

# Intoxications graves de l'évaluation expérimentale à la clinique

## Severe poisoning from experimental assessment in clinic

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

### SP089

#### Concentration dépendance des effets antidotiques de la pralidoxime dans un modèle d'intoxication par les pesticides

T. Duarte<sup>1</sup>, P. Houze<sup>1</sup>, F. Baud<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de chimie et de toxicologie analytique et cellulaire, Ea 4463, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, F-75006, Paris, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale et toxicologique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, groupe hospitalier Lariboisière-Saint-Louis, université Paris-Diderot, F-75010 Paris, France

**Introduction :** Depuis les travaux de Sundwall, il est classiquement admis que l'activité antidotique de la pralidoxime (PRX) est liée au maintien de concentrations plasmatiques supérieures ou égales à 4 mg/l. Nous avons montré dans des travaux précédents que le maintien de concentrations plus élevées (> 10 mg/l) en PRX corrige les effets respiratoires induits par le paraoxon. L'objectif de ce travail est de confirmer cette concentration dépendance des effets antidotiques et de déterminer la concentration plasmatique cliniquement efficace.

**Matériels et méthodes :** Des pompes péristaltiques iPrecio® (Data Sciences, France) sont implantées chez des rats mâles Sprague Dawley (200–250 g) en sous cutanée. Après une récupération de 7 jours, les animaux sont divisés en 5 groupes (n = 5). Un groupe intoxiqué reçoit uniquement le diéthylparaaxon (DEPO) [0,215 mg/kg, sc]. Trois autres groupes sont intoxiqués par le DEPO et traités 30 min après par la PRX (dose de charge IV *bolus* puis perfusion continue) de façon à obtenir 3 concentrations à l'équilibre (Css), respectivement égales à 4, 12 et 16 mg/l. Un groupe contrôle reçoit uniquement la PRX à forte concentration (Css 16 mg/l). L'efficacité de ces 3 Css est évaluée sur la réversion des signes cliniques (gradation de l'intensité de 0 à 3), de l'hypothermie (télémétrie IR, Data Sciences), la normalisation des paramètres ventilatoires évaluées par pléthysmographie corps entier et la réactivation des cholinestérases totales sanguines (ChET) mesurées par méthode radio immunologique. Les Css sont vérifiées par un dosage plasmatique de la PRX par chromatographie.

**Résultats :** La PRX seule à forte concentration n'induit aucun effet clinique ni ventilatoire entre 30 et 240 min. Les rats recevant uniquement le DEPO, présentent 30 à 240 min post-injection, des signes cliniques (hypersalivation, sudation, miction tremblements, prostration), une hypothermie (34,2 ± 0,5 versus 38,1 ± 0,8 °C groupe contrôle), des effets ventilatoires (fréquence : -42 ± 1 % ; TE : +65 ± 3 % ; VT : +40 ± 5 %, versus groupe contrôle) et une activité résiduelle en ChET de 30 %. Notre schéma thérapeutique permet d'obtenir des concentrations à l'équilibre en PRX entre 105 et 240 min. La pralidoxime à la Css de 4 mg/l ne reverse ni les signes cliniques ni l'hypothermie, ni les effets ventilatoires à l'exception du VT, mais permet une réactivation significative de ChET (90 % d'activité résiduelle par rapport au groupe contrôle). Avec une Css 12 mg/l, les signes cliniques

sont partiellement corrigés mais pas l'hypothermie, et les effets ventilatoires sont reversés complètement mais transitoirement. Le maintien d'une Css 16 mg/l permet une réversion rapide, complète et prolongée (105 à 240 min) de tous les effets du DEPO, cliniques, thermique, pléthysmographiques et enzymatique induits par le DEPO.

**Discussion :** Contrairement à Sundwall, la Css 4 mg/l est inefficace pour reverser les effets du DEPO. De plus, la réduction du VT alors que la fréquence respiratoire reste ralentie est en faveur d'une hypoventilation alvéolaire. À la Css 4 mg/l, la pralidoxime, pourrait donc avoir un effet délétère sur la fonction ventilatoire. Dans notre modèle, il n'existe aucune corrélation entre la réactivation des ChET et la correction des signes cliniques et ventilatoires.

