

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2024**

THESE N°**2024/TOU3/2061**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

AUTONES LEO

UTILISATION DE LA LEVOCARNITINE DANS LE TRAITEMENT DES
INTOXICATIONS À L'ACIDE VALPROÏQUE : ANALYSE RETROSPECTIVE À
PARTIR DES DONNÉES DES CENTRES ANTIPOISON FRANÇAIS DE 2015 À
2021

Date de soutenance : 06/09/2024

Directrice de thèse : Pouget, Alix-Marie

JURY

Président : Delcourt, Nicolas

1er assesseur : Pouget, Alix-Marie

2ème assesseur : Fanny Pelissier

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A. Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie

Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N. (*)	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique

M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISSETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Table des matières

Remerciements	7
Liste des Figures	9
Liste des tableaux	10
Liste des abréviations	11
Introduction.....	12
I. Définitions et généralités	14
A. Les intoxications	14
1. Définition et épidémiologie.....	14
2. Prise en charge générale d'une intoxication aiguë	16
a) Le traitement évacuateur :	16
b) Le traitement symptomatique.....	17
(1) Défaillance neurologique : le coma.....	17
(2) Détresse respiratoire.....	18
(3) Collapsus ou état de choc	18
(4) Autres traitements des complications non spécifiques des intoxications	18
c) Le traitement épurateur	19
d) Le traitement spécifique : l'antidote	19
(1) Modification de la toxicocinétique.....	19
(2) Modification de la toxicodynamie :	20
B. Les Centres Antipoison et de Toxicovigilance	20
II. La L-carnitine	24
A. Présentation de la molécule.....	24
B. Rôles et métabolisme	25
C. Origine et devenir dans le corps.....	27
D. Les déficits en carnitine	28
1. Déficience primaire en L-carnitine	28
2. Mutations affectant le cycle de la carnitine et la beta oxydation.....	29
3. Les déficits secondaires en carnitine.....	30
a) Situations pathologiques	30
b) Situations acquises ou iatrogènes	31
E. Utilisation de la L-carnitine en thérapie	32
III. L'acide valproïque	33
A. Histoire et présentation de la molécule.....	33
B. Les différentes formes existantes de la molécule	34
C. Indications	34

1.	L'épilepsie.....	34
2.	Les troubles bipolaires.....	36
D.	Pharmacodynamie, pharmacocinétique	37
1.	Pharmacodynamie.....	37
2.	Pharmacocinétique	38
a)	Biodisponibilité.....	38
b)	Concentrations thérapeutiques.....	38
c)	Fixation aux protéines plasmatiques.....	38
d)	Métabolisation/élimination.....	39
e)	Demi-vie.....	39
f)	Formes à libération immédiate et formes à libération prolongées.	39
E.	Effets secondaires	40
IV.	Etat de l'art : utilisation de la L-carnitine comme antidote aux intoxications à l'acide valproïque.....	41
A.	Introduction.....	41
B.	Hépatotoxicité induite par l'acide valproïque.....	42
C.	Recommandations du Pediatric Neurology Advisor	44
D.	Synthèse des différentes études sur l'utilisation de la L-carnitine chez les patients traités par VPA.....	45
V.	Utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote : étude rétrospective à partir des données des Centres Antipoison de 2015 à 2021.	47
A.	Introduction.....	47
B.	Matériels et méthodes.....	47
1.	Sources des données.....	47
2.	Identification et critères généraux du cas.....	48
3.	Définitions relatives aux notions de gravité, évolution, pronostic et imputabilité.....	48
4.	Définitions relatives aux circonstances d'exposition	50
5.	Analyse statistique	50
C.	Résultats	51
D.	Discussion	66
	Annexes	74
	RESUME.....	86

Remerciements

À Monsieur Delcourt Nicolas d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.

À Mme Pelissier Fanny d'avoir accepté d'en faire partie.

À ma directrice de thèse, Mme Alix Pouget, merci à toi d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Merci pour toute l'implication fournie et le temps passé pour l'élaboration de ce travail ainsi que pour tous les conseils donnés.

À M.Sorbette et à toute son équipe de m'avoir intégré à leur officine pour le stage de fin d'étude. Merci aussi de m'avoir fait confiance et de m'avoir embauché dans la foulée pour réaliser mes premiers pas en tant que pharmacien assistant. Merci aussi aux autres pharmacies, de Cornebarrieu à Rangueil qui m'ont accueilli comme étudiant pour compléter leur équipe.

À ma famille, papa, maman, merci pour l'indéfectible soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma vie et notamment au cours de ses années d'études. Mais surtout, merci et bravo à vous d'avoir construit un environnement familial aussi sain et joyeux qui me donne toujours l'envie de vous retrouver. Je vous aime fort !

À mes frères, Lucas et Nino, toujours un plaisir de passer du temps avec vous et de vous battre à n'importe quel jeu/sport ou je ne sais encore quels autres divertissements. Merci pour les belles aventures vécues ensemble et toutes celles qui vont venir !

À toute ma famille au sens large, les mamies, vaillantes comme des rocs et toujours là pour l'apéro, et à tous les cousins, cousines, oncles et tantes ! Toujours un régal de passer les fêtes (pas que) avec vous.

À tous les camarades de fac, que ça soit de la promotion pharماسutra ou pharmacaques, de l'inté aux partiels il s'en passe des choses, et vous avez tous contribué à créer de supers souvenirs !

À tous mes supers copains, même pas besoin du titre de docteur pour réussir sa vie quand on a déjà une bande comme vous. Merci pour tous les souvenirs et les futurs beaux moments à vivre ensemble.

À ma super Juju, pour ta joie de vivre contagieuse et ta douceur, un vrai plaisir d'être à tes cotés. Je t'aime.

Liste des Figures

Figure 1 : répartition des Centres Antipoison français.....	21
Figure 2 : formule chimique développée de la levocarnitine.....	25
Figure 3 : Rôles et acteurs cellulaires du métabolisme de la lévocarnitine.	27
Figure 4 : formule semi développé de l'acide valproïque	33
Figure 5 : formule chimique semi développée du divalproate de sodium	34
Figure 6 : formule chimique du valpromide.....	34
Figure 7 : flowchart du processus de sélection des cas d'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote.....	52
Figure 8 : Nombre de cas d'utilisation de la L-carnitine par année.....	53
Figure 9 : Doses moyennes ingérées et taux de poly intoxication en fonction de la gravité.....	59

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau d'évaluation du score de Glasgow	17
Tableau 2 : Outil d'évaluation : PSS (poison severity score)	48
Tableau 3 : Caractéristiques de la population, indications de la carnitine et les différentes caractéristiques des expositions	53
Tableau 4 : Comparaison des taux de suicides dans les intoxications volontaires en fonction du sexe	55
Tableau 5 : Doses moyennes, écart type et médiane des doses ingérées en fonction des types de gravité.....	59
Tableau 6 : Classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées lors des poly intoxication.....	60
Tableau 7 : symptômes retrouvés en fonction de la gravité de l'intoxication.....	61
Tableau 8 : Concentrations plasmatiques en VPA retrouvées lors des intoxications (N=170).	63
Tableau 9 : Nombre de cas ayant eu un prélèvement d'acide valproïque > 450 mg/L ou > 850 mg/L et doses moyennes ingérées parmi ces cas.....	64
Tableau 10 : traitements administrés par catégories de gravité	64

Liste des abréviations

BNCI : Base Nationale des Cas d'Intoxication
BNPC : Base Nationale des Produits et Composition
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CAPTV : Centre Antipoison et de Toxicovigilance
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DMSA : Acide Dimercaptosuccinique
ECG : Électrocardiogramme
EDTA : Éthylène diamine tétra-acétique
EEG : Electroencéphalogramme
EER : Épuration Extra Rénale
EMA : Agence Européenne du Médicament
HD : Hémodialyse
HDF : Hémodiafiltration
HF : Hémofiltration
HTA : Hypertension artérielle
LCR : Liquide céphalo-rachidien
MCAD : Medium Chain Acid Decarboxylase (Décarboxylase des acides gras à moyenne chaîne)
NAC : N-acétyl cystéine
OCTN2 : Organic Cation Transporter Novel 2 (Nouveau transporteur de cation organique)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PSS : Poison severity score (Score de sévérité de l'empoisonnement)
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RTU : Réponse Téléphonique à l'Urgence
SCAD : Short Chain Acid Decarboxylase (Décarboxylase des acides gras à chaîne courte)
SICAP : Système d'Information Commun des Centres Antipoison
SID : Système d'Information Décisionnel
VLCAD : Very Long Chain Acid Decarboxylase (Décarboxylase des acides gras à chaîne très longue)

Introduction

Depuis toujours, l'Homme consomme tout type de substances pour se nourrir, se soigner et parfois dans un but d'empoisonnement. La plupart des substances à usage thérapeutique présentent des vertus tantôt bénéfiques, tantôt néfastes ; ainsi la frontière entre un médicament et un poison peut être fine. Une légère modification de la dose pouvant faire basculer une substance dans la catégorie voisine.

Volontaires ou non, les intoxications ont toujours été courantes dans les sociétés. Depuis le 20^{ème} siècle, avec l'essor de l'industrie chimique et pharmaceutiques, les molécules impliquées sont de plus en plus nombreuses (1). Pour mieux les prendre en charge, des centres spécifiques ont été créés : les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV). Ces derniers ont pour mission d'apporter une expertise sur la prise en charge médicale et thérapeutique des cas d'intoxications. La prise en charge est d'abord symptomatique, le but étant de préserver les fonctions vitales des patients. Mais il existe aussi des traitements spécifiques, appelés antidotes, pour contrer les effets toxiques de certaines substances (médicamenteuses ou non). Ces antidotes peuvent agir soit par modification de la concentration du toxique au niveau des organes cibles (action toxicocinétique), soit par action au niveau de la liaison cible toxique-récepteur, (action toxicodynamique).

