

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)

TABLE DES MATIÈRES

ÉNONCÉ DE POSITION SUR L'ÉLARGISSEMENT DE L'ACCÈS À LA NALOXONE AUX ÉTATS-UNIS	66
INGESTION D'ACÉTAMINOPHÈNE : QUAND LA N-ACÉTYLCYSTÉINE NE SUFFIT PEUT-ÊTRE PLUS.....	69
LA NITROGLYCÉRINE TOPIQUE POUR LE TRAITEMENT DES LÉSIONS ATTRIBUABLES À L'ADMINISTRATION DE VASOPRESSEURS	73
INTOXICATION PAR DE L'ACIDE VALPROÏQUE : RAPPORT D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE	80

ÉNONCÉ DE POSITION SUR L'ÉLARGISSEMENT DE L'ACCÈS À LA NALOXONE AUX ÉTATS-UNIS

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

RÉSUMÉ

Cet article résume les faits saillants de l'énoncé de position sur l'élargissement de l'accès à la naloxone aux États-Unis.

ÉNONCÉ DE POSITION

En octobre 2014, le *Journal of Clinical Toxicology* et le *Journal of Medical Toxicology* publiaient conjointement un énoncé de position de l'American Academy of Clinical Toxicology, de l'American College of Medical Toxicology et de l'American Association of Poison Control Centers.⁽¹⁻²⁾ Cet énoncé vise l'élargissement de l'accès à la naloxone aux États-Unis.

Les experts en toxicologie clinique reconnaissent que la mortalité en raison d'une surdose d'opioïdes est devenue une problématique majeure de santé publique et émettent les recommandations suivantes :⁽¹⁻²⁾

1. Développer des mécanismes favorisant le faible coût de la naloxone et l'accès élargi à ce produit pour permettre l'administration par un *témoin*^a.
2. Recueillir des données supplémentaires concernant l'efficacité et la sécurité de la naloxone administrée par un témoin en variant les populations de patients et les régions.
3. Adopter des lois et des règlements qui permettent la prescription de naloxone à des tiers (les témoins).
4. Adopter des lois du bon samaritain qui permettent d'élargir l'accès à la naloxone et d'augmenter la fréquence avec laquelle les témoins appellent le 911 afin que les personnes victimes d'une surdose accèdent à des soins médicaux.
5. Former la population en ce qui a trait à la reconnaissance d'un surdosage, au positionnement de récupération, à la respiration artificielle, à l'administration sécuritaire de naloxone et au suivi médical requis.
6. Encourager la Food and Drug Administration ainsi que d'autres organismes de réglementation à accélérer l'approbation des dispositifs de distribution de naloxone, qui sont sécuritaires, peu coûteux et faciles à utiliser.
7. Employer le système de centres antipoison, qui est disponible 24 heures par jour et 7 jours par semaine par l'entremise d'un numéro sans frais, afin de fournir des conseils

^a Le mot *témoin* est utilisé pour identifier un membre de la famille, un ami ou un étranger qui se trouve à proximité de la victime au moment du surdosage et non pas particulièrement un professionnel de la santé qualifié.

médicaux aux témoins sur l'usage de la naloxone, d'augmenter la formation locale et de favoriser la collecte de données.

8. Soutenir un accès élargi à la naloxone au-delà des hôpitaux et des services médicaux d'urgence (ex. : individus : consommateurs d'opioïdes, policiers, ambulanciers; organismes et programmes : établissements scolaires, établissements correctionnels, maisons de transition et refuges, programmes de traitement de l'abus de substances).

Pour plus de détails sur l'élaboration de ces recommandations, le lecteur est invité à consulter l'article original.⁽¹⁻²⁾ D'ailleurs, en novembre 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a appuyé la recommandation américaine visant à permettre élargissement de l'accès à la naloxone, entre autres, pour une administration par voie intranasale.⁽³⁾

En revanche, il n'existe aucune position canadienne ou québécoise officielle sur l'utilisation extrahospitalière de naloxone malgré l'augmentation significative de décès par surdose de médicaments opioïdes en Amérique du Nord. Certains organismes communautaires et certaines directions régionales, par l'intermédiaire de projets (ex. : projet PRO-FAN, formation des ambulanciers, élaboration d'ordonnances collectives), s'activent en silo à mieux cerner la situation et à trouver des solutions. Or, il serait temps que le ministère de la Santé et des Services sociaux se dote d'une vision provinciale commune, interdisciplinaire et concertée sur la problématique afin de mieux protéger la sécurité et la santé publique.

D'ailleurs, selon le guide intitulé *Les antidotes en toxicologie d'urgence* du Centre antipoison du Québec, les seules formulations de naloxone homologuées au Canada sont les suivantes⁽⁴⁾ :

- naloxone HCl injection, 0,4 mg/ml, solution injectable, fioles de 1 ml et de 10 ml;
- naloxone HCl injection sans agent de conservation, 0,4 mg/ml, solution injectable, ampoules de 1 ml;
- naloxone HCl injection, 1 mg/ml, solution injectable, fioles de 2 ml.