**Conclusion :** Ce travail, montre dans un modèle animal, qu'il est possible de reverser complètement les effets cliniques et respiratoires ainsi que l'inhibition des ChET, induits par le DEPO grâce à la pralidoxime à forte dose en perfusion continue mais sans atropine. L'ensemble de ces actions permet d'avancer la conclusion que la perfusion continue d'une forte dose de pralidoxime représente à lui seul le traitement antidotique complet de toutes les manifestations toxiques, pour le moins dans le cas du diéthylparaaxon.

### SP090

#### Effet d'épargne de la pralidoxime sur l'atropine dans un modèle d'intoxication par le paraoxon : un paradigme thérapeutique

T. Duarte<sup>1</sup>, P. Houze<sup>1</sup>, F. Baud<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de chimie et de toxicologie analytique et cellulaire, Ea 4463, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, F-75006 Paris, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale et toxicologique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, groupe hospitalier Lariboisière-Saint-Louis, université Paris-Diderot, F-75010 Paris, France

**Introduction :** Chez l'homme, le traitement de l'intoxication organophosphorée repose sur un traitement antidotique comprenant toujours l'atropine associée ou non à la pralidoxime. Si l'efficacité de l'atropine n'est pas contestée, la nécessité d'utiliser de très fortes doses, telles que recommandées, expose à une intoxication par l'atropine. L'efficacité de la pralidoxime reste controversée, mais son effet d'épargne sur l'atropine a été suggéré dans la littérature. Le but de ce travail est de confirmer expérimentalement l'existence de cet effet d'épargne et de le quantifier.

**Matériels et méthodes :** Les rats mâles Sprague Dawley (200–250 g) sont intoxiqués par le diéthylparaaxon (DEPO) à la dose de 50 % de la DL50 (0,215 mg/kg, sc). Trente minutes après le DEPO, ils reçoivent par voie intramusculaire : 1) soit le solvant de l'atropine et de la pralidoxime (chlorure de sodium isotonique, n = 3) ; 2) soit l'atropine seule

à différentes doses (0,3 ; 1 ; 3 et 10 mg/kg en atropine base,  $n = 5$  par dose) ; 3) soit un mélange pralidoxime (50 mg/kg pralidoxime cation) – atropine aux mêmes doses que précédemment ( $n = 3$ , pour chaque association). Un groupe contrôle ( $n = 5$ ) a reçu le chlorure de sodium isotonique, solvant du DEPO et des antidotes. Les animaux sont suivis pendant 120 min après traitements antidotiques. Les effets du DEPO et des différents traitements sont évalués sur différents critères : signes cliniques, température centrale (télémetrie infra rouge, Data Sciences), paramètres ventilatoires par pléthysmographie corps entier chez l'animal vigile. L'efficacité des traitements a été quantifiée par le calcul des aires sous la courbe (AUC) entre 30 et 150 min. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. L'analyse statistique a été réalisée par une Anova 2 facteurs avec corrections de Bonferroni. Les AUC ont été comparées par un test de Student. Le seuil de significativité a été fixé pour une valeur de  $p < 0,05$ .

**Résultats :** L'administration de DEPO induit des signes cliniques (hypersalivation, sudation, miction tremblements, prostration), une hypothermie ( $34,6 \pm 0,8$  versus  $37,9 \pm 1,1$  °C groupe contrôle), des effets ventilatoires (fréquence :  $-38 \pm 2$  % ; temps expiratoire [TE] :  $+68 \pm 2$  % ; volume courant [VT]  $+45 \pm 6$  %, versus groupe contrôle). Ces effets sont maxima à la 30e minute et vont persister pendant toute la durée de l'expérimentation. La température centrale n'est jamais corrigée par l'atropine. À l'exception de la plus faible dose, l'atropine reverse les signes cliniques et les effets ventilatoires induits par le DEPO. La correction est partielle pour les doses 0,5 et 1 mg/kg, complète pour les doses supérieures. À 10 mg/kg, nous avons observé une normalisation rapide ( $< 30$  min) des paramètres ventilatoires suivi par des signes ventilatoires évocateurs d'une intoxication atropinique (augmentation de fréquence et baisse du TI par rapport au groupe contrôle). Seule la dose de 3 mg/kg permet la correction plus lente des effets ventilatoires sans effet rebond. La même correction peut être obtenue pour une dose d'atropine inférieure à 1 mg/kg quand elle est co-injectée avec 50 mg/kg de pralidoxime.