Ce présent travail se concentre sur un antidote : la L-carnitine (LEVOCARNYL®). La L-carnitine est aussi une substance endogène connue pour son rôle dans le métabolisme mitochondrial des lipides ; elle est utilisée en supplémentation dans certains déficits primitifs (2). Depuis de nombreuses années, la molécule est utilisée pour traiter les intoxications sévères à l'acide valproïque, médicament antiépileptique et thymorégulateur.

Cependant, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée permettant d'affirmer l'efficacité de la L-carnitine dans ce contexte. Les recommandations sont issues d'observations cliniques et biologiques basées sur l'évaluation de rapports de cas d'intoxication à l'acide valproïque. Ce travail de thèse propose d'analyser un ensemble de cas d'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote à partir des données des Centres Antipoison français du 01/01/2015 au 31/12/2021.

Une première partie sera consacrée aux définitions et généralités concernant les intoxications,

leur prise en charge, ainsi qu'à la description du fonctionnement des CAP en France. Ensuite, une partie sera dédiée à l'acide valproïque puis une autre à la L-carnitine. Une quatrième partie permettra d'établir l'état de l'art sur l'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote dans les intoxications à l'acide valproïque. Enfin, la dernière partie portera sur l'étude réalisée à partir des données des centres antipoison concernant l'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote.

I. Définitions et généralités

A. Les intoxications

1. Définition et épidémiologie

Selon le Code de la Santé Publique (CSP), « *Une intoxication est définie comme la survenue de tout effet toxique faisant suite à une exposition à une ou plusieurs substance, naturelle ou de synthèse, présente sur le marché ou dans l'environnement* » (3). Elle peut être aiguë, lors d'une exposition massive par exemple, ou chronique, quand l'exposition est répétée dans le temps. En 2013, les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) permettaient d'estimer à 300 000 le nombre d'intoxications fatales à travers le monde (4). Cependant, les circonstances varient en fonction du pays étudié et évoluent dans le temps. Ainsi, la majorité des décès surviennent dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, et sont principalement liés à des intoxications volontaires aux pesticides (4). Dans les pays à revenus élevés comme la France, les intoxications sont majoritairement dues aux médicaments.

En 2006, une étude menée par Villa *et al.* montre que les CAPTV ont recensé 197 042 cas d'expositions en France (5). L'analyse des cas montrait que 82,5 % des intoxications étaient accidentelles, liées dans la moitié des cas à des spécialités pharmaceutiques ou à des produits domestiques et concernaient presque une fois sur deux des enfants de moins de 5 ans. Concernant les intoxications volontaires, deux tiers d'entre elles étaient représentées par des tentatives de suicide. Cette étude rapportait 18 344 cas d'intoxications volontaires par des spécialités pharmaceutiques. Les psychotropes, incluant les psycholéptiques et les psychoanaleptiques représentaient la catégorie la plus fréquemment retrouvée (57,5 %). On retrouvait ensuite les analgésiques, incluant les médicaments de la famille des opioïdes (morphine, codéine, oxycodone, méthadone etc.), mais surtout le paracétamol, médicament le plus consommé en France (6). On retrouvait en 4^{ème} et 5^{ème} position les anti-inflammatoires et les antiépileptiques, ces derniers incluant l'acide valproïque.

En 2013, une étude rétrospective descriptive des cas d'expositions a été réalisée à partir des données des CAPTV français du 1^{er} janvier au 31 décembre de la même année (4). Parmi l'ensemble des expositions rapportées, 408 cas de décès ont été recensés et concernaient 178

femmes et 230 hommes. Parmi ces décès, 104 présentaient des circonstances accidentelles, 246 étaient des intoxications volontaires et 58 présentaient des circonstances indéterminées. La catégorie « médicaments humains » était la plus représentée (75,6 %). Les benzodiazépines, médicaments de la classe des hypnotiques, représentaient la classe la plus fréquemment retrouvée dans ces intoxications fatales (22,8 %). Les trois autres classes les plus retrouvées étaient les antidépresseurs (13,2 %), les opioïdes (9,6%) et les antiépileptiques (9,6 %), cette dernière classe incluant l'acide valproïque. Après les médicaments humains, l'étude retrouvait les produits phytopharmaceutiques (herbicides, insecticides, rodenticides etc.) représentant 15 % des décès totaux, puis les produits à usage domestique (4,4 %) et enfin les produits vétérinaires (3,3 %).

Les études menées en France confirment que les intoxications enregistrées par les CAPTV sont le plus souvent accidentelles et concernent des enfants. Les intoxications volontaires sont quant à elles majoritairement liées à des tentatives de suicide et sont souvent plus graves que les intoxications accidentelles (proportion de décès plus importante). Les substances incriminées sont, quelles que soient les circonstances, majoritairement des spécialités pharmaceutiques.

Les manifestations cliniques d'une intoxication peuvent être variables, le patient pouvant présenter des symptômes aspécifiques, ou encore caractéristiques d'une intoxication précise : on parle alors de toxidrome. C'est l'examen clinique ainsi que l'interrogatoire, complété par des analyses biologiques, toxicologiques et des examens comme l'électrocardiogramme (ECG) qui permettront d'évaluer le pronostic et guider les choix thérapeutiques. La recherche de toxidromes, ainsi que des circonstances de l'exposition permettent d'évoquer une étiologie toxique.

La gravité d'une intoxication dépend de plusieurs paramètres :

- La nature de l'agent toxique et la dose d'exposition : souvent, plus la dose ingérée est importante plus la gravité est forte. Cependant, certaines substances possèdent des doses toxiques très faibles et/ou des marges thérapeutiques étroites (8). D'autres paramètres comme le mode d'administration ou encore la formulation galénique peuvent jouer un rôle sur la toxicité (8).

- La présence de symptômes pouvant engager le pronostic vital comme le coma, l'insuffisance respiratoire ou encore choc cardiogénique.
- Les antécédents et caractéristiques du patient (âges extrêmes, présence de maladies chroniques ou comorbidités par exemples).

L'évaluation de l'ensemble de ces paramètres, permet de définir la prise en charge thérapeutique.

2. Prise en charge générale d'une intoxication aigue

Aujourd'hui, les grands principes de réanimation permettent d'améliorer grandement le pronostic des patients intoxiqués. Ils consistent avant tout à réduire l'exposition au toxique et à préserver les fonctions vitales des patients. Cela revient à éliminer le toxique de l'organisme par plusieurs techniques, et à maintenir les organes vitaux fonctionnels (cœur, poumons, cerveau). Des traitements supplémentaires comme les antidotes permettent de compléter l'efficacité de ces prises en charge.

a) Le traitement évacuateur :

En ce qui concerne les intoxications par voie orale, une décontamination digestive est possible par l'utilisation du charbon activé. Ce dernier possède une activité adsorbante, il est capable de former des complexes avec certaines molécules et substances toxiques en établissant des liaisons chimiques de faible intensité (9). Ces complexes permettent de limiter l'absorption de ces substances toxiques par l'organisme et favoriser leur élimination. Le charbon activé n'est efficace que s'il est utilisé rapidement, préférentiellement dans l'heure suivant après l'ingestion. Le charbon est contre indiqué en cas de troubles de la conscience, d'ingestion de composés moussants, caustiques ou volatils et est inefficace contre certaines substances (alcools, lithium, fer, métaux lourds). D'autres techniques évacuatrices comme le lavage gastrique, l'irrigation intestinale ou l'utilisation de laxatifs, peuvent aussi être utilisées. Elles ne sont cependant pas recommandées en première intention en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable (10).

L'alcalinisation des urines consiste en l'administration de bicarbonates et permet d'accélérer l'élimination urinaire de toxiques acides (10).

b) Le traitement symptomatique

Sa mise en place précoce permet généralement de préserver le pronostic vital au cours des intoxications aiguës (11). Les fonctions vitales sont représentées par le système nerveux et le système cardio respiratoire.

(1) Défaillance neurologique : le coma

Le coma se définit comme étant une altération de l'état de conscience dans laquelle le patient ne peut plus réagir à des stimulations. La profondeur du coma s'évalue en fonction du score de Glasgow (Tableau 1). Il permet de quantifier la gravité du coma en élaborant un score de 3 (coma profond) à 15 (état d'éveil et de conscience normal)(11).

Tableau 1 : Tableau d'évaluation du score de Glasgow

Enfant/Adulte		
Activité	Score	Description
Ouverture des yeux	4	Spontanée
	3	À la demande
	2	À la douleur
	1	Aucune
Réponse verbale	5	Orientée
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
Réponse motrice	6	Obéit aux commandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

Le coma est une complication fréquente des intoxications aux psychotropes, classe de médicament que l'on retrouve très fréquemment dans les intoxications volontaires (12).

(2) Détresse respiratoire

Au cours d'une intoxication aiguë, plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une insuffisance respiratoire comme l'obstruction des voies aériennes, troubles de la commande centrale, pneumopathie d'inhalation, œdème pulmonaire ou bronchospasme (contraction généralisée et durables des muscles lisses bronchiques) (11). La prise en charge de cette détresse respiratoire repose avant tout sur la libération des voies aériennes supérieures et l'oxygénation au masque. L'intubation, associée à la ventilation assistée permettent de mettre en place une respiration artificielle quand celle-ci n'est plus optimale ou totalement arrêtée, comme cela peut être le cas lors d'un coma profond.

