

# EFFETS METABOLIQUES DES INTOXICATIONS PAR L'ACIDE VALPROIQUE

## APPROCHE THERAPEUTIQUE

Source infotox 1998

<http://www.toxicologie-clinique.org/>

R.Bedry - CAP Bordeaux

L'acide Valproïque (Dépakine®) est un antiépileptique majeur utilisé dans le traitement de formes variées d'épilepsies généralisées, focalisées simples ou complexes. C'est aussi un des métabolites de la dégradation du Valpromide (Dépamide®), normothymique utilisé en psychiatrie. Il agit en activant la neurotransmission GABAergique.

Une hépatotoxicité de la molécule en rapport avec une sensibilité individuelle provoque des effets secondaires mortels, très rares. On observe plus fréquemment des effets dose-dépendants : atteinte hépatique, troubles du métabolisme de la carnitine. Ces effets métaboliques ont été retrouvés lors d'intoxications aiguës graves provoquant : **hyperammoniémie, hypocarnitinémie, acidose lactique.**

## RAPPEL BIOCHIMIQUE

Il est nécessaire pour comprendre le métabolisme normal et pathologique de l'acide Valproïque. Sa configuration spatiale est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, de son métabolisme intra-mitochondrial et de son élimination.

### 1 - Métabolisme des acides gras

Dans la cellule hépatique ils doivent être activés en esters d'acyl-CoA avant de se lier à un transporteur, la carnitine, pour accéder à leur site de métabolisme intramitochondrial. La bêta oxydation mitochondriale des acides gras libère de l'acétyl-CoA, substrat essentiel du cycle de Krebs. Lorsque l'acétyl-CoA est produit en excès, celui-ci est converti en acéto-acétate, bêta-hydroxybutyrate et acétone. S'il existe une difficulté de transport à travers la membrane mitochondriale, le métabolisme des acides gras est dévié vers une oméga-oxydation à l'intérieur des microsomes (dérivés dicarboxyliques). Le même processus se déroule avec l'acide Valproïque.

### 2 - Cycle de l'urée

Il est presque exclusivement hépatique. L'ammoniaque libre provenant de la désamination oxydative du glutamate fournit le premier groupement aminé pour l'entrée dans le cycle. Une des étapes de ce métabolisme peut être inhibée par l'acide valproïque : le blocage de la **carbamoyl phosphate synthétase** entraîne une élévation de l'ammoniémie.

Le cycle de l'urée interagit avec le cycle de Krebs car un excès d'ammoniaque va altérer la respiration cellulaire en agissant sur l'alphacétoglutarate et en provoquant un épuisement des réserves de celui-ci qui est nécessaire au bon fonctionnement du cycle de Krebs ( $\text{NH}_3 + \text{alphacétoglutarate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Glutamate} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$ ).

### 3 - La carnitine et son métabolisme

La **carnitine** (acide 3-hydroxy-4-triméthyl-amino-butyrique), amine quaternaire constituant naturel des tissus animaux, joue un rôle fondamental dans le métabolisme lipidique. Une grande partie provient de l'alimentation carnée et lactée. Il existe aussi une synthèse endogène à partir de la lysine et la méthionine. La dernière étape de cette synthèse est catalysée par une **gamma butyrobétaine hydroxylase**, enzyme déficiente chez le jeune enfant. Il existe un stockage tissulaire : 2,5 à 4 mmol/g alors que la concentration plasmatique n'est que de 45 à 85 mmol/l. L'élimination est urinaire, sous forme d'esters (acyl-carnitine), permettant l'élimination d'acides organiques et de xénobiotiques.

La carnitine a un rôle essentiel dans le transport des acides gras à chaîne longue à travers la membrane mitochondriale qui aboutit à l'acétyl-CoA ; elle a aussi un rôle régulateur dans le maintien du rapport acyl-CoA/CoA libre intramitochondrial et CoA libre/AcétylCoA et enfin un rôle détoxiquant : élimination de la mitochondrie de fragments acylés issus de la bêta oxydation (acyl-carnitine). Elle permet donc l'élimination des métabolites issus de réactions incomplètes et potentiellement toxiques. L'acide valproïque est ainsi éliminé sous forme de Valproyl-carnitine.

**Le déficit en carnitine** : il entraîne une inhibition du transport des acyls et une accumulation d'acyl-CoA dans la mitochondrie d'où blocage du métabolisme mitochondrial.

Les déficits **primaires** sont liés à un défaut génétique du transport de la carnitine à travers les membranes cellulaires. Les déficits **secondaires** provoquent une déplétion des stocks tissulaires et sériques de carnitine. Ils sont soit d'origine génétique : déficits en acyl-CoA déshydrogénase, anomalie du cycle de l'urée (déficit en ornithine carbamyl transférase) ; soit acquis dont les causes sont pluri-factorielles : insuffisance d'apport (nutrition parentérale prolongée), déperditions (hémodialyse chronique), médicaments (acide valproïque, pivam-picilline). Certains déficit enzymatiques partiels sont révélés lors d'un traitement par l'acide valproïque.