**Discussion :** Notre modèle montre qu'il existe un effet majeur d'épargne de la pralidoxime sur les doses d'atropine nécessaires pour reverser les troubles ventilatoires. L'importance de cet effet est liée à la co-administration d'une forte dose, 50 mg/kg, de pralidoxime.

**Conclusion :** Ces résultats et d'autres supportent l'hypothèse que la pralidoxime est le traitement antidotique de l'intoxication par les organophosphorés, l'atropine n'est qu'un traitement symptomatique d'urgence des effets respiratoires muscariniques.

## SP091

### Rôle de la P-glycoprotéine dans l'acquisition d'une tolérance aux effets respiratoires et analgésiques de la buprénorphine chez la souris

H. Alhaddad<sup>1</sup>, P. Alexis<sup>1</sup>, P. Risède<sup>1</sup>, F. Baud<sup>2</sup>, B. Mégarbane<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inserm U705, université Paris-Descartes, Paris, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale et toxicologique, CHU Lariboisière, Paris, France

**Introduction :** La buprénorphine (BUP) et la morphine sont deux opioïdes largement prescrits comme analgésiques. Ils sont responsables d'overdoses avec dépression respiratoire chez des patients traités au long cours, possiblement à la suite du développement d'une tolérance pour leurs effets analgésiques avec augmentation des doses. Notre objectif était d'évaluer le développement d'une tolérance aux effets analgésiques et respiratoires de la BUP, suite à un traitement répété par BUP (tolérance directe) ou morphine (tolérance croisée) et d'étudier le rôle de la P-glycoprotéine (P-gp) dans l'acquisition de cette tolérance.

**Matériels et méthodes :** Des souris FVB sauvages ou knock-out (KO) pour la P-gp ont été traitées de façon répétée pendant 10 jours par BUP (1,2 mg/kg), morphine (2,5 mg/kg) ou NaCl 0,9 % (groupe contrôle) par voie sous-cutanée, la veille du test. Les effets de la BUP administrée par voie intrapéritonéale ont été mesurés pour des doses croissantes à j11 30 min après l'injection, en plaque chaude (analgésie) et en pléthysmographie (effets respiratoires).

**Résultats :** Les effets/doses de la BUP sont plafonnés avec une courbe en cloche. Le traitement répété par BUP est responsable d'une tolérance pour ses effets analgésiques (retard significatif au léchage des pattes avant sur la plaque chaude) et respiratoires (réduction significative de l'allongement du temps inspiratoire). Il n'a pas été observé de tolérance croisée avec la morphine. Les effets étaient significativement plus réduits chez les souris KO pour la P-gp en comparaison aux souris sauvages ( $p < 0,05$  pour la dose de 2 mg/kg de BUP). De plus, aucune tolérance n'a été observée après traitement répété par BUP chez ces souris KO, même si l'effectif des animaux testés était réduit.

**Conclusion :** Une tolérance aux effets analgésique et respiratoires de la BUP est observée après traitement répété, sans tolérance croisée avec la morphine. La délétion de la P-gp semble en réduire les effets et limiter l'apparition d'une tolérance. Nos résultats suggèrent que la P-gp pourrait jouer un rôle clé dans l'activité de la BUP et dans le développement de la tolérance pour ses effets analgésiques et respiratoires. Son mécanisme moléculaire exact reste néanmoins à préciser.

