



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Intoxication grave à l'acide valproïque : place du traitement antidotique et de l'épuration extracorporelle

Severe valproic acid poisoning: Place of antidotal treatment and extracorporeal removal techniques

J. Jezequel^{a,c,*}, N. Gauthier^a, A. Alluin^b, J.-L. Desmaretz^b,
N. Guenault^a, É. Desaintfuscien^a, C. Canevet^b, C. Bonenfant^a

^a Service pharmacie, centre hospitalier d'Armentières, 112, rue Sadi-Carnot, 59421 Armentières, France

^b Service de réanimation, centre hospitalier d'Armentières, 112, rue Sadi-Carnot, 59421 Armentières, France

^c Service pharmacie, centre hospitalier Robert-Ballanger, boulevard Robert-Ballanger, 93600 Aulnay-Sous-Bois, France

Reçu le 10 février 2010 ; accepté le 13 juillet 2010

Disponible sur Internet le 5 août 2010

MOTS CLÉS

Acide valproïque ;
Intoxication ;
Épuration
extrarénale ;
L-carnitine ;
Antidote ;
Hémodialyse

Résumé L'acide valproïque, antiépileptique largement prescrit, peut être à l'origine d'intoxications graves. Après avoir décrit un cas d'intoxication sévère avec concentration plasmatique en acide valproïque à 1437 mg/L, nous nous proposons de faire une mise au point sur la prise en charge de cette intoxication. Très peu de recommandations existent dans la littérature. Des publications mettent en avant les avantages d'une supplémentation en L-carnitine, même si ses modalités d'administration restent discutées. Plusieurs observations plaident pour l'intérêt de l'épuration extrarénale ; cependant, différentes techniques ont été utilisées, sans qu'aucune n'ait apporté la preuve de sa supériorité. Ainsi, seules des études contrôlées randomisées pourraient permettre de valider l'efficacité des traitements antidotiques et d'épuration dans l'intoxication par acide valproïque.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. 91 bis, rue des Bourguignons, 92270 Bois-Colombes, France.
Adresse e-mail : tijos33510@hotmail.fr (J. Jezequel).

KEYWORDS

Valproic acid;
Poisoning;
Extracorporeal
removal
enhancement;
L-carnitine;
Antidote;
Hemodialysis

Summary Valproic acid, a frequently prescribed antiepileptic drug, may be responsible of severe poisonings. Following the description of a case of valproic acid poisoning resulting in a peak plasma concentration of 1,437 mg/L, management of severe valproic acid intoxications is reviewed. Definitive recommendations remain sparse. Several studies suggested the interest of L-carnitine; however, no consensus about its regimen exists. In addition, extracorporeal techniques appeared in literature useful to enhance valproic acid elimination, although none among these techniques was more effective. Thus, randomized controlled trials are warranted to definitively assess the clinical interest of L-carnitine as well as extracorporeal drug removal enhancement on the final poisoning outcome.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'acide valproïque est un antiépileptique utilisé dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles de l'adulte et de l'enfant (spécialités Dépakine®) et dans les troubles bipolaires, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium (spécialités Dépakote® ou Dépamide®). L'intoxication associe une dépression neurologique centrale pouvant entraîner convulsions et évoluer vers un coma aréflexique, un œdème cérébral, une atteinte hépatique et pancréatique, une rhabdomyolyse et une atteinte hématologique (thrombocytopénie et leucopénie, conséquences d'une toxicité directe sur la moelle). Dans ces cas graves, le bilan biologique montre habituellement une acidose métabolique à trou anionique élevé, une hyperlactatémie et une hyperammoniémie.

D'un point de vue pharmacocinétique, la biodisponibilité de l'acide valproïque est de 90 à 100 % [1–5]. Le pic plasmatique est atteint en une à deux heures pour les formes à libération immédiate et en trois à huit heures pour les formes à libération prolongée. La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 à 90 % et le volume de distribution de 8 à 9 L. L'acide valproïque est fortement métabolisé. Son élimination est rénale. La concentration thérapeutique est comprise entre 50 et 100 mg/L et le seuil toxique se situe au-delà de 200 mg/L.