Il n'y a donc aucun dispositif homologué au Canada destiné à l'administration de naloxone par une victime ou par un témoin (ex. : un auto-injecteur, un dispositif pour vaporisation intranasale). Dans ce contexte, la formation des témoins doit comprendre, entre autres, des notions concernant les opioïdes (ex. : reconnaître la symptomatologie d'une surdose), la naloxone (ex. : pharmacocinétique), la manipulation stérile des ampoules et des fioles de naloxone (ex. : désinfection, prélèvement, utilisation d'une aiguille filtrante lorsqu'il s'agit d'une ampoule [éliminer les particules de verre suivant l'ouverture de l'ampoule]), les techniques d'injection, les sites d'administration; et prendre en compte les risques associés à une mauvaise manipulation ou à une mauvaise administration. La monographie officielle de la naloxone autorisée par Santé Canada recommande son administration uniquement par voie intraveineuse, voie intramusculaire ou voie sous-cutanée. L'usage de la voie intranasale serait donc hors indication, malgré qu'elle soit à privilégier pour l'administration par un témoin (non un professionnel de la santé) afin d'éviter l'administration parentérale qui est plus invasive et nécessite des techniques de base.

Enfin, le cadre juridique devra être revu afin de permettre l'administration de la naloxone par un témoin, et peut-être que le statut de la naloxone devrait être réévalué vu son accessibilité restreinte (sur prescription médicale seulement).

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

RÉFÉRENCES

- 1) Doyon S, Aks SE, Schaeffer S. Expanding access to naloxone in the United States. Clin Toxicol (Phila). 2014;1-4.
- 2) Doyon S, Aks SE, Schaeffer S. Expanding access to naloxone in the United States. J Med Toxicol. 2014;1-4.
- 3) Miles, T. World Health Organization recommends naloxone to prevent 20,000 overdose deaths in U.S. scientific american [En ligne]. Novembre 2014 [consulté le 11 novembre 2014]. Disponible: <http://www.scientificamerican.com/article/world-health-organization-recommends-naloxone-to-prevent-20-000-overdose-deaths-in-u-s/>
- 4) Naloxone. Dans: Les antidotes en toxicologie d'urgence – Guide d'utilisation et d'administration [En ligne]. Québec (QC): Centre antipoison du Québec; 2014 [mis à jour périodiquement]. Disponible: portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/les-antidotes-en-toxicologie-durgence.aspx

INGESTION D'ACÉTAMINOPHÈNE : QUAND LA N-ACÉTYLCYSTÉINE NE SUFFIT PEUT-ÊTRE PLUS

Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC (EM), FAACT

Consultante en toxicologie médicale, Centre antipoison du Québec

Urgentiste et toxicologue médicale, Département de médecine d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Professeure adjointe, département de médecine, Université McGill

RÉSUMÉ

Dans certaines situations cliniques, telles les ingestions massives d'acétaminophène, les données actuelles montrent que l'administration de n-acétylcystéine selon le protocole habituel ne serait pas suffisante dans tous les types d'ingestion de ce produit. Le présent article résume les travaux du groupe EXTRIP ainsi que ses recommandations concernant l'utilisation de l'épuration extracorporelle dans le traitement de l'intoxication par l'acétaminophène comprenant une atteinte mitochondriale.

INTRODUCTION

Le groupe international de recherche EXTRIP (<http://www.extrip-workgroup.org>) a publié en août dernier une revue systématique ainsi que des recommandations cliniques sur l'usage de l'épuration extracorporelle dans le traitement des intoxications par l'acétaminophène.⁽¹⁾

Étant l'analgésique le plus utilisé au monde, l'acétaminophène (APAP) est aussi la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique engendrée par un médicament.^(2,3) Les types d'ingestion associés à l'APAP, c'est-à-dire ceux qui sont rapportés dans la plupart des textes de référence, sont l'ingestion aiguë lorsque la prise du médicament se fait sur une période de moins de 2, 4 ou 8 h, l'ingestion chronique lorsque la prise du produit s'effectue sur plus de 24 h et l'ingestion échelonnée qui se caractérise par la prise de plusieurs doses thérapeutiques ou non thérapeutiques sur une période de plus de 8 h mais de moins de 24 h.

Depuis quelques années, un autre type d'ingestion est de plus en plus reconnu, soit l'ingestion massive de doses supérieures à 350 mg/kg. Cette ingestion diffère des autres types d'ingestion d'acétaminophène par la présentation précoce d'une altération de l'état de conscience et l'apparition précoce d'une acidose métabolique avec hyperlactatémie. De plus, la présentation de ce dernier type d'ingestion se distingue de la présentation habituelle de la toxicité de l'acétaminophène qui est constituée de quatre stades : le stade 1 : asymptomatique (0-24 h), le stade 2 : hépatite toxique (12-36 h), le stade 3 : insuffisance hépatique (36-96 h) et, finalement, le stade 4 : résolution ou décès.

L'acidose métabolique qui suit l'ingestion massive d'acétaminophène témoigne d'une atteinte mitochondriale. Ce type d'ingestion était peu documenté dans les études observationnelles sur l'efficacité de la n-acétylcystéine (NAC) menées au début des années 1990.^(4,5) Selon les informations disponibles, il est incertain que le protocole actuel d'administration de la NAC, dérivé des calculs cinétiques de Prescott et de Rumack, soit suffisant pour prévenir les complications.⁽⁶⁾ En effet, une étude animale a noté une mortalité de plus de 40 % même lors

du recours à la NAC. Il est possible que d'autres mécanismes toxiques soient en cause ou que la production de métabolites toxiques tels que la NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine) excède l'apport de glutathion avec les doses de NAC employées présentement.⁽⁷⁾

C'est pourquoi l'élimination extracorporelle représente un traitement potentiel pour ce type d'intoxication, puisqu'elle permet d'éliminer l'acétaminophène le plus tôt possible de l'organisme avant que son métabolisme soit complet. En revanche, la NAPQI est une molécule instable difficilement mesurable dans le sang, donc il est incertain qu'elle soit dialysable.