## SP092

### Rôle de la P-glycoprotéine dans le transport de la norbuprénorphine au niveau de la barrière hémato-encéphalique : implications pour la toxicité respiratoire de la buprénorphine

H. Alhaddad<sup>1</sup>, S. Cisternino<sup>2</sup>, P. Risède<sup>2</sup>, F. Baud<sup>3</sup>, B. Mégarbane<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Inserm U705, université Paris-Diderot, Paris, France

<sup>2</sup>Inserm U705, université Paris-Descartes, Paris, France

<sup>3</sup>Service de réanimation médicale et toxicologique, CHU Lariboisière, Paris, France

**Introduction :** Plusieurs décès asphyxiques et intoxications aiguës ont été attribués à la buprénorphine (BUP). Le rôle de la norbuprénorphine (NBUP), métabolite actif de la BUP, dans cette toxicité est inconnu. Nous avons précédemment montré in vitro que la NBUP contrairement à la BUP, était un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Nous avons émis l'hypothèse qu'un efflux altéré de la NBUP par la P-gp pouvait expliquer une majoration délétère des effets respiratoires de la BUP chez la souris.

**Matériels et méthodes :** Étude en pléthysmographie des effets respiratoires de la BUP et de la NBUP chez des souris FVB sauvages et knock-out (KO) pour la P-gp ; étude en perfusion in situ du transport cérébral de la <sup>3</sup>H-BUP et de la NBUP chez ces mêmes souris ; étude des effets d'une perfusion d'un inhibiteur spécifique de la p-gp, le PSC833 ; comptage radioactif (après perfusion de BUP) et dosage de la BUP et de la N-BUP par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse dans le perfusât cérébral et des échantillons de l'hémisphère cérébrale droite.

**Résultats :** Chez la souris FVB KO pour la P-gp, il existe en comparaison à la souris sauvage une majoration significative de la dépression respiratoire induite par la BUP et la N-BUP, avec une augmentation respective de leurs effets sur le temps expiratoires pour la BUP ( $p < 0,0001$ ) et du temps inspiratoire pour la N-BUP ( $p < 0,0001$ ). Dans notre modèle de perfusion cérébrale in situ, il existe une réduction significative du transport de la NBUP ( $p < 0,001$ ) mais non de la

BUP dans le cerveau de souris KO pour la P-gp en comparaison aux contrôles. De même, la perfusion préalable de PSC833 dans le cerveau de souris sauvage réduit le transport de la NBUP ( $p < 0,001$ ) et non de la BUP.

**Conclusion :** La P-gp est impliquée dans l'efflux actif de la N-BUP au niveau de la BHE. La délétion de la P-gp chez la souris est responsable d'une augmentation significative des effets respiratoires de la BUP, suite à une réduction de l'efflux de son métabolite la NBUP au niveau de la BHE. Nos travaux suggèrent fortement un rôle de la P-gp dans la toxicité de la BUP chez l'homme, en cas d'altération de sa fonction suite à une compétition avec un autre substrat ou à un polymorphisme génétique.

## SP093

### Quels avantages de l'association buprénorphine-naloxone par rapport à la buprénorphine seule en termes d'effets respiratoires ?

C. Cohier<sup>1</sup>, P. Risède<sup>1</sup>, F. Baud<sup>2</sup>, B. Mégarbane<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inserm U705, université Paris–Descartes, Paris, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale et toxicologique, CHU Lariboisière, Paris, France

**Introduction :** Le SUBOXONE®, combinaison de buprénorphine (BUP) et naloxone (NLX) a été proposé comme traitement de substitution en remplacement du SUBUTEX® (BUP seule). Le but est de dissuader les toxicomanes dépendants d'injecter les comprimés de BUP en provoquant un sevrage aigu, puisque le mésusage IV de BUP de même que son association aux benzodiazépines (BZD) ont été rendus responsables d'overdoses mortelles par dépression respiratoire. Toutefois, le bénéfice de cette combinaison reste contesté. Notre objectif était d'étudier les effets de l'association BUP/NLX en comparaison à la BUP en administration seule, en association à une BZD et après traitement répété.