Les manifestations cliniques de ces déficits en carnitine s'expriment par une atteinte musculaire (muscles striés, cardio-myopathies), neurologique (oedème cérébral, coma) et une atteinte hépatique (hypoglycémie, hyperammoniémie, acidose métabolique, syndrome de Reye).

**La supplémentation en carnitine** : le Levocarnilâ est présenté sous forme buvable ou injectable ; per-os la demi-vie moyenne de distribution est de 3 heures , d'élimination de 17 heures. Par voie intraveineuse, la demi-vie moyenne de distribution est inférieure à 1 heure, et d'élimination d'environ 24 heures.

La posologie recommandée est de 25 à 75 mg/kilo/jour par voie IV et de 50 à 100 mg/kilo/jour par voie orale. Il n'y a pratiquement pas d'effets indésirables et aucune contre indication à l'administration du médicament.

## L'ACIDE VALPROÏQUE

### 1 - Absorption, distribution et métabolisme

L'absorption digestive est quasi complète. Il existe une forte liaison protéique (80 à 94 %).

Le métabolisme est essentiellement hépatique et on se souvient de l'analogie structurale de l'Acide Valproïque avec les acides gras : la bêta oxydation intramitochondriale nécessite la présence de carnitine pour le transport transmembranaire de l'acide valproïque sous forme de Valproyl-carnitine. Lorsque, par défaut de carnitine, le transport de l'acide valproïque n'est plus assuré dans la mitochondrie, il subit une oméga-oxydation microsomale aboutissant à des dérivés hépato-toxiques.

### 2 - Les effets toxiques de l'acide Valproïque

#### *Interférence avec le métabolisme des acides gras*

L'inhibition de la bêta oxydation de ceux-ci entraîne une diminution de la cétogénèse, une acidurie organique dicarboxylique, une diminution de la carnitine circulante, une diminution du CoA et de l'acetyl-CoA et une hyperglycémie.

Certains métabolites de l'acide Valproïque seraient directement hépatotoxiques : le Valproyl-CoA qui s'accumule dans les hépatocytes et l'**acide 2-n-propyl-4-pentenoïque** (produit de l'oméga-oxydation) qui est un analogue structural de l'acide 4-pentenoïque. Un traitement associé par phénytoïne et carbamazépine favorise la production de ce métabolite.

*L'hyperammoniémie* est fréquente et résulte de deux mécanismes :

- Inhibition au niveau du cycle de l'urée de la carbamyl phosphate synthétase dans le cycle de l'urée. Cette action est **dose-dépendante** et l'inhibition du cycle de l'urée est responsable d'une altération du métabolisme des acides aminés avec hyperaminoacidémie.
- Au niveau rénal : modification de la perméabilité mitochondriale avec augmentation du transport de la glutamine et stimulation de la glutaminase rénale d'ou élévation de la production d'ammoniaque par le rein (Glutamine + H<sub>2</sub>O → Glutamate + NH<sub>3</sub>)

#### *L'acidose lactique*

Une acidose métabolique avec trou anionique élevé et hyperlactatémie paraît assez fréquente lors des intoxications aiguës par l'acide Valproïque. Bien que le mécanisme en soit mal connu, certains auteurs relient ce symptôme à une action propre du toxique. Et l'on sait que la production de lactate est étroitement liée au métabolisme du glutamate et de l'ammonium dans le rein.

#### *L'hypocarnitinémie*

L'acide Valproïque se combine avec la carnitine pour former un Valproyl-carnitine-ester transporté hors de la mitochondrie et excrété dans les urines, ce qui entraîne une déplétion progressive en carnitine lors des traitements au long cours qui par ailleurs augmentent la clairance rénale de l'acyl-carnitine et diminuent la réabsorption rénale de la carnitine.

Enfin, l'acide Valproïque inhibe la biosynthèse de la carnitine en diminuant le taux d'**alpha-cétobutarate**, cofacteur de la **butyrobétaïne hydroxylase**.

