

Bulletin d'information toxicologique

Volume 30, numéro 3

Novembre 2014

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

COMITÉ ÉDITORIAL

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

René Blais, rédacteur adjoint

Directeur médical
Centre antipoison du Québec

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le Portail Toxicologie Clinique de l'Institut national de santé publique du Québec à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

ISSN : 1927-0801 (EN LIGNE)

©Gouvernement du Québec (2014)

INTOXICATION PAR DE L'ACIDE VALPROÏQUE : RAPPORT D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Suhail Sami Jouni, D. Pharm., M. Sc.

Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Emmanuel Bebawi, D. Pharm., M. Sc.

Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Jean-Philippe Adam, B. Pharm., M. Sc., BCPS

Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

RÉSUMÉ

Cet article rapporte le cas d'une patiente âgée de 19 ans qui a été rapidement conduite à l'urgence à la suite de l'ingestion volontaire d'acide valproïque. La dose potentiellement ingérée par cette jeune femme est estimée à 11 250 mg, soit 225 mg/kg. Quant à ses dosages sériques d'acide valproïque, ils étaient respectivement de 1 788 µmol/L 2 h postingestion et de 3 348 µmol/L 8 h postingestion. Le dosage sérique d'ammoniaque s'est élevé jusqu'à 110 µmol/L. À ce moment, la patiente est devenue somnolente et hémodynamiquement instable. Son état a nécessité une réplétion volumique puis l'administration de vasopresseur. Un traitement avec de la lévocarnitine intraveineuse a ensuite été entamé. Après 24 heures, la jeune femme était suffisamment stable pour être transférée en garde préventive à l'unité de psychiatrie où son état clinique et psychique a continué de s'améliorer, puis elle a obtenu son congé de l'hôpital 4 jours après le début de son hospitalisation. Un suivi étroit avec le psychiatre a été fixé à l'externe. Une intoxication par de l'acide valproïque peut occasionner une dépression du système nerveux central lorsque la concentration sérique dépasse 1 260 µmol/L. À ce moment, les dosages sériques d'acide valproïque et les signes vitaux doivent être suivis de façon étroite. Après révision de la littérature médicale, il semble que l'utilisation de la lévocarnitine à une dose de charge de 50 à 100 mg/kg, suivie de 15 mg/kg toutes les 4 heures aurait permis une amélioration de l'état clinique des patients selon quelques rapports de cas. Ce traitement doit être envisagé si : le dosage sérique d'ammoniaque est élevé, il y a une dépression du système nerveux central ou le dosage d'acide valproïque est supérieur à 3 000 µmol/L.

INTRODUCTION

L'acide valproïque est un médicament largement prescrit depuis une trentaine d'années. En plus d'être utilisé dans le traitement de l'épilepsie, il a démontré une efficacité dans la prise en charge de la maladie bipolaire affective et des troubles schizoaffectifs de même que dans la prophylaxie de la migraine.^(1,2) L'usage plus élargi du médicament, notamment chez une population souffrant de troubles schizoaffectifs, expliquerait en partie la hausse de l'incidence des cas d'intoxications par cet agent.⁽³⁾ En effet, depuis 1995, l'incidence des intoxications par de l'acide valproïque a augmenté de plus de 129 % aux États-Unis.⁽⁵⁾ Une intoxication aiguë par ce produit peut entraîner dans certains cas une dépression du système nerveux central pouvant mener au coma, une instabilité hémodynamique, une hyperammoniémie, une pancréatite ou une lyse hépatique.^(1,2,6) En 2004, 9 096 intoxications reliées à l'emploi de ce médicament ont été rapportées aux centres antipoison américains. Parmi ces cas, 366 (4 %) ont présenté des effets indésirables majeurs, et 13 décès (0,14 %) sont survenus.⁽⁴⁾

Le traitement de l'intoxication aiguë par de l'acide valproïque repose principalement sur les traitements de support et le suivi des signes vitaux.⁽¹⁾ L'objectif de cet article est de présenter le cas d'une intoxication aiguë par de l'acide valproïque et de revoir l'évidence scientifique soutenant l'utilisation de la lévocarnitine à titre d'antidote.