Dans un autre ordre d'idées, le groupe EXTRIP a publié à la suite de ses travaux un article intéressant qui détaille les informations nécessaires pour publier un bon rapport de cas sur l'efficacité des techniques d'épuration extracorporelle.⁽⁸⁾

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie du groupe a été publiée en 2012.⁽⁹⁾ Un sous-groupe composé de trois toxicologues médicaux et d'un néphrologue a effectué la sélection des articles et la compilation des résultats. Le groupe a utilisé une méthode Delphi modifiée avec une discussion en personne entre les deux votes afin de déterminer les recommandations finales.

RÉSULTATS

Sur les 295 articles sélectionnés lors de la recherche initiale, seuls 24 ont été retenus. Il n'y avait qu'une seule étude randomisée, une étude observationnelle et vingt rapports de cas.^(10,11) Les cas choisis représentaient des intoxications aiguës, et les diverses thérapies extracorporelles étaient employées pour l'élimination du poison et non dans le cadre du traitement de l'insuffisance hépatique ou rénale qui peut survenir au cours de l'évolution des intoxications par l'acétaminophène. Il est intéressant de noter que, dans les rapports de cas retenus, la NAC avait été administrée aux patients pour traiter la plupart des intoxications mentionnées dans ces rapports.

Le groupe a catégorisé l'acétaminophène comme étant une substance dialysable. Par contre, la NAPQI n'ayant pas été mesurée, il est impossible de statuer sur l'impact de la quantité de métabolites toxiques qui pourraient être éliminés à l'aide des techniques d'épuration extracorporelle. Quelques études plus récentes ont démontré que la NAC était éliminée lors de la dialyse; il est alors important d'ajuster la dose durant le traitement d'épuration extracorporelle (1D).⁽¹²⁻¹⁴⁾

Les recommandations du groupe concernant l'emploi des méthodes d'épuration extracorporelle sont présentées dans le tableau 1. Dans ce tableau, il faut noter que l'indication principale d'épuration extracorporelle est la présence d'insuffisance mitochondriale ainsi que les concentrations d'acétaminophène susceptibles d'en résulter. La dose ingérée n'est pas un critère de dialyse. Le groupe émet par ailleurs une suggestion reflétant un moins large consensus (2D) que pour les autres indications concernant le critère unique de la concentration d'acétaminophène en l'absence de signes d'insuffisance mitochondriale pour des concentrations de moins de 6 620 µmol/L, qui, quant à elles, justifieraient la dialyse si la NAC n'était pas administrée.

L'hémodialyse est la méthode de choix (1D), suivie de l'hémo perfusion s'il est impossible de recourir à hémodialyse (1D). Les autres modalités sont non efficaces, excepté l'exsanguinotransfusion chez les nouveau-nés (2D).

Tableau 1 Recommandations en ce qui a trait à l'utilisation de la thérapie d'épuration extracorporelle dans le cas d'une intoxication par l'acétaminophène

Grade	Épuration	Concentrations [APAP]	Situation
1D	Oui	≥ 6 620 µmol/L (1 000 mg/L)	Si la NAC n'est pas administrée.
1D	Oui	≥ 4 630 µmol/L (700 mg/L)	ET état de conscience altéré, acidose métabolique et hyperlactatémie et NAC non administrée.
1D	Oui	≥ 5 960 µmol/L (900 mg/L)	ET état de conscience altéré, acidose métabolique et hyperlactatémie même si NAC administrée.
1D	Non	S. O.	En fonction de la dose ingérée si NAC administrée.
2D	Non	S. O.	En fonction de la dose ingérée même si NAC non administrée.
2D	Non	S. O.	Uniquement en fonction de la concentration de [APAP] si NAC administrée.
1D	Arrêt	S. O.	Lorsqu'il y a une amélioration de l'état clinique, peu importe la concentration de [APAP].

Légende : S. O. : sans objet APAP : acétaminophène NAC : n-acétylcystéine

CONCLUSION

Bien que les recommandations du groupe EXTRIP soient très claires, c'est-à-dire que la méthode à privilégier dans le traitement de l'intoxication par l'acétaminophène demeure la NAC, l'évidence actuelle laisse croire que le protocole courant ne serait pas suffisant dans les cas d'ingestions massives d'APAP (supérieures à 350 mg/kg). Afin de contrer l'insuffisance mitochondriale qui est très souvent fatale, il est donc utile au médecin traitant susceptible de faire face à ce type d'intoxication de pouvoir considérer très rapidement l'usage de thérapies d'épuration extracorporelle.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Sophie Gosselin
 Département de médecine d'urgence
 Hôpital Royal Victoria, local C4.67
 Centre universitaire de santé McGill
 687, avenue des Pins Ouest
 Montréal (Québec) H3A 1A1
 Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
 Télécopieur : 514 843-2852
 Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