**Matériels et méthodes :** Nous avons étudié les effets pléthysmographiques du mélange BUP/NLX en injection IV, selon différentes modalités d'administration : seul ou en association au diazépam (DZP), chez des rats Sprague Dawley naïfs ou dépendants à la suite d'un prétraitement répété de BUP (1 mg/kg en sous-cutané pendant 14j). Nous avons choisi une forte dose de BUP (30 mg/kg) et de DZP (20 mg/kg) ainsi qu'un ratio BUP/NLX de 1 : 4 équivalent au produit commercialisé. La réversion des effets respiratoires de l'association au DZP a été analysée à l'aide de flumazénil IV 10 mg/kg.

**Résultats :** L'injection IV du mélange BUP/NLX comme celle de BUP seule n'entraînait pas de dépression respiratoire chez le rat. L'association au DZP était responsable à l'inverse d'une baisse significative du volume minute en comparaison aux groupes contrôles. La NLX prévenait l'allongement du temps inspiratoire dû à la BUP chez le rat naïf mais n'empêchait pas la dépression respiratoire liée à l'interaction BUP + DZP. Celle-ci était reversée par le flumazénil, confirmant sa nature pharmacodynamique et l'implication des récepteurs GABA-A. L'injection répétée de BUP pendant 10 jours entraînait une tolérance aux effets respiratoires de la BUP, mise en évidence par la disparition de l'augmentation significative du temps inspiratoire, marqueur du traitement opioïde. Chez le rat dépendant, l'injection IV du mélange BUP/NLX induisait un sevrage mais protégeait d'une toxicité suraiguë à l'origine du décès de tous les rats recevant la BUP seule. La combinaison BUP/NLX + DZP n'était plus responsable de dépression respiratoire.

**Conclusion :** Chez le rat, le mélange BUP/NLX est source d'avantages : protection contre le risque de toxicité suraiguë liée à l'injection IV de BUP et atténuation des effets délétères de l'association

BUP/BZD en cas de tolérance à la BUP. Ces bénéfices bénéfiques restent néanmoins à établir chez l'homme en comparaison à la BUP seule en cas de mésusage.

## SP094

### Critères de non hospitalisation ou de sortie des intoxications médicamenteuses aiguës admises aux Urgences. Etude préliminaire

L.-E. Piller-Jeandey<sup>1</sup>, M. Hachelaf<sup>1</sup>, C. Mesplède<sup>1</sup>, A. Reix<sup>1</sup>, R. Lemarchand<sup>1</sup>, G. Capellier<sup>2</sup>, T. Desmettre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'accueil des urgences, CHU, hôpital Jean-Minjoz, Besançon, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale, CHU, hôpital Jean-Minjoz, Besançon, France

**Introduction :** Aux urgences, les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) sont fréquentes et restent bénignes dans leur grande majorité. La recherche de score toxicologique n'a pas abouti à ce jour en pratique clinique, et une des difficultés réside dans le choix de non hospitalisation ou de sortie du patient intoxiqué selon des critères définis et homogènes. L'objectif de ce travail est d'évaluer par une étude préliminaire la pertinence de critères de non hospitalisation ou de sortie des IMV, établis selon les données de la littérature.

**Patients et méthodes :** Un score dénommé score de sortie des intoxications aiguës (SIA) a été établi selon des critères issus des recommandations de la SRLF de 2006, et des items du PSS 0 (Poison Severity Score ; gravité nulle). Une étude rétrospective sur la base du dossier informatique (Resurgences) a été réalisée du 01/12/10 au 31/01/11 sur les IMV admises au service d'accueil des urgences (SAU), afin d'y tester ce score de SIA. Les dossiers ont été saisis selon le mot clé « IMV » présent dans l'anamnèse ou les classifications CIM10 ou CCMU. Critères d'inclusion : tout patient âgé de 18 ans ou plus ayant été exposé de façon volontaire à un médicament ou toxique. Critères d'exclusion : patients d'emblée orientés depuis le SAU vers la réanimation. Le score de SIA a été calculé à h6. L'hypothèse était qu'un score de SIA positif permettait d'orienter le patient vers les urgences psychiatriques ou vers le retour au domicile.

**Résultats :** 70 patients inclus, 64 % de femmes, moyenne d'âge de  $39 \pm 16$  ans. 20 % avaient un score de SIA positif et 30 % sont sortis avant h6. La spécificité du score est de 91 %, sa sensibilité de 45 %, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de 71 et 78 % respectivement.