(3) Collapsus ou état de choc

Un collapsus cardiovasculaire désigne une chute brutale de la pression sanguine, elle est caractérisée par une pression artérielle systolique ≤ 80 mmHg(11,13). Il peut apparaître en cas de coma profond. S'il se prolonge, on parle d'état de choc, le déficit d'apport en oxygène provoque une souffrance cellulaire et à terme une défaillance poly viscérale. En premier temps le remplissage vasculaire permet de restaurer la volémie et augmenter la pression artérielle. On utilise des cristalloïdes ou des colloïdes. Le détail de la composition de ces substances sont disponibles en Annexe 1 et en Annexe 2. En cas d'échec du remplissage, on a recours aux amines vasoactives. Plusieurs molécules sont utilisées : la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline, la dobutamine, l'isoprénaline, mais on utilise aussi le glucagon et l'atropine. Le choix de la molécule se fait en fonction du mécanisme d'apparition du collapsus.

(4) Autres traitements des complications non spécifiques des intoxications

Au cours d'une intoxication, hormis les complications affectant les organes vitaux comme le coma, la détresse respiratoire ou le collapsus cardiovasculaire, d'autres complications non spécifiques pouvant elle-même affecter les fonctions vitales peuvent survenir. Certains traitements sont alors indispensables pour en limiter la gravité. On peut citer Les médicaments anticonvulsivants pour les convulsions, l'antibiothérapie pour traiter les infections ou les anticoagulants pour traiter et prévenir l'apparition de thromboses (11). En cas de complications métaboliques comme l'hypoglycémie ou l'acidose métabolique, des produits comme les solutés glucosés et des solutions de bicarbonates peuvent être utilisés. Ces complications non spécifiques, pouvant apparaître pour tout type d'intoxication et même hors contexte d'intoxication, font partie intégrante de la prise en charge en urgence.

c) Le traitement épurateur

L'épuration consiste à éliminer certains toxiques présents dans le sang. Celle-ci est fondée sur le principe de la diffusion, à travers une membrane semi-perméable. (9). Les principales techniques utilisées sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, mais d'autres techniques comme l'hémofiltration, qui utilise en plus un gradient de pression, ou l'hémoperfusion, qui associe les principes d'hémodialyse et une colonne adsorbante à base de charbon activé permettent d'améliorer dans certains l'efficacité de l'élimination du toxique (14).

d) Le traitement spécifique : l'antidote

Dans certains cas, en fonction de la molécule incriminée et des symptômes présents, des antidotes peuvent être administrés. Les antidotes sont des médicaments permettant de contrer l'effet d'un toxique sur l'organisme. Deux modes d'actions sont généralement décrits pour ces substances (15) :

(1) Modification de la toxicocinétique

En diminuant la biodisponibilité du toxique, ces antidotes vont limiter son accès à la cible (15). Plusieurs mécanismes sont possibles, certains, comme le bleu de Prusse (intoxication aux raticides à base de thallium), limitent l'absorption du toxique par les intestins en formant des complexes insolubles éliminés dans les fécès. D'autres, neutralisent le toxique dans le compartiment sanguin, le rendant inerte et facilement éliminable par les reins. C'est le cas

notamment des chélateurs de métaux lourds (plomb, arsenic, mercure) comme le DMSA ou l'EDTA mais aussi des immunoglobulines, pouvant cibler un grand nombre de toxiques comme des venins ou des médicaments. Ils peuvent aussi inhiber une voie métabolique menant à la formation d'un dérivé toxique, c'est le cas du 4-méthyl-pyrazole (fomépizole) dans les intoxications aux alcools toxiques. Enfin ils peuvent favoriser une voie naturelle de détoxification, comme c'est le cas de la N-acétylcystéine (NAC) pour les intoxications au paracétamol (15).

(2) Modification de la toxicodynamie :

En agissant sur le couple toxique-récepteur, l'antidote contrecarre les effets du toxique au niveau biochimique (15). La naloxone et le flumazénil par exemples, antidotes des intoxications aux opiacés et aux benzodiazépines respectivement, agissent par antagonisme spécifique. Certaines molécules permettent quant à elles de réactiver un système enzymatique en rompant la liaison entre cette toxine et sa cible. C'est le cas du pralidoxime, antidote des intoxications aux organophosphorés (pesticides, gaz de guerre).

Certains antidotes sus-cités comme la naloxone ou encore la NAC, permettent une réelle amélioration du pronostic. Si pour certaines intoxications l'utilisation d'un certain antidote ne fait plus débat, pour d'autres les recommandations sont plus discutées en raison d'un manque de preuves dans la littérature. Pour certaines prises en charges, l'avis d'experts en toxicologie est nécessaire. C'est alors aux structures médicales que l'on appelle Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV), de fournir les ressources et les professionnels nécessaires à cette expertise. Nous présenterons dans la partie suivante le rôle et l'organisation de ces CAPTV en France.

B. Les Centres Antipoison et de Toxicovigilance

Les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) sont des services médicaux situés dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et possédant une expertise en toxicologie clinique. L'article D6141-37 du code de la santé publique cite : « les Centres Antipoison et de

Toxicovigilance sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement »(12) (16).

En France il y a 8 CAPTV, répartis sur le territoire à Paris, Lyon, Marseille, Toulouse, Nancy, Bordeaux, Angers et Lille (voir ci-dessous en Figure 1).

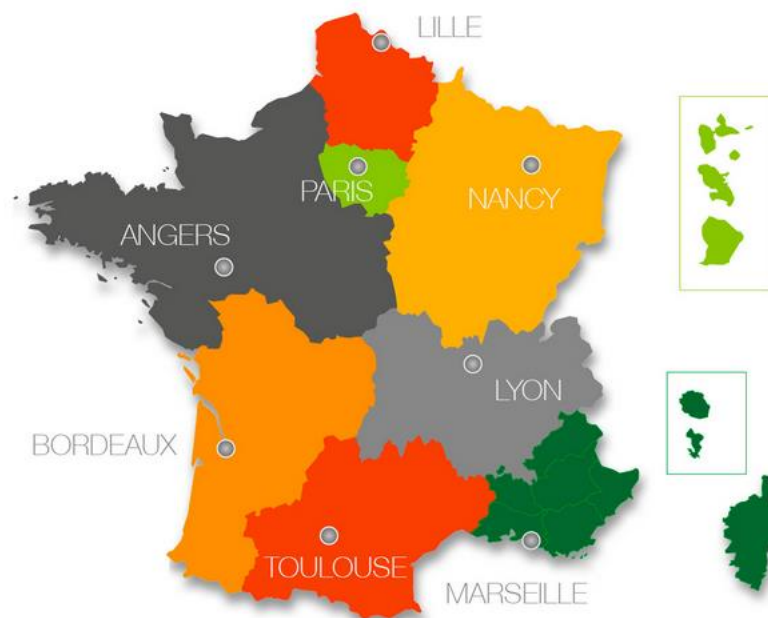


Figure 1 : répartition des Centres Antipoison français

Ces CAP possèdent des missions communes (12) :

- ❖ La Réponse Téléphonique à l'Urgence toxicologique (RTU) est une mission de service public. Les CAPTV sont joignables 24h/24 par tout public et professionnel de santé, pour tous cas d'intoxication avéré ou présumé. La RTU participe à l'aide médicale urgente (AMU), en lien avec les SAMU, Sapeurs-Pompiers, et Services d'Accueil des

Urgences (SAU) hospitaliers. Pour chaque appel à la RTU, le professionnel évalue le risque toxicologique, propose un diagnostic, évalue un pronostic, indique une conduite à tenir et oriente la prise en charge médicale du patient. Le suivi de l'évolution clinique des patients, parfois à distance de l'intoxication, est nécessaire à la toxicovigilance (TV). Ce travail demande au CAPTV du temps d'investigation et des ressources spécifiques s'ajoutant à celles de la RTU.

- ❖ La toxicovigilance : l'article R 1341-16 du code de la santé publique cite « la toxicovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement. Cette activité recouvre la collecte d'informations, leur analyse et l'alerte permettant la mise en œuvre d'actions de prévention » (17). En pratique, la TV concerne la surveillance et le suivi :

- Des effets indésirables des produits utilisés dans la maison ou le jardin (produits d'entretiens, pesticides, raticides) les produits pour le bricolage (colles, peintures, essences etc.) les articles d'habillement (vêtements, chaussures) y compris ceux achetés sur internet.

- Des risques sanitaires liés aux expositions à des toxines naturelles de l'environnement et aux agents macro biologiques (plantes, animaux, champignons).

- ❖ Enseignement et recherche en toxicologie clinique : grâce aux nombreuses données recueillies les CAPTV, des études scientifiques sont menées dans le domaine de la toxicologie. Parmi Les professionnels exerçant dans ces structures, on retrouve notamment des internes en formation et des enseignants-chercheurs exerçant entre autres dans les facultés de médecine et de pharmacie pour former les futurs professionnels de santé. De plus, suite à un signalement, à une saisine d'un ministère, ou à l'évaluation programmée d'une substance, les données du CAP sont utilisées pour documenter des situations à risque d'effet toxique chez l'homme dans le cadre d'études scientifiques avec l'appui des groupes de travail scientifiques de l'anses : vigilance des produits chimiques, toxicovigilance des produits règlementés, vigilance

des toxines naturelles. Ces travaux sont valorisés sous forme d'articles scientifiques ou de rapport d'études publiés sur le site internet de l'Anses.