DESCRIPTION DU CAS

Il s'agit d'une patiente de 19 ans d'origine salvadorienne qui a un antécédent médical d'épilepsie (depuis l'enfance) et a tenté à quelques reprises par le passé de se suicider en prenant des médicaments. La patiente n'a pas eu de crise épileptique depuis l'âge de 16 ans. À domicile, elle prend 250 mg de Divalproex^{MD} le matin et 125 mg au coucher de même qu'un contraceptif oral. Elle n'a aucune allergie ou intolérance connue, pèse 50 kg, est non-fumeuse, ne consomme pas d'alcool ou de drogues et a une fonction rénale et hépatique normale.

Il y avait plus de deux mois que la patiente avait cessé, sans l'avis de son médecin, la prise de sa médication antiépileptique. À la suite d'une rupture amoureuse, elle s'est procuré à la pharmacie de l'acide valproïque afin de mettre fin à ses jours. À l'école, la patiente en a ingéré 30 comprimés de 125 mg et de 250 mg, soit environ 11 250 mg (225 mg/kg). Son enseignante l'a interceptée dans les toilettes quelques instants plus tard et a contacté immédiatement les services d'urgence. Deux heures postingestion, la patiente a été transportée en ambulance à l'urgence de l'hôpital. Elle était légèrement somnolente et ses signes vitaux étaient : une tension artérielle de 123/82 mm Hg, un pouls à 104 battements par minute (bpm), une fréquence respiratoire de 16/min, une saturation à l'air ambiant de 100 % et un score de Glasgow de 15/15. L'électrocardiogramme (ECG) était normal avec un QT corrigé de base à 430 ms. Cinq heures postingestion, les analyses biochimiques étaient normales, et le dosage sérique d'acide valproïque s'élevait à 1 788 µmol/L (intervalle thérapeutique : 350-700 µmol/L). Aucune trace sanguine d'acétaminophène, de salicylate ou d'éthanol n'a été détectée. Le dépistage urinaire de benzodiazépines, d'amphétamines, de cannabis, de cocaïne et d'opiacés s'est révélé négatif. Le résultat du questionnaire COQ utilisé dans l'évaluation continue de l'urgence suicidaire était de 4 sur 8; ce résultat démontrait un niveau d'urgence suicidaire moyen. Pour traiter la patiente, une hydratation à 100 ml/h de NaCl 0,9 % a été entamée. L'équipe médicale a priorisé l'observation, car la jeune femme était stable hémodynamiquement à ce moment. Le pharmacien clinicien de l'urgence a cependant suggéré un suivi plus étroit de la patiente, car l'absorption de ce médicament se fait de manière retardée lors d'un surdosage.

Huit heures après l'ingestion d'acide valproïque, la patiente a présenté une somnolence excessive, de la tachycardie (150 bpm) et une diminution soutenue de sa tension artérielle systolique (108/60 mm Hg). À ce moment, le dosage sérique d'acide valproïque était de 3 348 µmol/L. Puis, dix heures postingestion, le dosage sérique d'ammoniaque se situait à un niveau de 61 µmol/L (valeur de référence : 11-35 µmol/L).