**Discussion :** Sur notre série de patients limitée et évaluée de manière rétrospective, le score de SIA proposé montre une spécificité élevée (91 %). La sensibilité faible du score doit être pondérée, compte tenu que le clinicien évalue par excès afin de limiter les risques de sortie prématurée.

**Conclusion :** À la lumière de cette étude, établir un score composite sur la base de critères de non hospitalisation ou de sortie des IMV semble pertinent. Cependant seule une étude prospective et multicentrique, sur un échantillon plus important pourrait confirmer ces premiers résultats.

## Bibliographie

- Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, et al (2006) Groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 15:332–42
- Comité de coordination de toxicovigilance (2008) Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse. Rapport fait à la demande de l'Afssaps

**SP095****La nécrolyse épidermique toxique à propos de 18 cas pris en charge dans un service de réanimation des brûlés**

A. Mokline, S. Melki, H. Oueslati, I. Rahmani, L. Gharsallah, B. Gasri, A.A. Messadi

*Service de réanimation des brûlés, centre de traumatologie et des grands brûlés, Tunis, Tunisie*

**Introduction :** La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell (SL) est une toxidermie de survenue imprévisible, grave et potentiellement mortelle. Elle impose une prise en charge précoce des patients dans une unité de soins intensifs et mieux dans un service de réanimation des brûlés. Cette étude rapporte les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des cas de SL observés dans le service de réanimation des brûlés de Tunis.

**Patients et méthodes :** Étude descriptive rétrospective sur 9 ans entre juillet 2001 et juillet 2009. Tous les dossiers des patients hospitalisés dans le service pour SL ont été analysés.

**Résultats :** Durant la période d'étude, 18 cas du SL ont été hospitalisés, soit une incidence globale de 0,95 % des admissions du service. Tous ces malades ont été admis suite à un transfert secondaire dans un délai de 10,50 jours. Le sexe ratio a été de 1,57/1. L'âge moyen a été de  $49 \pm 17$  ans. Une origine médicamenteuse a été retrouvée chez tous les patients. Les médicaments les plus souvent incriminés ont été un hypouricémiant et les anticonvulsivants. Le délai d'apparition des symptômes par rapport à la prise médicamenteuse a été de 12,61 jours. Le décollement cutané a touché toutes les parties du corps, mais surtout la face, le tronc et la partie proximale des membres. La surface cutanée décollée moyenne a été de  $67 \pm 15$  %. L'atteinte des muqueuses a été quasi constante, en particulier oculaire, buccale et génitale. Les manifestations systémiques ont été dominées par l'atteinte respiratoire, rénale et hématologique. La prise en charge a été celle des grands brûlés. La durée moyenne d'hospitalisation a été de 13 jours. Les complications ont été dominées par les infections. Le taux de mortalité a été de 41,2 %. Le décès a été secondaire à un état de choc septique pour tous les cas.

**Conclusion :** Le syndrome de Lyell reste une pathologie rare mais grave. Elle est grevée d'une morbidité et mortalité importante. La prise en charge précoce en milieu de réanimation des brûlés permet d'améliorer le pronostic de cette affection.

**SP096****Intoxication grave à l'acide valproïque. À propos de 6 cas hospitalisés en réanimation médicale**

M. Lugosi<sup>1</sup>, A.-S. Lucas<sup>2</sup>, C. Minet<sup>1</sup>, P. Dumanoir<sup>1</sup>, A. Bonadona<sup>1</sup>, R. Hamidfar-Roy<sup>1</sup>, C. Ara Somohano<sup>1</sup>, C. Schwebel<sup>1</sup>, J.-F. Timsit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, Grenoble, France

<sup>2</sup>Service des urgences, centre hospitalier départemental les Oudairies, La-Roche-sur-Yon, France

**Introduction :** L'intoxication à l'acide valproïque (AVP), anti épileptique de spectre large, est en augmentation depuis l'extension de l'indication aux troubles psychiatriques. Pourtant, cette intoxication apparaît rarement fatale. 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 ( $\beta$ -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.