Les études réalisées par les CAPTV sont possibles grâce à la collecte de données lors du signalement des intoxications. Chaque cas d'exposition est saisi dans un logiciel appelée Système d'Information Commun des CAPTV (SI-CAP), qui est commun au 8 CAPTV Français. Ce dernier est défini à l'article R.1340-6 du code de la santé publique comme « Un système d'information qui intègre toutes les données relatives aux cas d'intoxication et celles relatives aux substances et aux mélanges »(18). Le SICAP comprend (19) :

❖ Le SCM : Service des cas médicaux.

Contient toutes les données à caractère personnel recueillies par les CAPTV dans le cadre de leur activité :

- L'identité de l'appelant : nom prénom, numéro de téléphone, adresse postale, adresse électronique etc. Si l'appelant refuse de dévoiler son identité le cas est classé comme anonyme.
- Les données sur la personne exposée : informations personnelles (nom, prénom, adresse, adresse électronique etc.) concernant la personne exposée, des informations concernant d'éventuels antécédents médicaux ou traitements poids, taille, symptômes présents etc.
- Les données sur la prise en charge : traitements, examens cliniques et biologiques réalisés, date et lieu de la prise en charge etc.
- Les données sur l'évaluation tout au long de la prise en charge : risque, gravité, imputabilité, évolution.

❖ La base nationale des cas d'intoxication (BNCI)

Pour chaque cas d'intoxication issu d'un appel RTU, des informations sont recueillies sur les caractéristiques du patient (âge, sexe) et les circonstances de l'exposition (accidentelle, récréative ou suicidaire). Les données sont ensuite immédiatement stockées dans la base de

données nationale des cas d'intoxications (BNCI) administrée par le ministère français de la santé. Les cas sont enregistrés de manière anonyme.

Elle regroupe les données des bases locales des huit CAPTV puis les anonymise. Elle est hébergée et gérée par le SCM.

- ❖ Le Service des Agents et Composition (SAC) et la base nationale des produits et compositions (BNPC)

Le SAC regroupe l'ensemble des données relatives aux substances et aux mélanges ainsi que leur étiquetage. La BNPC référence l'ensemble des produits naturels (plantes, champignons...) et de synthèse (médicaments, produits ménagers, cosmétiques, industriels etc.). Elle est sécurisée, et met à disposition des CAP la composition des produits disponibles sur le marché.

- ❖ Le système d'information décisionnel (SID)

Il permet de réaliser des extractions à partir de l'ensemble des données des centres antipoison. Toutes ces données sont anonymisées auparavant.

Ces bases de données permettent d'extraire des dossiers contenant de nombreuses informations sur tout type d'intoxications. Le profil du patient, le type d'exposition, l'agent toxique, et les traitements sont autant de données qui peuvent par la suite être analysées pour réaliser des études scientifiques. Dans un dossier du SICAP on retrouve notamment les antidotes administrés au patient. Parmi tous les antidotes utilisés en France, on compte la L-carnitine. Cette molécule a fait l'objet d'une étude par les CAPTV que nous traiterons en dernière partie, mais nous allons d'abord présenter la L-carnitine dans la partie suivante.

II. La L-carnitine

A. Présentation de la molécule

La carnitine est une amine quaternaire hydrophile qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique (Figure 2) (20,21). Elle a été découverte en 1907 par deux chercheurs russes, Gulewitsch et Krimberg, qui étudiaient des extraits de muscle de bœuf. Son nom vient du latin « *carnis* », signifie « chair » (22). En 1927 sa formule chimique, présentée

dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, est décrite. En 1955, Fritz découvre son rôle dans le métabolisme des acides gras (23). En 1962, la forme physiologiquement active de la carnitine est identifiée : il s'agit de l'isomère L (-) ou L-carnitine. En 1973 les premiers cas cliniques concernant des déficit affectant la beta oxydation des acides gras sont décrits. Depuis ce jour, les connaissances sur la L-carnitine et ses implications ont beaucoup progressées, on connaît en effet les différents acteurs cellulaires indispensables à son métabolisme et on l'utilise en supplémentation dans certains déficits primitifs ou dans certaines carences (24).

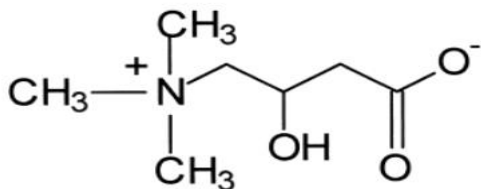


Figure 2 : formule chimique développée de la L-carnitine.

B. Rôles et métabolisme

Environ 95 % de la carnitine endogène se trouve dans les muscles squelettiques et cardiaques. La quantité totale de carnitine dans l'organisme est d'environ 20 g, soit 100 mmol. Sa concentration plasmatique endogène se situe entre 40 et 50 micromole/L (21). La fonction principale de la L-carnitine est le transfert des acides gras vers les mitochondries pour la β -oxydation (2). Lorsque les cellules ont besoin d'énergie, les acyls-Coa (association, d'un acide gras à longue chaîne et d'un Coenzyme A) peuvent être transportés vers les mitochondries et les peroxysomes. Cependant le transfert nécessite une conjugaison à la L-carnitine. Pour entrer dans la mitochondrie et être métabolisés via la β -oxydation (20). Cette dernière est la principale voie métabolique de dégradation des acides gras pour produire de l'ATP et donc de l'énergie par le corps (20). Elle a lieu principalement au niveau du foie et des muscles (cardiaque et striés squelettiques). (21).

Les acides gras sont mobilisés à partir des réserves du tissu adipeux et transportés dans la circulation principalement liés à l'albumine (2). La Figure 3 présente les différents acteurs cellulaires de la L-carnitine après leur entrée dans les cellules par un transporteur membranaire spécifique, les acides gras sont conjugués au coenzyme A par l'acyl-CoA synthase. Les acides gras doivent ensuite être conjugués à la L-carnitine (Acylcarnitine) pour entrer dans les mitochondries. La L-carnitine est de son côté accumulée à l'intérieur de la cellule par le transporteur de carnitine (OCTN2), dans le cœur, les muscles et les reins. La carnitine forme une liaison ester à haute énergie avec les acides carboxyliques à longue chaîne sous l'action de la L-carnitine palmitoyl transférase 1 (CPT-1), située dans la partie interne de la membrane mitochondriale externe. L'acylcarnitine est ensuite transférée à travers la membrane mitochondriale interne par la L-carnitine acylcarnitine translocase (CACT) et clivée par la CPT-2 dans la partie interne de la membrane mitochondriale interne. La L-carnitine est libérée dans la matrice mitochondriale et peut alors retourner dans le cytoplasme pour un autre cycle (en utilisant la CACT) (25).

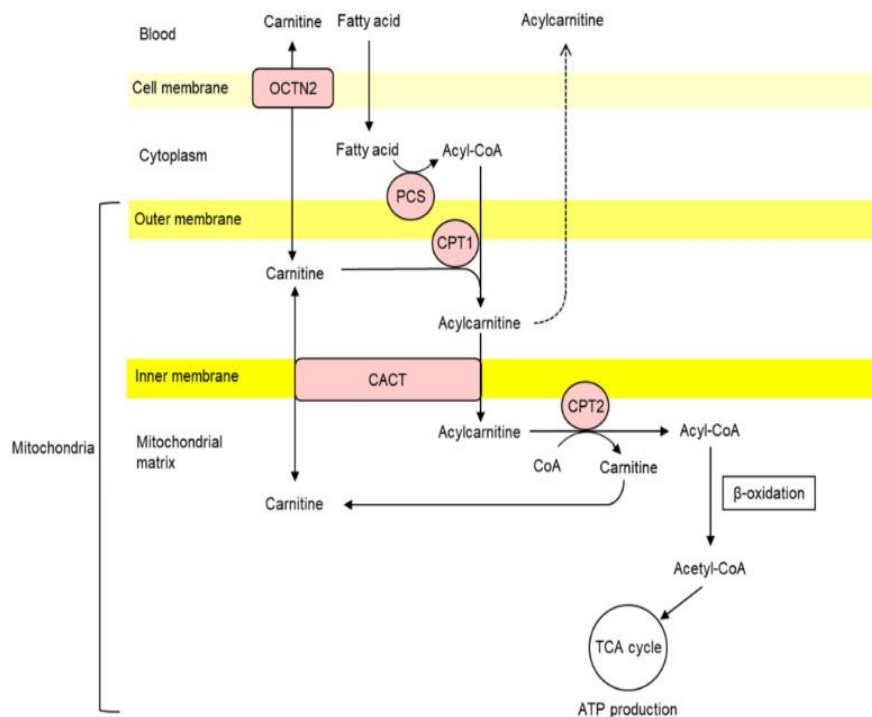


Figure 3 : Rôles et acteurs cellulaires du métabolisme de la lévocardine.

OCTN2 = organic cation transporter novel 2, transporteur cellulaire de la carnitine ; PCS = Palmytoyl Coa synthetase ; CPT-1 = Carnitine Palmytoyl Transférase – 1 ; CPT2 = Carnitine Palmytoyl Transférase 2 ; CACT = Carbitine AcylCarnitine Translocase ; TCA cycle = Cycle de Krebs ; Blood = sang ; cell membrane = membrane cellulaire ; cytoplasm = cytoplasme ; mitochondria = mitochondrie ; outer membrane = membrane externe ; inner membrane = membrane interne ; Mitochondrail matrix = matrice mitochondriale ; fatty acid = acide gras.

La L-carnitine exerce aussi un rôle de détoxification des métabolites toxiques. En cas d'anomalie de la β -oxydation, des fragments d'acides gras ou des métabolites intermédiaires peuvent s'accumuler dans la mitochondrie et exercer une action toxique. La carnitine sert alors de transporteur en déplaçant ces dérivés hors de la mitochondrie sous forme d'acylcarnitine (2). La L-carnitine aurait aussi une action sur la stabilisation de la structure des membranes biologiques, notamment grâce à son action antioxydante (molécule réductrice) (26).