RÉFÉRENCES

- 1) Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, *et al.* Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(8):856-67.
- 2) Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr., Bailey JE, Ford M. 2012 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(10):949-1229.
- 3) Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89(1):95-106.
- 4) Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20(10):1058-63.
- 5) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319(24):1557-62.
- 6) Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(1):3-20.
- 7) Miners JO, Drew R, Birkett DJ. Mechanism of action of paracetamol protective agents in mice in vivo. *Biochem Pharmacol* 1984;33(19):2995-3000.
- 8) Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J, Galvao T, Kielstein JT, Roberts DM, *et al.* Guidelines for reporting case studies on extracorporeal treatments in poisonings: methodology. *Semin Dial* 2014;27(4):407-14.
- 9) Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, *et al.* The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(5):403-13.
- 10) Gazzard BG, Willison RA, Weston MJ, Thompson RP, Williams R. Charcoal haemoperfusion for paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1(3):271-5.
- 11) Higgins RM, Goldsmith DJ, MacDiarmid-Gordon A, Taberner D, Venning MC, Ackrill P. Treating paracetamol overdose by charcoal haemoperfusion and long-hours high-flux dialysis. *QJM* 1996;89(4):297-306.
- 12) Hernandez SH, Howland MA, Schiano T, Hoffman RS. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine during renal replacement therapies (RRTs). *Clin Toxicol* 2013;51(7):579.
- 13) Grunbaum AM, Kazim S, Ghannoum M, Kallai-Sanfacon MA, Mangel R, Villeneuve E, *et al.* Acetaminophen and n-acetylcysteine dialysance during hemodialysis for massive ingestion. *Clin Toxicol* 2013;51(4):270-1.
- 14) Sivilotti ML, Juurlink DN, Garland JS, Lenga I, Poley R, Hanly LN, *et al.* Antidote removal during haemodialysis for massive acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(9):855-63.

LA NITROGLYCÉRINE TOPIQUE POUR LE TRAITEMENT DES LÉSIONS ATTRIBUABLES À L'ADMINISTRATION DE VASOPRESSEURS

Marjorie Friesen, B. Sc. Pharm.

Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill

RÉSUMÉ

Étant donné les ruptures d'approvisionnements en phentolamine, l'utilisation de la nitroglycérine topique comme solution thérapeutique de rechange pour les cas de lésions attribuables à une vasoconstriction causée par l'administration de vasopresseurs s'avère intéressante. Ces lésions sont dans la majorité des cas le résultat d'une injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine ou d'une extravasation de vasopresseurs. Dans le cas d'injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine, plusieurs études de cohortes, de séries de cas et d'études de cas suggèrent que la nitroglycérine topique permet d'obtenir une disparition complète des symptômes. Les données sur l'usage de la nitroglycérine topique lors d'une extravasation de vasopresseurs sont plus limitées. Les cas relevés, tous des cas d'extravasation de dopamine qui touchent presque qu'exclusivement des nouveau-nés, démontrent aussi un bénéfice clinique avec la nitroglycérine topique. Cependant, son efficacité comparativement à celle de la phentolamine reste inconnue. De plus, les questions au sujet de la dose optimale à utiliser, de la forme à privilégier et du délai maximal d'administration à respecter demeurent sans réponse.

INTRODUCTION

Le mésylate de phentolamine injectable est commercialisé sous forme d'ampoules de 1 ml et est offert à des concentrations de 5 mg/ml ou de 10 mg/ml. Les ruptures dans l'approvisionnement de ces deux formulations ont contribué à susciter un intérêt dans la détermination des agents alternatifs permettant de traiter l'extravasation des vasopresseurs et les lésions attribuables à la vasoconstriction. Une solution thérapeutique de rechange connue est la terbutaline. L'efficacité de cette substance, un sympathomimétique agoniste pur des récepteurs β_2 -adrénergiques, a été démontrée pour le traitement des lésions d'extravasation causées par la dopamine et la dobutamine, et l'injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine.⁽¹⁾ Malheureusement, la terbutaline n'est pas une option de traitement disponible au Canada, puisque qu'elle n'y est pas commercialisée présentement. Quant à la nitroglycérine, elle pourrait constituer une solution de rechange valable à l'utilisation de la phentolamine grâce à ses propriétés vasodilatatrices. Les données appuyant le recours à la nitroglycérine topique pour cette indication seront présentées dans cet article.

MÉTHODOLOGIE

Une revue de la littérature a été effectuée au moyen des moteurs de recherche *Medline* (1 946 au 9 octobre 2014) et *Embase* (1 974 au 8 octobre 2014) à l'aide des mots-clés suivants : *dopamine, dobutamine, phenylephrine, noradrenalin, norepinephrine, adrenalin, epinephrine, glyceryl trinitrate, nitroglycerin, extravasation, drug extravasation, injection site*

extravasation, infiltration, dermal necrosis, necrosis, tissue ischemia, ischemia, et ischaemia. L'analyse des références des articles sélectionnés a permis de relever des citations supplémentaires. Une recherche sur *Google Scholar* a aussi été réalisée le 9 octobre 2014 à l'aide des combinaisons de mot-clés suivantes : *extravasation* et *nitroglycerine, auto-injector* et *nitroglycerin*.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Vasopresseurs et blessures attribuables à la vasoconstriction

Les différences dans la structure moléculaire des vasopresseurs (comme l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine et la phényléphrine), expliquent la variabilité de leur affinité pour les récepteurs α -adrénergiques et β -adrénergiques.^(2,3) Lors d'une extravasation ou d'une infiltration des vasopresseurs, les tissus environnants sont exposés à des concentrations élevées de ces agents. L'exposition à ces agents entraîne une stimulation directe des récepteurs α -adrénergiques, causant un vasospasme dans les vaisseaux de petit calibre et perturbant ainsi la circulation sanguine distale. Il y a alors une augmentation de la pression hydrostatique, ce qui accentue davantage l'effusion du vasopresseur dans les tissus.