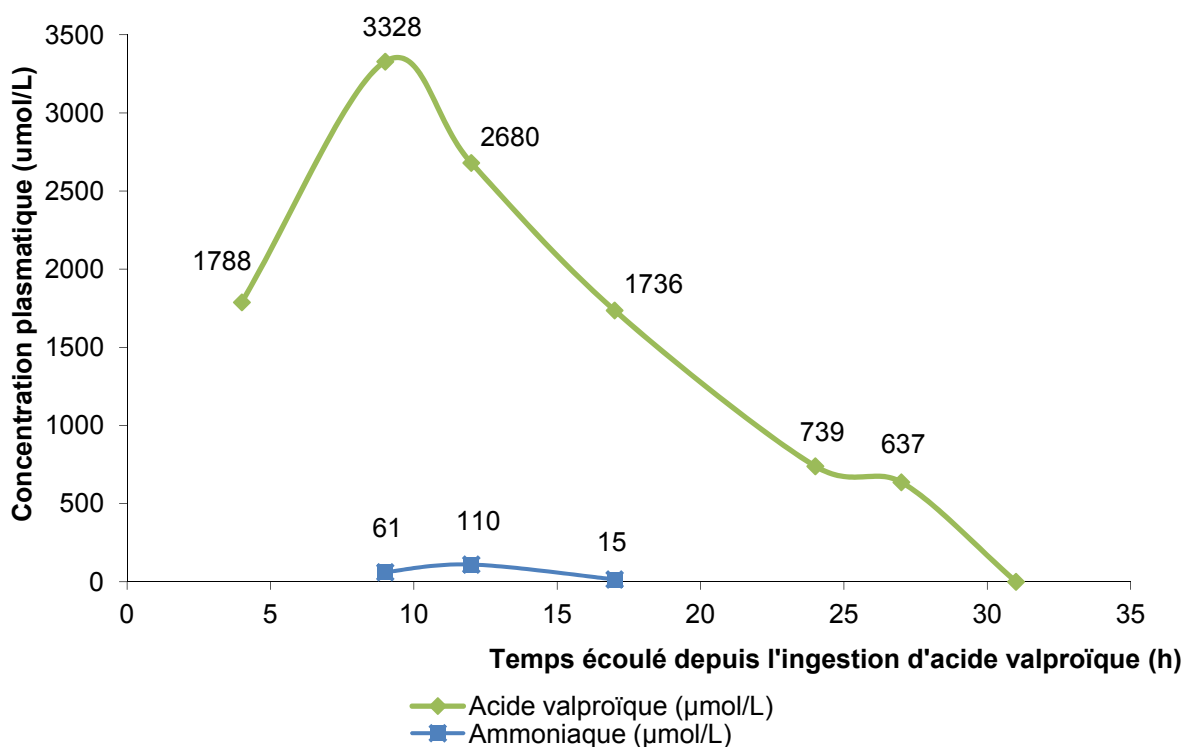
Douze heures après l'ingestion d'acide valproïque, le dosage sérique d'ammoniaque a augmenté à 110 µmol/L. Il s'en est suivi une hypotension à 85/75 mm Hg et une fréquence cardiaque s'élevant à 140 bpm. À ce moment, le personnel médical a commencé l'administration de la lévocarnitine à une dose de 25 mg/kg en perfusion intraveineuse (i.v.) lente en 10 à 30 min toutes les 6 heures (maximum de 3 g/24 h) afin de respecter les conduites proposées par le Centre antipoison du Québec. La patiente a reçu 2 L de NaCl

0,9 % sans que ce produit ait un effet sur sa tension artérielle. Dans l'heure qui a suivi, sa tension a continué de se détériorer malgré l'administration d'un litre de solution de lactate de Ringer. Pour cette raison, l'équipe soignante a commencé à administrer de la norépinéphrine à la jeune femme, et cette équipe visait une tension artérielle moyenne de 60 mm Hg.

Dix-huit heures après l'ingestion d'acide valproïque, la patiente a été stabilisée, et sa concentration sérique d'ammoniaque a diminué à 15 $\mu\text{mol/L}$. La normalisation rapide de la concentration sérique d'ammoniaque est probablement due à l'administration de la lévocarnitine i.v. et à la baisse des concentrations sériques d'acide valproïque suivant le pic d'absorption. Deux heures plus tard, le personnel médical a cessé de donner de la norépinéphrine à la patiente. Cette dernière était suffisamment stable pour être transférée en garde préventive à l'unité de psychiatrie. L'état clinique et psychique de la patiente a continué de s'améliorer, et elle a obtenu son congé de l'hôpital après 4 jours. Le psychiatre a planifié le suivi de la jeune femme à l'externe avec la collaboration de ses parents.