### 3 - Acide Valproïque et supplémentation en carnitine

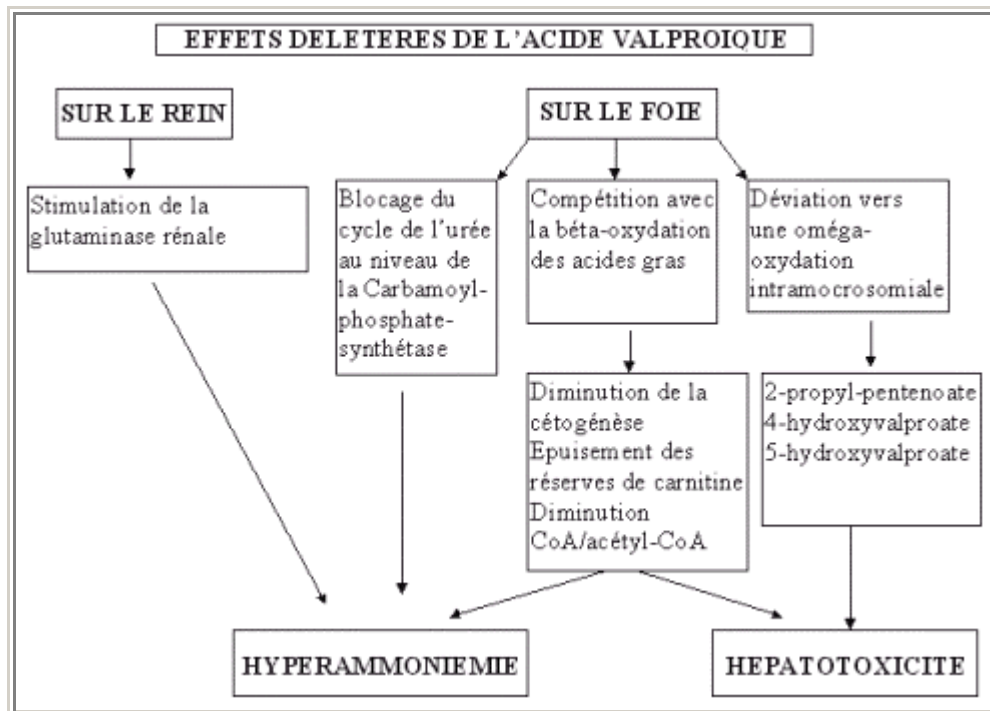
*Dans les traitements au long cours* la L-carnitine permet de corriger le déficit en carnitine ainsi que les signes cliniques fonctionnels induits par le traitement.

#### *Dans les intoxications aiguës par l'acide valproïque*

La plupart des intoxications aiguës ont une évolution favorable malgré l'ingestion de doses parfois massives. Les signes cliniques sont essentiellement neurologiques avec troubles de la conscience, coma parfois très profond. Des altérations hémodynamiques avec bradycardie et collapsus cardio-vasculaire ont également été décrits. Sur le plan biologique, les anomalies métaboliques les plus fréquentes sont l'hyperammoniémie et l'hyperlactatémie. Il existe dans la littérature quelques observations d'intoxication fatale, le décès survenant dans un contexte d'oedème cérébral avec hyperammoniémie voisin du syndrome de Reye. Jusqu'à présent les auteurs suggéraient que ces intoxications graves étaient révélatrices d'enzymopathies non décelées et découvertes lors du tableau aigu. Ces données ont abouti à des propositions de supplémentation par la L-carnitine lors des intoxications aiguës.

Des travaux préliminaires ont été réalisés au CHU de Bordeaux. Outre le traitement symptomatique habituel (réanimation respiratoire, correction des désordres hémodynamiques et métaboliques, évacuation digestive par lavage et administration d'adsorbants digestifs), certains intoxiqués ont bénéficié d'un apport par la L-carnitine à la dose de 50 mg/Kg/jour par voie intraveineuse jusqu'à normalisation de l'ammoniémie.

En raison du faible nombre de patients traités il est extrêmement difficile d'analyser ces résultats et si l'on constate bien une diminution de l'ammoniémie et de la lactatémie plus rapide que dans le groupe témoin, l'effet sur l'évolution clinique est impossible à évaluer. La seule conclusion que l'on peut en tirer est que le traitement par la L-carnitine au cours d'une intoxication par l'acide Valproïque semble être très **satisfaisant intellectuellement, probablement efficace et sans danger** mais nécessite la mise en place d'un protocole d'étude multicentrique qui permettra au vu d'un nombre suffisamment important de cas traités d'en évaluer l'intérêt réel.



## BIBLIOGRAPHIE DU DOSSIER

1. Berthelot-Moritz F, Chadda K, Chanavaz I, Leroy JP, Droy JM, Bonmarchand D, Leroy J. Fatal sodium valproate poisoning. *Intensive care Med* 1997; 23 :599
2. Bolanos JP, Medina JM. Mini review. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci* 1997 ; 60 :1933-1942
3. Coulter DL. Carnitine, Valproate, and toxicity. *J. Child Neurol* 1991 ; 6 : 7-14
4. Dumoulin A, Lapostolle F, Adnet F, Muzynski J, Baud FJ. Acidose et hyperlactatémies lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 555-557
5. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol.* 1996 ; 20 : 55-58
6. Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Tongsgard JH, Schoeller D. Fatty acid  $\beta$ -oxidation during valproic acid therapy and the rôle of carnitine. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 448-449
7. Krähenbühl S. Carnitine metabolism in chronic liver disease. *Life Sci* 1996 ; 1996 ; 59 : 1579-1599
8. Raby WN. Carnitine for valproic acid-induced hyperammonemia. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1168-1169
9. Riche H, Salord F, Marti-Flich J, Jourdan C. Acidose métabolique induite par le valproate de sodium injectable. *Presse Med* 1996 ; 25 :642
10. Sewel AC, Bohles HJ, Herwig J, Demirkol M. Neurological deterioration in patients with urea cycle disorders under valproate therapy - a cause for concern. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 593-594
11. Van Wouwe JP. Carnitine deficiency during valproic acid treatment. *Int J Vitam Nutr Res* 1995 ; 65 : 211-214