Selon l'importance de l'exposition, la gravité des manifestations cliniques pourra varier de symptômes mineurs jusqu'à des lésions tissulaires importantes, incluant l'ischémie, la desquamation et la nécrose pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ou une amputation.⁽⁴⁾ Les auto-injecteurs d'épinéphrine sont munis d'une seringue à ressort qui, lorsqu'elle est activée, émet une dose fixe de 0,15 mg ou de 0,3 mg d'épinéphrine.⁽⁵⁾ Les injections digitales accidentelles lors de la manipulation de ces auto-injecteurs sont un phénomène relativement courant. En effet, en 2013, le Centre antipoison du Québec a reçu 173 appels concernant des injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine.⁽⁶⁾ Heureusement, la prise en charge de ces expositions en ayant recours à des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques est habituellement associée à de bons résultats cliniques.⁽⁷⁾ Des cas de desquamation et de nécrose attribuables à l'extravasation de norépinéphrine ont été notés dans la littérature médicale depuis l'introduction de cet agent sur le marché.⁽⁸⁾ L'abondance des cas d'extravasation de norépinéphrine relevés dans la littérature contraste avec le faible nombre de cas d'extravasation rapportés en ce qui concerne les autres agents vasopresseurs. La prédominance de rapports de cas d'extravasation de norépinéphrine pourrait être reliée à l'affinité de cet agent pour le récepteur α -1 ou encore à son usage fréquent.

Nitroglycérine topique

La nitroglycérine est un nitrate organique qui se transforme dans l'organisme en oxyde nitrique et active ainsi la guanylate cyclase, augmentant ainsi les concentrations intracellulaires de guanosine-3'5'-monophosphate cyclique (GMPc), ce qui entraîne une vasodilatation.⁽⁹⁾ Les effets antiangineux et hémodynamiques de la nitroglycérine sont le résultat d'une vasodilatation produite par cet agent au niveau des veines et des artères. Les patients traités avec de la nitroglycérine peuvent développer une tolérance à ce produit, et les doses plus élevées ainsi que les formulations ayant de plus longues demi-vies rendent les patients plus sensibles à ce phénomène.⁽¹⁰⁾ Des intervalles de 10 à 12 heures sans nitroglycérine sont suffisants pour rétablir une réponse thérapeutique.⁽¹¹⁾ La nitroglycérine est

bien absorbée par la peau intacte, et des formulations transdermiques sont offertes sous forme de pommade à 2 % et de timbres cutanés dont les débits de libération vont de 0,2 mg/heure à 0,8 mg/heure. L'effet antiangineux de la nitroglycérine en pommade apparaît dans les 30 à 60 premières minutes suivant son application, et cet effet persiste de 4 à 8 heures.^(9,10) Pour ce qui est des timbres cutanés, des études chez des volontaires sains ont démontré que les concentrations plasmatiques de la nitroglycérine atteignent un état d'équilibre 30 minutes après l'application du produit.⁽¹¹⁾ Les effets antiangineux du timbre se manifestent dans les 2 heures suivant son application et, lorsque le timbre est retiré, les taux sériques diminuent à des concentrations indétectables après 2 heures.⁽¹⁰⁾

Blessures lors de la manipulation des auto-injecteurs d'épinéphrine

Une revue systématique récente au sujet du traitement d'injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine incluait quatre études de cohortes rétrospectives observationnelles, sept séries de cas et plusieurs observations cliniques. Les données de chacune des études de cohortes rétrospectives (n = 4 377) proviennent d'une revue d'expositions signalées aux centres antipoison américains. Dans l'étude qui comportait la plus grande cohorte, qui s'est déroulée sur une période de 13 ans (1994 à 2007), un total de 15 190 injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine ont été revues. Le détail de la prise en charge n'était disponible que pour 4 101 cas (27 %), et, parmi ces cas, 29 % ont reçu un traitement pharmacologique sans que la nature de ce traitement soit précisée. De la même façon, dans les trois cohortes de moindre importance (n total = 276), un traitement non pharmacologique a été utilisé dans environ 76 % des cas. Dans ces petites cohortes, lorsqu'un traitement pharmacologique vasodilatateur était employé, les agents utilisés étaient la phentolamine (7 à 33 %), la nitroglycérine (13 à 19 %) et la terbutaline (0 à 8 %). Dans toutes les études de cohortes rétrospectives, lorsque le résultat clinique était documenté, une résolution complète était rapportée dans 100 % des cas.⁽⁷⁾ Des données additionnelles d'exposition ont été relevées dans la base de données de *Medwatch*, le programme de déclaration volontaire d'effets indésirables de la U.S. Food and Drug Administration (FDA). En effet, une recherche dans cette base de données sur les années 1969 à 2007 a permis de relever deux cas de dégantage nécessitant l'amputation d'un doigt.⁽¹²⁾ Les séries de cas et de rapports de cas (n total = 47) inclus dans la revue systématique contenaient moins d'informations sur les traitements non pharmacologiques. Cependant, l'utilisation de traitements vasodilatateurs était plus répandue, puisque 87 % des patients avaient reçu un traitement pharmacologique. Lorsqu'il était spécifié, l'agent vasodilatateur employé était la phentolamine dans 38 % des cas, la nitroglycérine dans 40 % des cas et la terbutaline dans 6 % des cas. Parmi les 19 rapports de cas où l'utilisation de la nitroglycérine était notée, cet agent était la seule intervention pharmacologique rapportée dans 9 de ces rapports. En ce qui concerne les cas où les résultats étaient connus, 99 % de ces cas se sont rétablis complètement. Dans un cas seulement, à la suite d'une exposition digitale, une douleur à l'avant-bras persistait un mois après l'incident.⁽¹³⁾ Le fait que le recours à un traitement vasodilatateur était plus fréquemment indiqué dans les observations cliniques et moins souvent dans les études de cohortes rétrospectives pourrait être explicable par un biais de publication en ce qui concerne les observations cliniques, les cas plus graves qui nécessitent un traitement ou les cas avec une présentation clinique inhabituelle étant plus susceptibles d'être publiés.