La figure 1 illustre l'évolution des concentrations sériques d'acide valproïque et d'ammoniaque en fonction du temps. La lévocarnitine a été maintenue jusqu'à l'atteinte d'un dosage d'acide valproïque inférieur à 700 $\mu\text{mol/L}$. Le taux de bilirubine et les taux d'enzymes aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase (AST/ALT) sont demeurés normaux tout au long de son séjour à l'urgence.

Figure 1 Évolution des concentrations sériques d'acide valproïque et d'ammoniaque depuis l'ingestion



DISCUSSION

Pharmacologie de l'acide valproïque

L'acide valproïque administré par voie orale est commercialisé sous forme de comprimés entérosolubles à libération immédiate et prolongée. La cinétique de ces deux formulations est distincte. Généralement, le pic sérique du comprimé à libération immédiate est observé en moyenne de 1 à 5 heures après l'ingestion. Dans le cas de la formulation à libération prolongée, un rapport de cas d'intoxication note un pic sérique 17 heures après l'intoxication.⁽⁴⁾ Le Divalproex^{MD}, médicament à libération prolongée, est un complexe de deux molécules d'acide valproïque qui se dissocient avant d'être absorbées. Sa dose est équivalente au Depakene^{MD}. Du point de vue de la pharmacocinétique, la biodisponibilité orale documentée pour ce médicament est de 90 à 100 %.⁽⁶⁾ L'acide valproïque est un anticonvulsivant dont les effets doivent être étroitement surveillés, et les concentrations sériques visées se situent entre 350 et 700 µmol/L.^(2,9-11) Il est principalement métabolisé par oxydation mitochondriale (bêta-oxydation), par oxydation microsomale (gamma-oxydation) et par les enzymes de phase II afin de former des métabolites glycoconjugués. Le temps de demi-vie moyen de l'acide valproïque est de 11 heures, mais peut varier entre 5 et 30 heures selon la condition clinique du patient. Dans le cas d'une intoxication aiguë, le temps de demi-vie peut augmenter à 30 heures.

L'acide valproïque est un médicament généralement bien toléré. Cependant, certains effets indésirables peuvent survenir à des doses thérapeutiques, soit des réactions cutanées, une hépatotoxicité, des effets hématologiques (myélosuppression) et des effets sur la reproduction (anomalies du tube neural).

La lévocarnitine serait un médiateur important dans la bêta-oxydation de l'acide valproïque.^(2,8,13) L'intoxication par de l'acide valproïque induirait une accumulation mitochondriale excessive de valpropyl-CoA par une déficience en lévocarnitine menant à une perturbation du métabolisme normal. Cette accumulation de valpropyl-CoA entraînerait une augmentation de la concentration sanguine d'ammoniaque, qui a un impact sur le fonctionnement normal du système nerveux central et hépatique. L'une des stratégies théoriques pour contrer les effets de l'accumulation d'ammoniaque est d'administrer de la lévocarnitine.

L'hyperammoniémie se présente dans 50 % des intoxications chroniques par de l'acide valproïque, et environ 50 % de ces cas demeureront asymptomatiques. Ce phénomène se produit aussi lors d'intoxications aiguës.⁽²⁾ Plusieurs auteurs ont démontré qu'il y avait une corrélation entre la déficience en lévocarnitine et le risque d'hyperammoniémie associé à une intoxication par de l'acide valproïque.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Cependant, la corrélation entre les concentrations sériques d'ammoniaque et l'état clinique du patient n'est pas toujours observée.⁽²⁾ Il faut noter que, pour toutes les analyses sanguines d'ammoniaque, le délai entre le prélèvement et l'analyse a été maintenu à moins de 60 minutes d'écart, et ce, conformément aux procédures opérationnelles normalisées de l'établissement de santé concerné. Un délai de traitement relativement court limite les artefacts de laboratoire associés au dosage sérique d'ammoniaque.