**Patients et méthodes :** Nous rapportons une série de 6 cas d'intoxication grave à l'AVP, hospitalisés dans un service de réanimation médicale entre février 2009 et février 2011. Les données ont été collectées rétrospectivement.

**Résultats :** Parmi les 6 patients, 5 sont des femmes. La moyenne d'âge était de 46 ans. L'indication de la prescription de l'AVP était : une maladie psychiatrique chez 5 patients ; une épilepsie chez 1 patient. L'intoxication était volontaire pour les 6 cas. Il s'agissait d'une poly intoxication pour tous. La durée médiane de séjour en réanimation était de 7 jours [3–10]. Le score IGS II médian à l'admission était de 52 [50–56]. Un patient est décédé durant l'hospitalisation d'une défaillance multi viscérale sur un œdème cérébral majeur. La moyenne de la plus haute valeur du dosage plasmatique d'AVP était de 738 mg/l [extrêmes 230–1 459]. Tous les patients ont présenté une défaillance neurologique avec indication de ventilation mécanique. Cinq patients ont eu un scanner cérébral : des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) ont été retrouvés chez un patient. Un doppler transcrânien a été réalisé chez 4 patients lors de l'hospitalisation : les index de perfusion étaient augmentés de manière bilatérale chez 2 patients ; une accélération des flux artériels étaient retrouvées chez un autre ; le doppler était normal chez le dernier. Parmi les 2 patients avec des signes d'HTIC au doppler transcrânien, un n'avait pas de signe au scanner. Tous les patients ont présenté une défaillance hémodynamique durant l'hospitalisation nécessitant la mise sous Noradrénaline. Un patient a présenté une défaillance myocardique transitoire traitée par Dobutamine. Une acidose lactique était retrouvée chez tous les patients (valeur médiane 7,9 mmol/l ; 4,6–9), 3 d'entre eux présentaient une défaillance hépatique marquée par la diminution du temps de prothrombine (valeur médiane 49 % ; 47–49). Cinq patients développèrent une cytopénie durant l'hospitalisation : une thrombopénie pour les 5 (valeur médiane 63 G/l ; 42–94) ; une leucopénie pour 2 d'entre eux (médiane à 1,4 G/l ; 1–2,5). Tous les patients sauf un ont présentés une hyperammoniémie (médiane à 109  $\mu$ mol/l ; 58–221). Une épuration extracorporelle de l'AVP par hémofiltration ou hémodialyse a été réalisée chez 3 patients. L'indication était la présence de signe direct ou indirect d'HTIC. Chez les patients ayant eu une épuration extra rénale, la vitesse médiane de décroissance du taux sanguin d'AVP était de 43 mg/l par heure [30–43]. Elle était de 8 mg/l/h [5–10] chez les 3 autres patients. Tous les patients ont été traités par L-carnitine.

**Conclusion :** En 2 ans, 6 cas d'intoxication grave à l'AVP ont été hospitalisés dans un seul service reflétant l'augmentation du nombre d'intoxication. Malgré le biais de la poly-intoxication, tous ont présentés une défaillance multiviscérale nécessitant une réanimation lourde mettant en exergue la potentielle gravité de ces intoxications appelant à la vigilance des équipes médicales. Le taux d'ammoniémie et le dosage sanguin d'AVP semblent associés à la durée d'hospitalisation et à la gravité du patient. L'HTIC paraît mal évalué par les techniques d'imagerie standard. Le doppler transcrânien est une technique d'imagerie paraissant plus adaptée au diagnostic et au suivi de ces patients. Notamment, il permettrait de sélectionner les patients nécessitant une épuration, l'examen clinique et le scanner ne permettant pas de discriminer la cause du coma chez ces patients poly intoxiqués. Par ailleurs, bien que le bénéfice en termes de mortalité ne soit pas prouvé, les techniques d'épuration extracorporelle semblent accélérer la clairance de l'AVP. Chez des patients sélectionnés, notamment par les nouvelles techniques d'imagerie, l'épuration extra rénale pourrait alors révéler un bénéfice.