C. Origine et devenir dans le corps

Les principales sources de la carnitine sont l'alimentation et la synthèse *de novo*. L'alimentation fournit environ 75% des besoins journaliers en carnitine, principalement par la viande et les produits laitiers. Les humains ingèrent entre 2 et 12 $\mu\text{mol/kg/jour}$ de carnitine (régime omnivore)(21). La carnitine alimentaire est activement transportée à travers l'intestin de manière dépendante du sodium. Les 25% restants sont synthétisés par le corps à partir de la méthionine et de la lysine. Cette synthèse a lieu au niveau du foie, des reins, et en faibles quantités au niveau du cerveau. (24).

La L-carnitine est excrétée par les reins sous deux formes : libre ou sous forme d'acylcarnitine. Ces deux formes peuvent être réabsorbées à 90% par le tubule rénal proximal, ce qui permet de réguler la concentration sanguine(21).

Comme la biosynthèse de la carnitine ne constitue que 25 % du pool de carnitine, les défauts de la biosynthèse de la carnitine n'entraînent généralement pas de carence en carnitine chez les adultes ayant une fonction rénale normale et un régime alimentaire normal. Cependant, des mutations génétiques peuvent induire des déficits en L-carnitine ou des anomalies de son cycle biologique. Ces mutations peuvent provoquer des maladies, provoquant des symptômes liés entre autres au dysfonctionnement de la β -oxydation. Nous allons aborder ces notions dans la partie suivante.

D. Les déficits en carnitine

1. Déficience primaire en L-carnitine

La déficience primaire en L-carnitine est causée par des mutations au niveau du gène SLC22A5 codant pour la protéine OCTN2 (2). Ce transporteur, localisé dans la membrane plasmique, permet d'accumuler la L-carnitine au niveau intracellulaire ou elle pourra exercer son action. Mais lorsqu'il est muté, la captation est restreinte, il en résulte une fuite urinaire ainsi qu'une diminution de la concentration extra et intracellulaire en L-carnitine. Si une supplémentation en L-carnitine n'est pas rapidement administrée, les risques de myopathies squelettiques et/ou

cardiaques et de mort subite sont fortement augmentés (2). L'incidence de cette maladie serait d'environ 1/40 000 naissances au Japon, cela a été moins bien défini aux Etats-Unis et en Europe mais il semble que les proportions soient les mêmes (27). Les manifestations cliniques peuvent être variables et apparaître à des périodes différentes de la vie (période néonatale, âge adulte). (28) (29).

2. Mutations affectant le cycle de la carnitine et la beta oxydation

La β -oxydation des acides gras implique pas moins de 25 enzymes et protéines. C'est autant de déficits que l'on peut théoriquement dénombrer pour cette voie métabolique. Aujourd'hui, 18 déficits ont été identifiés et affectent directement ou indirectement la beta oxydation des acides gras (30). C'est un groupe de maladies hétérogènes du point de vue clinique et biologique. Elles peuvent être associées à des symptômes ou des complications tels qu'une encéphalopathie hépatique, une myopathie, une cardiomyopathie, une neuropathie voire une mort subite (31). Ils sont liés au déficit énergétique des tissus utilisant la beta oxydation des acides gras et à la formation de métabolites secondaires toxiques. Parmi toutes les anomalies identifiées, on retrouve souvent un déficit en L-carnitine. Celui-ci est lié à l'élimination de l'excès d'acides gras et de métabolites intermédiaires à évacuer sous forme d'acylcarnitines (31). Par ailleurs, on peut classer les anomalies de la beta oxydation des acides gras en deux groupes :

- Les anomalies touchant le cycle de la carnitine :

On retrouve des mutations sur les protéines CPT-1, CPT-2 et CACT. Les manifestations cliniques que l'on peut retrouver dans ces formes sont similaires à celles que l'on retrouve dans le déficit primaire en carnitine (neuropathie, myopathies et cardiomyopathies avec risques de mort subite etc.). Les formes cliniques et les âges d'apparition sont cependant plus hétérogènes.

- Les anomalies de la beta oxydation proprement dite :
Les anomalies de la beta oxydation proprement dite concernent des mutations sur des

protéines non impliquées directement au cycle de la L-carnitine. Ce sont les conséquences de ces mutations qui affecteront ce dernier. Elles sont très nombreuses, on peut citer comme exemple les Déficit en Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD), en Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (VLCAD) ou en Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (SCAD). On retrouve les mêmes types de symptômes cliniques et biologiques que dans les mutations touchant le cycle de la carnitine.

3. Les déficits secondaires en carnitine.

a) Situations pathologiques

La **prématurité** est un facteur de risque de déficit en carnitine. D'une part parce que l'immaturation des enzymes limite la production endogène et d'autre part parce que les réserves de carnitine fœtale se font surtout en dernière partie de la grossesse. Les enfants prématurés sont, à la naissance, dépendants d'un apport exogène dans leur alimentation pour pallier ce déficit. Certains signes cliniques qui peuvent être accentués par un déficit en L-carnitine chez un prématuré sont : apnée, retard de développement, troubles gastro intestinaux, cardiomyopathie, myopathie périphérique etc. (32)

L'insuffisance rénale diminue la réabsorption de L-carnitine. On retrouve alors une fuite urinaire qui induit une carence (2).

L'insuffisance hépatique peut aussi être à l'origine d'un déficit en carnitine, notamment à cause de la diminution de la capacité de synthèse de la carnitine elle-même mais aussi des acides aminés qui en sont nécessaire (33).

La **malnutrition** ou la **nutrition parentérale totale** peut aussi être à l'origine de taux abaissés en carnitine, mais celle-ci peut vite être améliorée après intervention diététique (33).

b) Situations acquises ou iatrogènes

L'exemple le plus connu de déficit iatrogène en L-carnitine et le déficit induit par traitement à l'acide valproïque. La structure chimique de ce dernier s'apparente à un acide gras ramifié à 8 atomes de Carbone. Au sein de l'organisme, l'acide valproïque est pour partie (40%) métabolisée par la β -oxydation. Au cours de cette dernière, des dérivés appelés valproylcarnitines (association d'une molécule de L-carnitine et d'acide valproïque) vont se former en quantité importante, ce qui peut mener à une déplétion en L-carnitine totale par séquestration de cette dernière (20,21). Il a également été décrit que le VPA pouvait inhiber la synthèse et le transporteur de la carnitine (OCTN2) (20). Plusieurs conséquences sont possibles sur l'organisme :

- Baisse du transport des acides gras au sein de la mitochondrie menant à une baisse de la β -oxydation et donc une baisse de la production d'ATP et d'Acétyl CoA (Principales molécules productrices d'énergie). La baisse de production d'énergie pouvant être responsable des symptômes musculaires (myopathies et cardiomyopathie) et des perturbations métaboliques comme l'hyperammoniémie, celle-ci pouvant induire une encéphalopathie hépatique.
- Production de métabolites toxique dérivés de l'acide valproïque ($\Delta 4$ valproate) par l'activation de l'oxydation microsomale (qui compense l'inhibition de la β -oxydation). Ces dérivés accentuent les perturbations cellulaires, notamment au niveau du foie et peuvent augmenter les risques de perturbations métaboliques comme l'hyperammoniémie.

Perturbation du cycle de l'urée qui peut entraîner une hyperammoniémie, effet indésirable fréquent d'un traitement par acide valproïque. Suite à la diminution de la beta oxydation, les taux d'acétyl CoA sont diminués, Or l'acétyl-CoA est nécessaire à la synthèse d'acide N-acétylglutamique, activateur de la carbamylphosphate synthétase 1, enzyme du cycle de l'urée. D'autres **traitements médicamenteux** peuvent induire un déficit en L-carnitine. La cyclosporine, certaines β lactamines peuvent se lier à la carnitine et former des complexes excrétés dans les urines et entraînent une déplétion en carnitine (34,35). D'autres médicaments peuvent inhiber l'OCTN2 et entraîner une carence secondaire en carnitine,

comme certaines chimiothérapies anticancéreuses (étoposide, actinomycine D et vinblastine), l'oméprazole et les quinolones (lévofloxacine et grepafloxacine).

E. Utilisation de la L-carnitine en thérapie

La supplémentation en carnitine est le traitement de première intention du déficit primaire en carnitine, elle permet de combler cette carence et de supprimer toutes les manifestations cliniques qui peuvent en découler (20). Elle est aussi utilisée dans d'autres anomalies du cycle de la carnitine ou de la beta oxydation.

En dehors de ces indications, la L-carnitine est aussi utilisée comme antidote aux intoxications à l'acide valproïque du fait de l'analogie de structure entre l'acide valproïque et les acides gras. La structure chimique de l'acide valproïque étant proche de celles des acides gras, il entre en compétition avec ceux-ci pour le transport mitochondrial, le métabolisme et l'élimination (tous liés à la carnitine) (20,21). Cette compétition peut mener à une déviation métabolique avec apparition d'une hyperammoniémie, hyperlactatémie, d'un coma ainsi qu'une modification du métabolisme de la carnitine. La prescription de L-carnitine pourrait corriger cette déviation métabolique et améliorer l'état général du patient. La partie suivante s'intéresse précisément à l'acide valproïque.