Prise en charge de l'intoxication

Le diagnostic d'intoxication par de l'acide valproïque devrait se baser sur l'histoire du patient, l'examen physique, les analyses de laboratoire et les données cliniques. Le dosage sérique d'acide valproïque devrait être réalisé s'il y a suspicion d'une intoxication par cet agent.⁽¹⁷⁾ Les patients dont la concentration d'acide valproïque est supérieure à 1 260 µmol/L courent un risque additionnel de présenter une dépression du système nerveux central.

Une intoxication par de l'acide valproïque peut occasionner une dépression du système nerveux central pouvant générer des convulsions. De plus, des cas d'œdème cérébral et d'atteinte hépatique et pancréatique ont été notés. Une toxicité directe de la moelle pourrait entraîner une atteinte hématologique (thrombocytopenie et leucopénie).⁽⁶⁾ De manière générale, d'autres évaluations du patient devraient être demandées comme la glycémie; le dosage sérique d'acétaminophène, de salicylate et d'éthanol; le dépistage urinaire de drogues d'abus, l'électrocardiogramme (ECG) et le dosage des hormones chorioniques gonadotrophiques (bêta-HCG) chez la femme en âge de procréer. S'il y a suspicion d'une toxicité importante, le dosage des électrolytes (sodium, chlore, potassium et bicarbonate), des enzymes aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT), de l'ammoniaque sérique et des plaquettes devrait être complété. Ainsi, le clinicien se doit de faire un suivi systématique des paramètres relatifs à la toxicité, et ce, jusqu'à la normalisation de l'état de conscience du patient et des résultats biochimiques. En cas d'intoxication, l'acide valproïque ne produit pas un toxidrome facilement identifiable.

Le charbon de bois activé, s'il n'est pas contre-indiqué, peut être administré dans les 2 heures suivant l'ingestion.⁽⁶⁾ Les traitements de support devraient être entrepris le plus tôt possible, tels le maintien d'une pression artérielle adéquate et la correction des anomalies électrolytiques. L'intubation peut être nécessaire chez les patients incapables d'assurer une protection de leurs voies respiratoires.⁽⁷⁾

Utilisation de la lévocarnitine

L'administration d'un supplément permettrait de corriger la déficience en lévocarnitine afin de diminuer l'ammoniémie et ainsi améliorer les signes cliniques neurologiques.⁽⁸⁾ Plus précisément, l'administration exogène de lévocarnitine réduirait le taux d'ammoniaque. En se liant à l'acide valproïque, la lévocarnitine favoriserait la voie de la bêta-oxydation, limitant ainsi par le fait même la voie de la gamma-oxydation du médicament qui mènerait à des métabolites hépatotoxiques et à une hyperammoniémie.⁽²⁾

Plusieurs régimes posologiques à doses variables ont été proposés dans la littérature scientifique. L'ensemble des recommandations quant à l'utilisation de la lévocarnitine ne repose que sur des rapports de cas.⁽¹⁸⁾ En effet, 11 cas ont été répertoriés (voir le tableau 1 en annexe) à partir d'une recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase* à l'aide des termes *valproic acid intoxication* et *levocarnitine*.^(1,14,19,20,30-35) En révisant ces cas, on y note une grande variation dans les schémas posologiques et les voies d'administration utilisées, et cette variation rend difficile le ciblage du schéma posologique optimal.

L'administration de la lévocarnitine à une dose de charge de 100 mg/kg (maximum de 6 g) en perfusion i.v. rapide, suivie de 15 mg/kg en perfusion i.v. lente toutes les 4 heures (maximum de 6 g/j sans la dose de charge) pourrait être envisagée si : le dosage

d'ammoniaque s'avère élevé, il y a une dépression du système nerveux central ou le dosage d'acide valproïque est supérieur à 3 000 µmol/L.^(14,19,20,21) Des auteurs recommandent une dose de charge de 100 mg/kg en perfusion i.v. rapide (maximum de 3 g), suivie de 50 mg/kg en perfusion i.v. lente toutes les 8 heures.¹⁸ L'administration de la lévocarnitine doit être poursuivie jusqu'à l'amélioration clinique du patient et la résorption de l'hyperammoniémie.^(18,22) Le patient traité avec de la lévocarnitine peut ressentir des effets indésirables, notamment des nausées, des vomissements, de l'hypophosphatémie et de la dysgueusie.