L'objectif de ce travail est d'analyser à propos d'un cas et à la lumière de la littérature, la place respective du traitement antidotique et de l'épuration extrarénale (EER) dans les intoxications graves par acide valproïque.

Observation clinique

Une femme de 24 ans avait ingéré, dans un but suicidaire, 125 comprimés de divalproate de sodium 500 mg (Dépakote®, soit plus de 1000 mg/kg), 30 comprimés d'alprazolam 0,5 mg et 40 comprimés de tiapride 100 mg. Aux urgences, elle était asymptomatique et bénéficiait d'un lavage gastrique avec administration de charbon activé. Le bilan biologique était normal et la concentration plasmatique d'acide valproïque de 72 mg/L (N : 50–100). Rapidement, un trouble de la conscience apparaissait, répondant au flumazénil (Anexate®). Le lendemain, l'état de la patiente s'aggravait avec un score de Glasgow à trois et une concentration en acide valproïque à 1080 mg/L. Les gaz du sang montraient une acidose métabolique.

Elle était transférée en réanimation. Elle présentait un coma calme, avec des pupilles réactives et symétriques. L'état hémodynamique était conservé. Le bilan montrait une hyperleucocytose à 18 000/mm³, une hyperammoniémie à 6,34 mg/L (N < 0,80), une concentration en acide valproïque à 1437 mg/L et des créatine phosphokinases à 1323 UI/L (N < 230) sans retentissement rénal. Il existait une acidose métabolique avec un pH à 7,34, une PaCO₂ à 27 mmHg, des bicarbonates à 14 mmol/L, un trou anionique à 23,7 mmol/L et des lactates à 390 mg/L (N < 220). Le bilan hépatique, les enzymes cardiaques, la protéine C-réactive, l'hémoglobine et les plaquettes étaient normaux. La patiente était intubée, ventilée et recevait un remplissage et 0,5 mg par heure de noradrénaline pendant 48 heures. Une crise comitiale généralisée nécessitait la mise sous thiopental (100 mg en intraveineux bolus puis 80 mg par heure). La tomodynamométrie cérébrale ne montrait pas d'œdème cérébral. Un électroencéphalogramme continu était mis en place. De nouvelles crises convulsives nécessitaient une ascension des doses de thiopental (160 mg par heure). Une hémofiltration (HF) veineuse continue (Prismaflex®) était mis en place huit heures après l'admission, pendant 27 heures. Un traitement par L-carnitine (Levocarnil®, 100 mg/kg par jour pendant 72 heures puis 50 mg/kg par jour pendant cinq jours) était administré. La concentration en acide valproïque diminuait ainsi de 1437 à 167,8 mg/L pendant l'HF (Fig. 1). En parallèle, l'ammoniémie se normalisait. Une bicytopénie apparaissait brutalement à 72 heures de l'hospitalisation (leucopénie à 1900/mm³ et

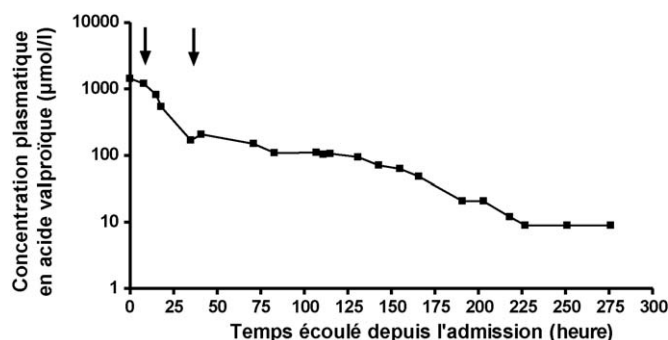


Figure 1 Cinétique plasmatique de l'acide valproïque : t₀ : admission dans le service de réanimation. L'espace entre les flèches correspond à la durée de l'épuration extrarénale (de huit à 35 heures après l'admission).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2613166>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2613166>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)