Un rapport détaillé de l'usage de la nitroglycérine était rarement présenté dans les études rétrospectives et les observations cliniques. En fait, la forme de nitroglycérine utilisée, soit la pommade ou le timbre, n'était souvent pas précisée. Cependant, il est essentiel de considérer la publication de Nagaraj *et al.* (2009) qui ont rédigé un rapport concret et détaillé de la prise en charge de sept patients, âgés de 13 à 68 ans, qui avaient manifesté des signes d'ischémie digitale 1 à 4 heures après une injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine. Deux timbres de nitroglycérine de 5 mg, libérant 0,2 mg/heure, avaient été employés pour les patients adultes et un timbre de 5 mg avait été utilisé chez les patients âgés de moins de 15 ans. Les timbres étaient placés à la base du doigt affecté, du côté palmaire. Une reperfusion avait été observée dans tous les cas dans les 2 premières heures suivant l'application, et 6 des 7 patients ont pu être retournés à leur domicile avec les timbres en place, et un suivi était fait le lendemain. Un patient a été admis en observation, et la perfusion sanguine était retournée à la normale chez ce patient après 14 heures. Une résolution complète a été observée dans tous les cas.⁽¹⁴⁾

L'efficacité de la nitroglycérine topique comparativement à celle de la phentolamine dans le traitement des blessures causées par les auto-injecteurs d'épinéphrine demeure inconnue, puisque ces deux agents n'ont jamais fait l'objet d'une étude comparative. La phentolamine et la nitroglycérine possèdent des mécanismes d'action différents, et ces deux traitements pourraient être considérés comme complémentaires. En effet, la phentolamine augmente la dose médiane de catécholamine nécessaire pour produire des vasospasmes par son activité d'antagoniste non sélectif des récepteurs α , alors que la nitroglycérine cause une vasodilatation induite par l'oxyde nitrique.⁽¹⁵⁾ L'effet de renversement de la vasoconstriction observé avec la phentolamine semble dépendre du moment de son administration. Chez l'humain, le délai le plus long rapporté pour une utilisation efficace de ce produit dans le traitement d'une injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine est de 13 heures.⁽⁴⁾ Dans le cas de la nitroglycérine topique, le début de l'effet thérapeutique devrait être plus long que celui noté avec une infiltration directe de phentolamine. Cependant, la durée de l'efficacité thérapeutique de la nitroglycérine pour cette indication demeure inconnue.

Dans une étude chez des volontaires humains, l'efficacité de l'injection intraartérielle de nitroprussiate de sodium, de nitroglycérine et de phentolamine pour renverser la vasoconstriction digitale induite par une injection intraartérielle de norépinéphrine a été comparée. Cette étude a démontré que la phentolamine produisait une augmentation plus importante du débit sanguin capillaire par rapport au nitroprussiate de sodium et à la nitroglycérine; tous ces agents vasodilatateurs avaient été administrés immédiatement après l'injection de norépinéphrine.⁽¹⁶⁾

Extravasation à la suite d'une infusion intraveineuse de vasopresseurs

Les données sur l'utilisation de la nitroglycérine topique pour traiter l'extravasation apparaissant à la suite d'une infusion de vasopresseurs sont limitées; seules quatre observations cliniques sur des infusions périphériques de dopamine ont été relevées dans la littérature. Wong *et al.* (1992) ont précisé avoir utilisé une dose de 4 mm/kg de poids corporel de pommade de nitroglycérine à 2 % chez deux nouveau-nés prématurés, le premier, né à 31 semaines de gestation pesait 1 565 g et le deuxième, né à 26 semaines de gestation pesait 650 g. La dose employée était comparable à une dose de 0,2 à 0,5 mcg/kg/minute par voie intraveineuse, ce dosage ayant été choisi pour éviter