Le recours à la lévocarnitine par voie orale pourrait être tenté chez les patients intoxiqués par de l'acide valproïque en l'absence de signes ou de symptômes cliniques à des doses de 100 mg/kg/jour (maximum de 3 g) divisées toutes les 4 heures.⁽⁸⁾ Par contre, lors d'une intoxication aiguë, la perfusion i.v. est à favoriser, car la biodisponibilité orale de la lévocarnitine est faible, soit de 10 à 20 %.⁽¹⁸⁾

Autres traitements

La naloxone à des doses de 0,8 à 2 mg i.v. a été utilisée lors de la gestion d'intoxications par de l'acide valproïque.⁽²⁾ Quelques rapports de cas indiquent une amélioration significative de l'état des patients; la naloxone aurait renversé la dépression du système nerveux central associée à des dosages sériques d'acide valproïque variant de 966 à 1 295 µmol/L.⁽²³⁻²⁶⁾ Parmi les mécanismes justifiant l'usage de la naloxone dans le traitement des intoxications par de l'acide valproïque, certains auteurs suggèrent que l'acide valproïque, en plus d'avoir une affinité pour les récepteurs gamma-aminobutyriques (GABA), pourrait se lier aux récepteurs opioïdes et que la naloxone pourrait agir comme antagoniste du GABA ou inhiber le transport postsynaptique du GABA.⁽²⁹⁾ Cependant, d'autres rapports de cas n'ont montré aucun effet clinique favorable à l'usage de la naloxone lorsque les dosages sériques d'acide valproïque sont supérieurs à 6 000 µmol/L.^(27,28) De nouvelles études sont donc nécessaires afin de mieux définir le rôle de la naloxone dans cette indication.

L'acide valproïque est une molécule de faible poids moléculaire (144 daltons – Da) et elle a également un petit volume de distribution (0,13-0,23 L/Kg).⁽⁸⁾ Par ailleurs, l'hémodialyse pourrait être une stratégie de traitement intéressante, car la fraction libre du médicament est augmentée lors d'une intoxication. Toutefois, plusieurs rapports de cas n'ont pas établi d'avantages particuliers à prioriser l'hémodialyse au traitement de support. L'hémodialyse serait à considérer uniquement pour les patients présentant des signes d'intoxication grave par de l'acide valproïque, qui sont cliniquement instables et dont l'hypotension et les convulsions sont réfractaires au traitement de support conventionnel ou lorsque la concentration sérique d'acide valproïque est supérieure à 5 000 µmol/L.^(7,21,29)

CONCLUSION

Cet article a permis de présenter un cas d'intoxication volontaire par de l'acide valproïque chez une jeune patiente. Cette dernière a rapidement été conduite à l'urgence sous surveillance médicale, et elle a développé une hypotension réfractaire à la réanimation liquidienne, qui a nécessité l'utilisation de norépinéphrine. Les concentrations sériques d'ammoniaque ont diminué dans les heures qui ont suivi l'administration de lévocarnitine. Après 24 heures, la patiente était suffisamment stable pour être transférée à l'unité psychiatrique. L'usage de la lévocarnitine en première intention est appuyé par plusieurs

rapports de cas. Bien que la dose idéale reste à définir par des études randomisées contrôlées, la lévocarnitine devrait être employée si : le dosage d'ammoniaque s'avère élevé, il y a une dépression du système nerveux central ou le dosage d'acide valproïque est supérieur à 3 000 µmol/L.⁽¹⁴⁾ Par ailleurs, même si son efficacité reste controversée, la naloxone est une option pouvant être envisagée à la suite d'un échec thérapeutique résultant du recours à la lévocarnitine si le dosage sérique d'acide valproïque est inférieur à 1 295 µmol/L. Dans le cas d'une intoxication réfractaire ou lorsque la concentration sérique d'acide valproïque est supérieure à 5 000 µmol/L, l'hémodialyse devrait être considérée par l'équipe traitante.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Suhail Sami Jouni
 Département de pharmacie
 Centre hospitalier de l'Université de Montréal
 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal (Québec) H2L 4M1
 Téléphone : 514 890-8000, poste 24810
 Courriel : suhail.sami.jouni.chum@ssss.gouv.qc.ca