III. L'acide valproïque

A. Histoire et présentation de la molécule

L'acide valproïque (ou acide 2-propylpentanoïque) est un acide gras ramifié à chaîne courte (Figure 4) dérivé de l'acide valérique, lui-même produit par la plante *Valeriana officinalis* (vous trouverez en Annexe 3 la formule chimique de l'acide valérique et Annexe 4 en une photo de la plante *valeriana officinalis* (36).

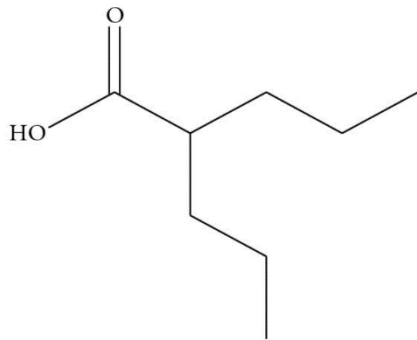


Figure 4 : formule semi développé de l'acide valproïque

En science on appelle « sérendipité » la capacité à rendre utile une découverte faite par hasard. Si la découverte de la pénicilline par Alexander Flemming en représente l'un des exemples les plus connus, celui de l'acide valproïque en est un autre tout aussi remarquable. Cette molécule fut synthétisée pour la première fois en 1882 par l'Américain Beverly S. Burton (36). Pendant près d'un siècle celle-ci fut utilisée comme solvant pour composés organiques et était considéré comme physiologiquement inerte. En 1963 le français Pierre Eymard, qui étudiait les propriétés anticonvulsivantes de plusieurs molécules comme la khelline et certains dérivés coumariniques, décida d'utiliser l'acide valproïque comme solvant. Au cours de ses expérimentations, toutes les molécules diluées dans l'acide valproïque présentaient des propriétés anticonvulsivants identiques (37). Ce dernier s'est avéré être le composé présentant les meilleures propriétés antiépileptiques parmi toutes les molécules testées.

B. Les différentes formes existantes de la molécule

L'acide valproïque peut se présenter sous plusieurs formes, avec des indications respectives pour chaque formulation (38,39). Pour l'épilepsie on retrouve le l'acide valproïque ou le valproate de sodium avec les spécialités Dépakine[®], Dépakine chrono[®] et Micropakine[®], et les génériques correspondants. Pour les troubles bipolaires on retrouve le divalproate de sodium (Figure 5 : formule chimique semi développée du divalproate de sodium) et le valpromide (Figure 6) avec les spécialités Dépakote[®] et Dépamide[®] ainsi que dans les génériques(38).

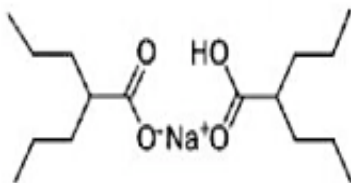


Figure 5 : formule chimique semi développée du divalproate de sodium

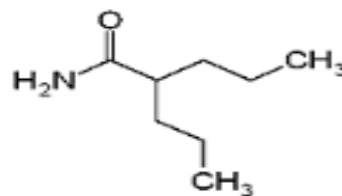


Figure 6 : formule chimique du valpromide

C. Indications

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement de première intention de l'épilepsie (37). Il a ensuite été proposé, sous forme de valproate de sodium et de valpromide, comme traitement de seconde intention des troubles bipolaires.

1. L'épilepsie

Anciennement appelée le « mal caduc », l'épilepsie est d'abord vue comme une punition divine ou une manifestation démoniaque, en raison du caractère spectaculaire et brutal de l'apparition des symptômes (37). Dès l'Antiquité des descriptions cliniques sont faites par Hippocrate, et quelques siècles plus tard, par Galien. Mais les approches rationnelles sont supplantées au cours du Moyen Âge par des croyances religieuses : le sujet épileptique devient un possédé qu'il faut exorciser.

Au cours du XX^{ème} siècle, les avancées en neurophysiologie, en neurochirurgie et la découverte de l'électroencéphalogramme ainsi que des premières molécules antiépileptiques permettent de nombreux progrès dans le domaine de l'épilepsie. Celle-ci, longtemps associée à l'hystérie, s'est progressivement séparée du champ de la psychiatrie pour rejoindre celui de la neurologie (37).

Avec une prévalence située entre 0,5 et 1%, l'épilepsie est la pathologie neurologique la plus fréquente au monde après la migraine (37). D'étiologie souvent mal connue et multifactorielle, elle se manifeste par des crises qui traduisent un dysfonctionnement intense et ponctuel de l'activité électrique cérébrale.

On définit actuellement l'épilepsie par des troubles périodiques de l'activité électrique cérébrale. Les manifestations cliniques que l'on attribue aux crises d'épilepsie sont très variées. Cependant, d'un point de vue physiopathologique, on estime que les crises épileptiques ont toutes pour origine un même phénomène : l'hyperactivité paroxystique (de courte durée, et à début et fin brusques) d'un groupe plus ou moins étendu de neurones cérébraux et son éventuelle propagation (40). Les neurones sont alors hyperexcitables (augmentation du nombre de potentiels d'action) et hyper synchrones (synchronisation des potentiels d'action).

On présume actuellement que le phénomène à la base de l'augmentation de la fréquence des potentiels d'action (PA) serait lié à un désordre de l'équilibre existant dans le cerveau entre les influx nerveux excitateurs et les influx nerveux inhibiteurs (41). On pense ainsi que l'augmentation des influx excitateurs et la perte ou la carence des influx inhibiteurs provoquent une trop forte augmentation de la fréquence des PA de milliers de neurones de manière synchrone, ce qui entraîne le déclenchement de la crise d'épilepsie. Du point de vue clinique, l'épilepsie a fait l'objet de nombreuses classifications permettant de distinguer les différentes manifestations cliniques (41).

Dans ces classifications, on différencie les crises généralisées des crises partielles (40) :

- Crises généralisées : la décharge épileptique concerne d'emblée l'ensemble du cerveau de manière bilatérale, synchrone et symétrique. On compte dans cette catégorie la **crise tonico-clonique** marquée au début par une contraction généralisée des muscles suivie par des secousses généralisées puis un coma hypotonique. Les

absences épileptiques sont aussi des crises généralisées, elles se manifestent généralement par une suspension brève de la conscience, avec arrêt de l'activité et/ou fixité du regard. Mais il existe de nombreuses variantes de chacun des grands types de crises.

Crises Partielles (ou focale) : se limitent en une zone localisée du cortex. Les crises partielles peuvent, quant à elles, prendre une très grande variété de formes cliniques en fonction de la zone cérébrale affectée (37).

La meilleure connaissance des mécanismes électrochimiques dans le cerveau a permis l'émergence depuis les années 1960 de très nombreux médicaments antiépileptiques (ou anticonvulsivants), qui assurent aujourd'hui une maîtrise de la maladie dans la grande majorité des cas. Si environ 70% de ces épilepsies parviennent à être contrôlées, 30% d'entre elles restent pharmaco résistantes.

2. Les troubles bipolaires

L'OMS définit les troubles bipolaires comme des alternances entre des phases dépressives et des périodes de symptômes maniaques (42). Lorsqu'il n'est pas traité, le trouble bipolaire a une importante répercussion sur la qualité de vie, par exemple, il multiplie par trois le risque de divorce et entraîne une importante désinsertion professionnelle (43). Les personnes atteintes d'un trouble bipolaire sont aussi plus exposées au risque de suicide. On estime en effet que les troubles de l'humeur (uni ou bipolaire) sont responsables d'environ deux tiers des décès par suicide en France (43). Il convient aussi d'ajouter à cette mortalité suicidaire, les décès par accident pour lesquels les patients bipolaires en phase maniaque seraient plus exposés, ainsi que l'aggravation du pronostic des autres maladies chroniques (diabète, hypertension etc.) et les accidents iatrogéniques. L'abus et la dépendance à l'alcool et aux drogues sont également plus fréquents chez les personnes bipolaires (43).

Des traitements efficaces existent toutefois, notamment la psychoéducation, la réduction du stress et le renforcement du fonctionnement en milieu social, ainsi que les traitements médicamenteux : les thymorégulateurs. Un thymorégulateur est un médicament qui a des effets à la fois antipsychotiques et antidépresseurs.

L'acide valproïque fait partie des traitements thymorégulateurs de référence. Après sa découverte et ses premières utilisations en tant qu'antiépileptique, l'acide valproïque et plusieurs de ses dérivés firent l'objet de nouvelles études concernant leurs propriétés psychotropes et sédatives. Pierre Lambert, psychiatre français et pionnier dans le domaine de la psychopharmacologie, ainsi que ses collaborateurs, remarquèrent au cours de leurs études menées sur les patients des hôpitaux psychiatriques dans les années 1960, que les dérivés de l'acide valproïque possédaient non seulement des propriétés antiépileptiques mais aussi des propriétés sédatives et psychotropes (44). Le premier rapport sur les effets stabilisateurs de l'humeur du valproate chez les patients atteints de troubles bipolaires est apparu en 1966. De leur côté en Allemagne et à la même époque, Hinderk M. Emrich et ses associés découvrirent aussi, indépendamment, les propriétés thymorégulatrices des dérivés d'acide valproïque (44).

La partie suivante explique les mécanismes d'action et la pharmacocinétique du VPA, elle permet de mieux comprendre comment il agit et pourquoi celui-ci s'est peu à peu imposé comme traitement de référence de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

D. Pharmacodynamie, pharmacocinétique

1. Pharmacodynamie

Les études expérimentales et cliniques suggèrent plusieurs types de mécanismes d'action pour l'acide valproïque (38,45,46) :

- Potentialisation de l'activité GABAergique inhibitrice :

Des études *ex vivo* et *in vivo* ont montré que l'acide valproïque augmentait les concentrations neuronales du neurotransmetteur GABA par inhibition de sa dégradation (inhibition directe de la GABA-transaminase et de la semi-aldéhyde succinique déshydrogénase) et augmentait sa synthèse (stimulation de l'acide glutamique décarboxylase). Le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau (47).