l'hypotension artérielle. Dans le premier cas, le nouveau-né âgé de 4 jours avait reçu de la dopamine par un cathéter placé dans la veine antécubitale gauche. Une pâleur avait été observée d'abord sur une zone limitée au long de la veine, et par la suite, sur l'avant-bras antérieur, la fosse antécubitale, la face interne du bras, la région axillaire et la région supérieure latérale gauche de la poitrine. L'équipe médicale a alors cessé l'infusion de dopamine et l'a reprise à un autre endroit. Trente minutes après l'exposition, aucune amélioration n'ayant été observée au site initial, de la phentolamine avait été administrée. Étant donné que les manifestations cliniques continuaient de s'aggraver, de la nitroglycérine en pommade avait donc été appliquée plus d'une heure plus tard. Dans les 15 minutes suivant l'application de la pommade, une amélioration de la perfusion a été constatée dans la région affectée, et les manifestations cliniques s'étaient complètement résorbées après 2 heures. Aucun épisode d'hypotension systémique n'a été observé. Le second cas concernait un nouveau-né de 15 jours ayant subi une extravasation de dopamine au niveau de l'avant-bras. Cette extravasation s'est manifestée par de la pâleur et des signes d'ischémie le long de la veine, de l'avant-bras antérieur et de la face interne du bras. Le site d'infusion de la dopamine a alors été modifié, et la région affectée a été surélevée. Comme aucune amélioration ne survenait après 30 minutes, une pommade de nitroglycérine a été appliquée. Une amélioration de la couleur des tissus au site de l'extravasation, ainsi que de la perfusion, a été observée 8 heures après l'application de la pommade. Cependant, une partie des tissus demeurait ischémique. Pour cette raison, des doses additionnelles de nitroglycérine topique ont alors été appliquées à des intervalles de 8 heures. Durant ce temps, une légère diminution de la pression artérielle moyenne a été notée. Après 24 heures, la perfusion sanguine de la région affectée était retournée à la normale, et aucun signe de nécrose tissulaire n'était visible. Les auteurs mentionnent que d'autres facteurs auraient pu contribuer à la baisse de la pression artérielle observée chez ce patient durant le traitement avec de la nitroglycérine.⁽¹⁷⁾

Denkler *et al.* (1989) ont décrit le cas d'un nouveau-né de 1 800 g, né prématurément à 34 semaines de gestation, chez qui une extravasation de dopamine est survenue lors d'une infusion sur la face dorsale de la main, produisant de la blancheur et un gonflement progressif. Le cathéter a alors été retiré, et l'infusion a été reprise au niveau de la cheville gauche. Deux heures plus tard, comme l'œdème persistait, que la main demeurait blanche et qu'une nouvelle pâleur a été constatée au niveau du pied, l'équipe soignante a alors cessé l'infusion de dopamine et a appliqué une bande de pommade de 1 pouce de nitroglycérine à 2 % aux deux sites environ 9 heures après le début des symptômes. Quelques minutes plus tard, les extrémités sont redevenues roses et ont pris une apparence presque normale. Bien que les symptômes se soient atténués, une deuxième dose prophylactique de pommade de nitroglycérine a été appliquée. Aucune hypotension artérielle n'a été notée après les deux applications de nitroglycérine.⁽¹⁸⁾

Lors d'une autre observation clinique, on souligne une extravasation de dopamine au niveau de la face dorsale de la main chez un homme de 45 ans, accompagnée d'une acrocyanose et d'une enflure localisée. Le personnel médical a changé le cathéter périphérique pour une ligne centrale afin de continuer l'administration de dopamine, mais, le lendemain, la main était devenue froide et sombre, avec des changements suggérant un début de gangrène. Les auteurs rapportent avoir été prudents dans l'utilisation de la nitroglycérine sans fournir plus de détails concernant son administration. Les manifestations

cliniques chez ce patient se sont atténuées progressivement en une semaine, et aucune intervention chirurgicale n'a été nécessaire.⁽¹⁹⁾

CONCLUSION

Les données provenant d'études de cohortes rétrospectives et d'observations cliniques indiquent que la nitroglycérine topique est utilisée en pratique pour le traitement pharmacologique de cas d'injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine. Cependant, plusieurs questions demeurent en ce qui concerne l'utilisation non approuvée de la nitroglycérine topique pour cette indication, comme la dose optimale chez les adultes et les patients pédiatriques, laquelle des deux formulations (pommade à 2 % ou timbres) est préférable, et le délai maximal à respecter pour administrer la nitroglycérine topique afin d'observer son efficacité. Dans les cas d'extravasations survenant lors de l'infusion de vasopresseurs, l'usage de la nitroglycérine topique n'a que rarement été rapporté, puisque seuls quatre cas ont été relevés dans la littérature. Tous ces cas concernaient une extravasation de dopamine suivant son administration par une voie périphérique, et 3 des 4 cas concernaient des nouveau-nés.

REMERCIEMENTS

L'auteur voudrait remercier madame Nushin Sadeghi, pharmacienne, pour sa contribution à la traduction de cet article de même que le docteur Martin Laliberté pour son assistance.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Marjorie Friesen
Pharmacienne, Centre d'information pharmacothérapeutique
Département de pharmacie – site HRV, bureau R1.55B
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec) H3A 1A1
Courriel : marjorie.friesen@muhc.mcgill.ca

RÉFÉRENCES

- 1) Stier PA, Bogner MP, Webster K, Leikin JB, Burda A. Use of subcutaneous terbutaline to reverse peripheral ischemia. *Am J Emerg Med* 1999;17(1):91-94.
- 2) Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012;165(7):2015-33.
- 3) Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: a review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118(10):1047-56.
- 4) Reynolds PM, Maclaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medication. *Pharmacotherapy* 2014;34(6):617-32.
- 5) Twinject® 0.3 Auto-Injector/Twinject® 0.15 mg Auto-Injector. Dans : Association des pharmaciens du Canada. e-CPS [En ligne]. Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2014. [cité le 8 octobre 2014]. Disponible : <http://www.e-cps.ca>.