RÉFÉRENCES

- 1) Temel V, Arikan M, Temel G. High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic acid intoxication. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:526469.
- 2) Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005;9(5):431-40.
- 3) Isbister GK, Balit CR, Whyte IM, Dawson A. Valproate overdose: a comparative cohort study of self poisonings. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(4):398-404.
- 4) Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD, Chyka PA, Caravati EM, Scharman EJ, *et al.* Valproic acid poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46(7):661-76.
- 5) Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation* 2004;13(5):324-33.
- 6) Jezequel J., Gauthier N, Alluin A, Desmaretz JL, Guenault N, Desaintfusien E, *et al.* Intoxication grave à l'acide valproïque : place du traitement antidotique et de l'épuration extracorporelle. *Réanimation* 2010;19(6):587-92.
- 7) Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, *et al.* Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(7):755-60.
- 8) Colleen M, Rivers M. Valproic acid poisoning. Dans: Traub SJ, Grayzel J., éditeurs. *LexiComp/UpToDate*; 2014. Disponible: www.uptodate.com (accès par abonnement uniquement).
- 9) McNamara J. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. Dans: Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, éditeurs. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9^e éd. New York, Sydney: McGraw-Hill Health Professions Division; 1996. p. 476.

- 10) Chadwick DW. Concentration-effect relationships of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985;10(2):155-63.
- 11) Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5(1):67-83.
- 12) Sztajnkrzyca MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(6):789-801.
- 13) Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991 Jan;6(1):7-14.
- 14) Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20(1):55-8.
- 15) Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101(5):782-5.
- 16) Gidal BE, Inglese CM, Meyer JF, Pitterle ME, Antonopolous J, Rust RS. Diet- and valproate-induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997;16(4):301-5.
- 17) Ingels M, Beauchamp J, Clark RF, Williams SR. Delayed valproic acid toxicity: a retrospective case series. *Ann Emerg Med* 2002;39(6):616-21.
- 18) Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother* 2010;44(7-8):1287-93.
- 19) Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996;37(7):687-9.
- 20) Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy. *MedGenMed* 2003;5(1):5.
- 21) Institut national de santé publique du Québec [En ligne]. Québec: L'Institut ; c2013. Les antidotes en toxicologie d'urgence – Lévocarnitine. Disponible: <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/antidotes-levocarnitine.aspx>
- 22) Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(2):206-10.
- 23) Alberto G, Erickson T, Popiel R, Narayanan M, Hryhorczuk D. Central nervous system manifestations of a valproic acid overdose responsive to naloxone. *Ann Emerg Med* 1989;18(8):889-91.
- 24) Steiman GS, Woerpel RW, Sherard ES, Jr. Treatment of accidental sodium valproate overdose with an opiate antagonist. *Ann Neurol* 1979;6(3):274.
- 25) Montero FJ. Naloxone in the reversal of coma induced by sodium valproate. *Ann Emerg Med*. 1999;33(3):357-8.
- 26) Dingledine R, Iversen LL, Breuker E. Naloxone as a GABA antagonist: evidence from iontophoretic, receptor binding and convulsant studies. *Eur J Pharmacol* 1978;47(1):19-27.
- 27) Connacher AA, Macnab MS, Moody JP, Jung RT. Fatality due to massive overdose of sodium valproate. *Scott Med J* 1987;32(3):85-6.