- Inhibition des canaux ioniques :

La VPA bloque les canaux sodiques voltage dépendants ainsi que les canaux calciques et potassique, responsables de la propagation des potentiels d'action. Cette inhibition des courants ioniques entraine une repolarisation de la membrane, altérant leur conductance, c'est un effet stabilisant de membrane. Ce qui permettrait de diminuer la libération de glutamate, principal neurotransmetteur exciteur, diminuant ainsi l'activité neuronale et limitant la propagation anarchique des potentiels d'action à l'origine des crises d'épilepsie.

- Inhibition de la transmission glutamatergique :

L'inhibition des canaux Na⁺ voltage-dépendants localisés en présynaptiques sur les neurones glutamatergiques diminue la libération de glutamate, principal neurotransmetteur exciteur (48). La compréhension de ces mécanismes d'action permet d'expliquer l'action antiépileptique, et par extension, l'action thymorégulatrice de l'acide valproïque.

2. Pharmacocinétique

a) Biodisponibilité

L'acide valproïque possède une biodisponibilité proche de 100 %, il est quasi intégralement absorbé par le tube digestif. Il se distribue essentiellement dans les liquides extra cellulaires et passe facilement dans le cerveau pour s'y concentrer au niveau du liquide céphalo rachidien (LCR) (38,39).

b) Concentrations thérapeutiques

L'efficacité thérapeutique nécessite habituellement une concentration sérique minimale de 40-50 mg/l, avec un intervalle thérapeutique compris entre 40 et 100 mg/l. Des taux plasmatiques supérieurs nécessitent une évaluation du rapport bénéfice risque. Toutefois, des taux se maintenant au-delà de 150 mg/l nécessitent une réduction de la posologie (38,39).

c) Fixation aux protéines plasmatiques

Au sein du plasma, la fixation protéique de l'acide valproïque est très importante (environ 90%), celle-ci est dose dépendante et saturable. Ce qui veut dire que plus la dose ingérée est importante (notamment en cas d'intoxication) plus les sites de fixation aux protéines plasmatiques sont saturés et donc la concentration libre importante, celle-ci étant à l'origine des effets pharmacologiques, biologiques et toxiques du médicament (38,39).

d) Métabolisation/élimination

Il y a 2 principales voies de métabolisation de l'acide valproïque : la glucuronidation et la beta oxydation au sein de la mitochondrie, ces deux voies étant majoritaires et concernent respectivement 50% et 40% de la dose totale. L'oxydation par les cytochromes P450 est considérée minoritaire car ne représente qu'une fraction de 10% pour la métabolisation de la dose. Après métabolisation, l'excrétion du valproate est majoritairement urinaire (38,39).

e) Demi-vie

Sa demi-vie est de 15 à 17 heures mais peut varier en fonction de la formulation (plus longue si forme à libération prolongée). A l'initiation d'un traitement chronique, la concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours (38,39).

f) Formes à libération immédiate et formes à libération prolongées.

Comparativement à la forme gastro résistante du valproate, la forme à libération prolongée se caractérise, à dose équivalente par (38,39) :

- Une disparition du temps de latence à l'absorption
- Une absorption prolongée
- Une biodisponibilité identique
- Des concentrations maximales (C_{max}) plasmatiques totales et libres moins élevées, ce qui permet d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le temps : après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié.

- Une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire.

Comme tous les médicaments, l'acide valproïque possède des effets secondaires liés à son mode d'action mais aussi liés à ses interactions diverses dans l'organisme. Pour limiter leur apparition, cette molécule fait l'objet de surveillance et de protocoles bien précis.

E. Effets secondaires

L'acide valproïque possède de nombreux effets secondaires à dose thérapeutique et nécessite une surveillance biologique et clinique, ceux-ci sont présentés en Annexe 5. Dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) d'un médicament, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence et par système anatomique, allant de fréquent (> 10 %) à très rare (< 0,01 %) en notant aussi les effets dont la fréquence est Indéterminée (ne peuvent être estimée d'après les données disponibles) (38,45).

Certains effets secondaires de l'acide valproïque ont mené les autorités sanitaires à prendre des mesures de réduction des risques. C'est le cas des effets tératogènes. Ces effets de l'acide valproïque sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*)(49). Plus récemment dans les années 2000, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque in utero. Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition in utero à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque, et des mesures de réduction des risques ont été actées par l'EMA fin 2014. L'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une première prescription par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information

auprès des prescripteurs et des patientes et de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque.

Cette molécule peut aussi être à l'origine de graves intoxications à la suite d'une ingestion massive. Le tableau clinique et biologique possède alors souvent les caractéristiques suivantes : dépression neurologique centrale pouvant entraîner convulsions, coma, œdème cérébral, atteinte hépatique, hématologique, rhabdomyolyse etc. Dans ces cas graves le bilan biologique montre généralement une acidose à trou anionique augmenté, une hyperlactatémie, une hyperammoniémie. Le pronostic de ces intoxications est généralement favorable, cependant, quelques décès ont été rapporté (50). Dans le cadre de ces intoxications sévères, en plus des traitements symptomatiques, un antidote peut être administré : la L-carnitine. Celle-ci est utilisé pour cette indication depuis plusieurs dizaines d'années, la partie suivant traite de l'état de l'art sur le sujet.

IV. Etat de l'art : utilisation de la L-carnitine comme antidote aux intoxications à l'acide valproïque

A. Introduction

Avec l'extension de son utilisation pour les troubles bipolaires, les cas d'intoxication à l'acide valproïque ont augmenté, notamment aux états unis depuis les années 1995 (51). Cependant, parmi les intoxiqués, 50% d'entre eux ne présentent que des effets mineurs et la mortalité atteint environ 2%. Les intoxications engageant le pronostic vital sont donc rares et ne sont pas toujours corrélées aux doses ingérées et aux doses plasmatiques retrouvées. Certaines formes graves seraient dues à une déviation métabolique par le biais d'un déficit secondaire en carnitine (20). En effet, la configuration spatiale de l'acide valproïque 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. Les perturbations métaboliques induites pourraient cependant être corrigées par l'administration de L-carnitine. Cependant les recommandations de l'utilisation de la L-carnitine comme antidote sont issues d'observations biologiques sur le métabolisme de la L-carnitine et sur l'évaluation de cas isolés d'intoxication à l'acide

valproïque. En effet l'amélioration de l'état de certains cas a été observé après administration de L-carnitine, et l'administration de cette dernière est par ailleurs très bien tolérée.

B. Hépatotoxicité induite par l'acide valproïque

C'est Coulter DL qui proposa en 1984 l'hypothèse de la L-carnitine sur l'hépatotoxicité du VPA chez l'homme. Le VPA a en effet été associé à 4 types d'effets différents sur le foie (52) :

- Augmentation transitoire des transaminases hépatiques
- Hyperammoniémie hépatique
- Hépatite toxique
- Maladie ressemblant au syndrome de Reye. Le syndrome de Reye étant une forme rare d'encéphalopathie aiguë et d'infiltration graisseuse du foie qui survient presque exclusivement chez l'enfant de moins de 18 ans. Il a tendance à survenir après certaines infections virales, en particulier la varicelle ou la grippe A ou B, et en particulier lorsque des salicylates (aspirine) sont utilisés comme traitement.

Ces deux premiers effets, bien que pouvant révéler une hépatotoxicité, sont communs et généralement bénins, les deux derniers sont rares mais peuvent être fatals. Ce qui limite l'utilisation du VPA. Coulter DL releva aussi que les principaux facteurs de risque d'hépatotoxicité sont : l'âge inférieur à 24 mois, la présence de troubles neurologiques ou métaboliques concomitants, une polymédication antiépileptique et l'ajout d'un traitement par VPA dans les trois mois suivant un dysfonctionnement hépatique (52).

Ainsi, au cours d'une étude rétrospective menée par Bryant et Dreifuss aux États-Unis entre 1987 et 1993, parmi plus d'un million de nouvelles prescriptions d'acide valproïque, 29 décès ayant fait suite à une atteinte hépatique ont été recensés. Les facteurs de risque de mortalité incluaient un âge inférieur à 2 ans, une polythérapie antiépileptique, un retard de développement et une maladie métabolique associée (53).

En parallèle de nombreuses études ont montré une diminution significative de la concentration sanguine libre ou totale en carnitine chez des patients traités par l'acide valproïque (54–56).. Cependant, d'autres études effectuées chez des patients épileptiques traités par l'acide valproïque ne montrent pas de différences significatives de concentrations

sanguines en carnitine par rapport aux individus non traités (54,57). De plus il n'y a pas toujours de corrélation entre la dose de d'acide valproïque reçue, ni même de sa concentration plasmatique, et la diminution du taux de carnitine plasmatique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que 90% de la carnitine endogène se situe au niveau des muscles squelettiques, les concentrations sanguines en carnitine seraient alors peu informatives par rapport aux taux musculaires. Ainsi, de faibles taux sanguins de carnitine peuvent refléter de faibles taux musculaires, mais une concentration sanguine normale pourrait être associée à une concentration musculaire diminuée.