- 6) Letarte A (Conseillère en soins infirmiers, Centre antipoison du Québec, CSSS de la Vieille-Capitale). Communication personnelle [Par courriel]. 8 octobre 2014 [cité le 8 octobre 2014].
- 7) Wright M. Treatment after accidental injection with epinephrine autoinjector: a systematic review. *J Allergy Ther* 2014;5:3.
- 8) Ogelsby JE, Baugh JH. Tissue necrosis due to norepinephrine. *Am J Surg* 1968;115(3):408-12.
- 9) Kerins DM, Robertson RM, Roberston D., rédacteurs. Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. Dans: Hardman JG, Limbird LE, Gillman AG, éditeurs. Goodman & Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10^e éd. New York: McGraw-Hill; 2001 p. 843-70.
- 10) Nitrates. Dans : Association des pharmaciens du Canada. e-CPS [En ligne]. Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2014 [cité le 8 octobre 2014]. Disponible : <http://www.e-cps.ca>.
- 11) Merck Canada inc. Nitro-Dur (Nitroglycerin Transdermal Patch) Product Monograph; 2011.
- 12) Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, Clark S, Liebelt EL. Voluntary reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):419-23.
- 13) EIMaraghy MW, EIMaraghy AW, Evans HB. Digital adrenaline injection injuries: a case series and review. *Can J Plast Surg* 1998;6(4):196-200.
- 14) Nagaraj J, Reddy S, Murray R, Murphy N. Use of glyceryl trinitrate patches in the treatment of accidental digital injection of epinephrine from an autoinjector. *Eur J Emerg Med* 2009;16(4):227-8.
- 15) Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. Dans: Hardman JG, Limbird LE, Gillman AG, éditeurs, Goodman & Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10^e éd. New York: McGraw-Hill, p. 215-68.
- 16) Coffman JD, Cohen RA. Intra-arterial vasodilator agents to reverse human finger vasoconstriction. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(5):574-9.
- 17) Wong AF, McCulloch LM, Sola A. Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. *J Pediatr* 1992;121(6): 980-83.
- 18) Denkler KA, Cohen BE. Reversal of dopamine extravasation injury with topical nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(5): 811-13.
- 19) Bhosdale GP, Shah VR. Extravasation injury due to dopamine infusion leading to dermal necrosis and gangrene. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28(4): 534-35.

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).

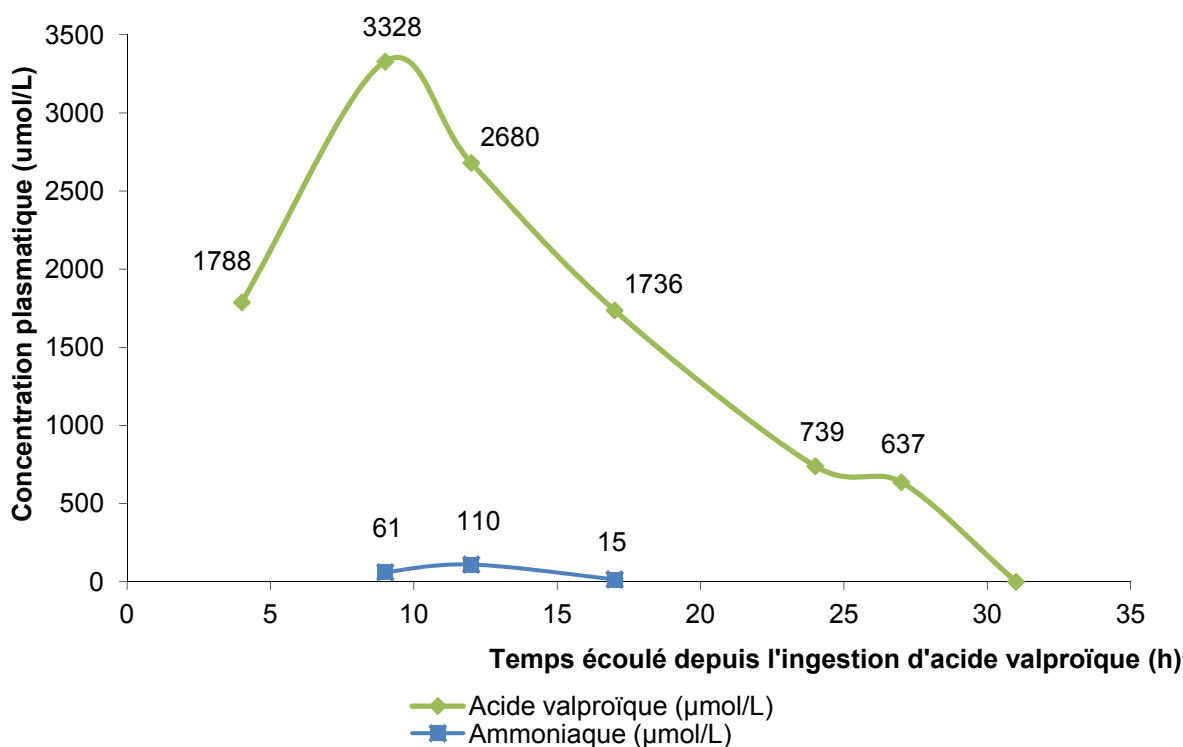
Douze heures après l'ingestion d'acide valproïque, le dosage sérique d'ammoniaque a augmenté à 110 µmol/L. Il s'en est suivi une hypotension à 85/75 mm Hg et une fréquence cardiaque s'élevant à 140 bpm. À ce moment, le personnel médical a commencé l'administration de la lévocarnitine à une dose de 25 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, Arıkan 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