- [22] Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. *Clin Toxicol* 1995;33:279–84.
- [23] Loscher W, Nau H. Distribution of valproic acid and its metabolites in various brain areas of dogs and rats after acute and prolonged treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226:845–54.
- [24] Dupuis RE, Lichtman SN, Pollack GM. Acute valproic acid overdose. Clinical course and pharmacokinetic disposition of valproic acid and metabolites. *Drug Saf* 1990;5:65–71.
- [25] Sugimoto T, Araki A, Nishida N, Sakane Y, Woo M, Takeuchi T. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia* 1987;28:373–7.
- [26] Thurston JH, Hauhart RE. Amelioration of adverse effects of valproic acid on ketogenesis and liver coenzyme-A metabolism by cotreatment with panthothenate and carnitine in developing mice: possible clinical significance. *Pediatr Res* 1992;31:419–23.
- [27] Triggs WJ, Bohan TP, Lin SN, Willmore LJ. Valproate-induced coma with ketosis and carnitine insufficiency. *Arch Neurol* 1990;47:1131–3.

- [28] Baillie J, Baillie TA. Incidental microvesicular steatosis due to valproic acid anticonvulsant therapy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1225–6.
- [29] Sugimoto T, Muro H, Woo M, Nishida N, Murikami K. Valproate metabolites in high-dose valproate plus phenytoin therapy. *Epilepsia* 1996;37:1200–3.
- [30] Levy RH, Rettenmeier AW, Anderson GD, Wilensky AJ, Friel PN, Baillie TA, et al. Effects of the polytherapy with phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of 4-ene-valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:225–35.
- [31] Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, Trevisan D, Torri W. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. *Epilepsia* 1990;31:346–52.
- [32] Marini AM, Zaret BS, Randolph Beckner R. Hepatic and renal contributions to valproic acid-induced hyperammonemia. *Neurology* 1988;38:365–71.
- [33] Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJC. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997;156:562–4.
- [34] Martin G, Michoudet C, Baverel G. Stimulation of glutamine metabolism by the antiepileptic drug, sodium valproate, in isolated dog kidney tubules. *Bioch Pharmacol* 1989;38:3947–52.
- [35] Dumoulin A, Lapostolle F, Adnet F, Muzynski J, Baud FJ. Acidose et hyperlactatémie lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Med* 1997;26:555–7.
- [36] Johnson DW, Harrison JR, Norton WA, Poulos A, Robertson EF. Plasma cis-dec-4-enoic acid measured by isotope dilution mass spectrometry: an improved assay to diagnose medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1994;17:554–9.
- [37] Litovitz TL, Felberg L, White S, Klein-Schwartz W. 1995 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1996;14:487–537.
- [38] Bédry R, Parrot F, Janvier L, Hilbert G, Ould-Larbi K, Favarel-Garrigues JC, et al. Perturbations métaboliques induites par les intoxications au valproate de sodium (Depakine®). Intérêt de la supplémentation en carnitine. *Réan Urg* 1997;6:771 (abstract).
- [39] Eeg-Olofsson O, Lindskog U. Acute intoxication with valproate. *Lancet* 1982;2:1306.
- [40] Karlsen RL, Kett K, Henriksen O. Intoxication with sodium valproate. A case-report. *Acta Med Scand* 1983;213:405–6.
- [41] Fernandez MC, Walter FG, Peterson LR, Walkotte SM. Gabapentin, valproic acid, and ethanol intoxication: elevated blood levels with mild clinical effects. *Clin Toxicol* 1996;34:437–9.
- [42] Triggs WJ, Gilmore RL, Millington DS, Cibula J, Bunch TS, Harman E. Valproate-associated carnitine deficiency and malignant cerebral oedema in the absence of hepatic failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:353–6.
- [43] Sztajnkrzyer D. Valproic acid toxicity: overview and management. *Clin Toxicol* 2002;40:789–801.
- [44] Schnabel R, Rambeck B, Janssen F. Fatal intoxication with sodium valproate. *Lancet* 1984;1:221–2.
- [45] Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral oedema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:209–14.
- [46] Berthelot-Moritz F, Chadda K, Chanavaz I, Leroy JP, Droy JM, Bonmarchand G, et al. Fatal sodium valproate poisoning. *Intensive Care Med* 1997;23:599.
- [47] Sasso E, Delsoldato S, Negrotti A, Mancina D. Reversible valproate-induced extrapyramidal disorders. *Epilepsia* 1994;35:391–3.
- [48] Shill HA, Fife TD. Valproic acid toxicity mimicking multiple system atrophy. *Neurology* 2000;55:1936–7.
- [49] Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998;39:27–32.
- [50] Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem* 1988;34:890–7.
- [51] Gerber N, Dickinson RG, Harland RC, Lynn RK, Houghton LD, Antonias JL, et al. Reye-like syndrome associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1979;5:142–4.
- [52] Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405–9.
- [53] McGarry JD, Foster DW. An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J Lipid Research* 1976;17:277–81.
- [54] Beauchamp J, Olson K. Valproic acid overdoses: a retrospective study comparing serum drug levels and the incidence of adverse outcomes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:637–8.
- [55] Lejone JL, Elkharrat D, Lapandry C, Leblanc J-P, Robert R, Saint-Martin J, et al. Épuration digestive lors des intoxications aiguës. *Rean Urg* 1993;2 bis:169–75.
- [56] Tank JE, Palmer BF. Simultaneous “in series” hemodialysis and hemoperfusion of coma possibly resulting from mitochondrial dysfunction in acute valproate acid overdose. *Am J Kidney Dis* 1993;22:341–4.
- [57] De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli RS, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998;39:1216–25.