- 28) Farrar HC, Herold DA, Reed MD. Acute valproic acid intoxication: enhanced drug clearance with oral-activated charcoal. *Crit Care Med* 1993;21(2):299-301.
- 29) Thanacoody RH. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(7):609-16.
- 30) Minville V, Roche Tissot C, Samii K. [Haemodialysis, L-carnitine therapy and valproic acid overdose]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23(4):357-60.
- 31) Chan YC, Tse ML, Lau FL. Two cases of valproic acid poisoning treated with L-carnitine. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(12):967-9.
- 32) Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26(1):110 e3-6.
- 33) Jung J, Eo E, Ahn KO. A case of hemoperfusion and L-carnitine management in valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2008;26(3):388 e3-4.
- 34) Papaseit E, Farré M, Lopez MJ, Clemente C, Campodarve I. A case of acute valproic acid poisoning treated successfully with L-carnitine. *Eur J Emerg Med* 2012;19(1):57-8.
- 35) Auinger K, Muller V, Rudiger A., Maggiorini M. Valproic acid intoxication imitating brain death. *Am J Emerg Med* 2009;27(9):1177.e5-6.

Tableau 1 Rappports de cas dans lesquels la lévocarnitine est utilisée dans la prise en charge de l'intoxication aiguë par de l'acide valproïque

Référence	Sexe et âge du patient	Dose ingérée en g (mg/kg)	Concentration sérique maximale (µmol/L)	Dose de lévocarnitine	Évolution du cas
Ishikura, 1996 ⁽¹⁴⁾	M 16 mois	4 g (412 mg/kg)	9 125	100 mg/kg en dose de charge puis 250 mg q8h x 4 j*	Amélioration de l'état de conscience au jour 4 et congé au jour 8
Murakami, 1996 ⁽¹⁹⁾	M 15 mois	4 g (400 mg/kg)	9 125	100 mg/kg NG DIE x 3 j	Amélioration de l'état de conscience au jour 3 et congé au jour 8
Houghton, 2003 ⁽²⁰⁾	F 29 ans	Non rapportée	2 336	100 mg/kg NG une fois par jour	Amélioration de l'état de conscience au jour 3 et congé au jour 6
Minville, 2004 ⁽³⁰⁾	M 36 ans	> 60 g (non rapportée)	3 883	50 mg/kg DIE x 4 j*	Récupération; congé à 48 h postadmission aux soins intensifs
Chan, 2007 ⁽³¹⁾	Cas 1 : F 14 ans Cas 2 : M 19 ans	Cas 1 : 20 g (400 mg/kg) Cas 2 : inconnue	Cas 1 : 1 997 Cas 2 : 6 587	Cas 1 : 3 g i.v. x 3 doses en 24 h Cas 2 : 3 g i.v. q8h x 4 j	Cas 1 : Amélioration de l'état de conscience à 30 h postingestion; congé au jour 2 sans séquelle. Cas 2 : Amélioration de l'état de conscience au jour 2, congé à la maison au jour 7 sans séquelle
Sikma, 2008 ⁽³²⁾	M 41 ans	100 g (non rapportée)	9 070	Non rapportée	Amélioration de l'état de conscience 36 h postadmission, congé au jour 17
Jung, 2008 ⁽³³⁾	F 23 ans	24 g (non rapportée)	8 037	20 mg/kg i.v. q8h x 2 j, puis 200 mg/kg i.v. q8h x 1 j, puis 100 mg/kg i.v. q8h x 1 j	Amélioration de l'état de conscience au jour 16
Auinger, 2009 ⁽³⁵⁾	M 19 ans		12 430	Dose de lévocarnitine non rapportée + hémodiafiltration veino-veineuse en continu	Amélioration de l'état de conscience au jour 12 et congé au jour 22
Papaseit, 2012 ⁽³⁴⁾	M 30 ans	25 g (non rapportée)	2 711	1 g i.v. q8h x 24 h	Amélioration de l'état de conscience 16 h après l'arrivée à l'urgence
Temel, 2013 ⁽¹⁾	F 18 ans	30 g (> 600 mg/kg)	6 435	50 mg/kg/j x 3 j + hémodialyse	Amélioration de l'état de conscience au jour 2 et transfert au jour 6

Légende : * : Voie d'administration non spécifiée
i.v. : Voie intraveineuse

F : Femme
NG : Voie nasogastrique

M : Homme