En 2022, une méta-analyse coréenne menée par Saaya Yokoyama et Norio Sugawara a montré que les taux d'ammoniaque et de L-carnitine sanguins étaient modifiés significativement lors de traitements à long terme par VPA. Les taux d'ammoniaque ont tendance à augmenter tandis que la L-carnitine à tendance à diminuer, une corrélation entre ces deux phénomènes a même pu être mise en évidence, bien que celle-ci présente des résultats hétérogènes. Cela signifie qu'il existe peut-être un lien de cause à effet entre les variations de l'ammoniémie et de carnitinémie, , mais l'hétérogénéité des résultats ne permet pas d'établir de lien de corrélation précis et ne permet pas aux cliniciens de prédire les taux de carnitine libre en fonction des résultats des taux d'ammoniaque (58).

Les mécanismes par lesquels le VPA interférerait avec la carnitine sont :

- La formation de valproyl-coa et de valproyl-carnitine qui mèneraient à une inhibition compétitive avec la carnitine au niveau des transporteurs, notamment au niveau de la réabsorption tubulaire rénale.
- Formation de métabolites du VPA qui induiraient une inhibition de la β oxydation et un excès d'Acyl Coa.
- Une diminution des taux d'ATP menant à une diminution de l'efficacité du transporteur de la carnitine dépendant en énergie.

Ce lien entre la L-carnitine et le VPA a poussé certains experts à se réunir pour établir les recommandations d'utilisation de la L-carnitine chez les patients traités par VPA. Les

recommandations du Pediatric Neurology Advisor¹ proposent un cadre à son utilisation dès 1989.

C. Recommandations du Pediatric Neurology Advisor

En août 1989, le comité consultatif de neurologie pédiatrique a publié une déclaration de consensus sur le sujet de la supplémentation en L-carnitine pour les patients prenant du valproate (VPA) pour l'épilepsie. Le comité recommandait l'administration prophylactique de L-carnitine à tous les enfants de moins de 2 ans qui prennent du VPA et l'administration sélective de L-carnitine à tous les enfants présentant des signes de carence en carnitine (59). Le 23 novembre 1996, un groupe d'experts s'est formé pour examiner l'état des connaissances sur la supplémentation en L-carnitine chez les nourrissons et les enfants atteints d'épilepsie et traités par l'acide valproïque afin élaborer des lignes directrices concernant la supplémentation en L-carnitine.

Les experts ont conclu que :

- La supplémentation en L-carnitine pour la plupart des enfants atteints d'épilepsie et traités par acide valproïque n'a pas été étudiée de manière satisfaisante, et l'intérêt éventuel de ce traitement repose sur la compréhension des processus physiopathologiques associés à la carence en carnitine.

« Des études bien conçues sur les utilisations spécifiques et générales de la thérapie par la L-carnitine chez les enfants épileptiques sont nécessaires. En l'absence d'informations plus spécifiques, la pratique clinique doit être basée sur l'observation empirique, l'expérience clinique et la théorie. Mais dans l'ensemble, les preuves disponibles fournissent un argument raisonnable en faveur du rôle de la supplémentation en L-carnitine dans certaines épilepsies infantiles ou certains cas d'intoxication à l'acide valproïque » (59).

- Le traitement par L-carnitine intraveineuse à forte dose pourrait améliorer les chances de survie dans les cas d'atteintes hépatiques associées au VPA. Ces dernières pouvant induire des encéphalopathies, complication potentiellement mortelle.

¹ Pediatric neurology Advisor : Groupe d'expert en neurologie pédiatrique.

A l'issue de ces réunions d'experts, des recommandations sur l'utilisation de la L-carnitine ont pu être établies. Celle-ci est indiquée en administration intraveineuse en cas d'hépatotoxicité induite par l'acide valproïque et dans les cas de surdosage en acide valproïque. Elle peut aussi être utilisée par voie orale dans les déficit primaire en carnitine ou certaines carences secondaires (exemple : syndromes rénaux, malnutrition, prématurité etc.) (59).

Malgré ces recommandations, la littérature existante sur le dosage optimal en L-carnitine est limitée. C'est pourquoi les experts ne proposent que des lignes directrices générales sur les stratégies de dosage. En général, la carnitine orale doit être administrée en trois ou quatre doses divisées dans la journée. La dose journalière doit être de 100 mg/kg/jour jusqu'à 3g/jour (59).

Lorsqu'il s'agit d'une tentative de "sauvetage métabolique" de patients présentant des complications graves, les experts recommandent l'administration intraveineuse de L-carnitine à des doses plus élevées, de 150 à 500 mg/kg par jour. Ces directives thérapeutiques sont basées sur les connaissances actuelles de rapports anecdotiques, l'expérience clinique et l'apparente innocuité de l'agent (60). Concernant l'efficacité de la L-carnitine, plusieurs études existent dans la littérature et n'émettent pas les mêmes conclusions. La partie suivante résume certaines des études les plus citées sur le sujet.

D. Synthèse des différentes études sur l'utilisation de la L-carnitine chez les patients traités par VPA

Le seul essai clinique mené sur le sujet, en 1994, comparait les scores de bien-être d'enfants épileptiques traités par VPA bénéficiant d'une supplémentation en L-carnitine ou d'un placebo (contrôle). Aucune différence statistiquement significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle n'a été mise en évidence (61).

En 2001, une étude rétrospective Américaine permet d'identifier 92 cas d'hépatotoxicités graves induites par le VPA. Ces cas ont été répartis en deux groupes en fonction de la prise en

charge : un groupe test de 42 patients ayant reçu des traitements symptomatiques associés à la L-carnitine et un groupe contrôle de 50 patient ayant reçu des traitements symptomatiques seuls (60). 48 % (N=20) des 42 patients ayant reçu de la L-carnitine ont survécu contre seulement 10% (N=5) des 50 patients ayant seulement reçu des soins de support classiques. Le taux de survie était d'autant plus important lorsque l'administration de L-carnitine était précoce et en intraveineuse (IV). Ces résultats ont permis de montrer les bénéfices sur la morbi-mortalité de l'administration IV de L-carnitine dans un contexte d'hépatites induites par l'acide valproïque. Ils doivent cependant être considérés dans les limites d'une étude de cohorte rétrospective.

Une autre étude de cohorte menée entre 2002 et 2020 par un CAP américain n'a pas mis en évidence de bénéfices, sur l'élimination de l'acide valproïque ni les symptômes, liés à l'administration de L-carnitine dans un contexte d'intoxication par l'acide valproïque (62). Tous les patients dont les concentrations plasmatiques en acide valproïque étaient supérieures à 100mg/L ont été inclus dans l'étude, soit 69 patients. L'analyse des concentrations sanguines a permis d'établir les paramètres toxicocinétiques de la décroissance des concentrations de VPA, de lactates et d'ammoniaque après administration de L-carnitine. Cependant, les résultats n'ont montré aucune contribution significative de la L-carnitine pour l'amélioration de l'élimination du VPA ni d'impact sur la normalisation de la lactatémie ou encore dans la prévention de la défaillance des organes.

Ces différents rapports permettent de confirmer un lien entre une exposition au VPA et des variations des taux de L-carnitine, des taux d'ammoniaque et des taux de lactates. Si l'hyperammoniémie par exemple, représente une complication bien décrite et fréquente des intoxications au VPA, la diminution des taux de carnitine plasmatique est plus difficile à mettre en évidence. Cependant, la carnitine endogène est essentiellement stockée dans les muscles, ce qui pourrait suggérer que les dosages plasmatiques soient peu informatifs et expliquerait le manque de corrélation entre les taux plasmatiques de VPA et de L-carnitine. De plus, si une étude a mis en évidence des taux de survie supérieurs chez les individus traités par L-carnitine dans des cas de toxicité hépatique grave induite par le VPA, d'autres études présentent des résultats plutôt en défaveur d'une efficacité de la L-carnitine dans un contexte d'intoxication par l'acide valproïque.

En conclusion, l'efficacité de la carnitine n'est pas formellement établie et son utilisation n'est pas validée par des études. Mais dans les cas d'intoxications graves le rapport bénéfice risque est en faveur d'une utilisation empirique de la L-carnitine.

Dans ce contexte, il a paru intéressant de proposer une analyse des cas d'utilisations de la L-carnitine en tant qu'antidote à partir des données des CAP français.

V. Utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote : étude rétrospective à partir des données des Centres Antipoison de 2015 à 2021.

A. Introduction

Au cours de la période 2015-2021, un ensemble de cas d'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote a été répertorié par les Centres Antipoison français. Peu de données existent quant à l'efficacité de cette substance, et les études sur le sujet sont souvent des études de cas isolés qui ne permettent pas d'apporter une preuve statistique forte de son efficacité.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'administration de cet antidote, ses indications, et dans quel cas celui-ci est recommandé. L'objectif du travail suivant est de décrire et analyser les cas d'intoxication pour lesquels la L-carnitine a été administrée en tant qu'antidote.

B. Matériels et méthodes

1. Sources des données

Une extraction des cas enregistrés dans le SICAP, réalisée par les CAPTV, a permis d'obtenir une base de données contenant les cas d'intoxication ayant nécessité l'administration d'un antidote. Une requête a ensuite été effectuée dans cette base afin d'extraire tous les dossiers correspondants à l'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote entre le 01/01/2015 et le 31/12/2021. L'ensemble des dossiers a ensuite été analysé.

2. Identification et critères généraux du cas

Chaque dossier comporte 5 parties contenant des informations spécifiques avec en plus un en tête permettant d'identifier le cas, et une partie annexe permettant de décrire la composition de chaque agent impliqué dans l'intoxication. En premier, nous trouvons la partie « Patient » (Age, sexe, poids, classe d'âge, antécédents médicaux). Concernant l'âge, 7 tranches d'âge ont été créés pour classer les personnes intoxiquées de cette étude : 0-10 ans, 10-15 ans, 15-18 ans, 18-25 ans, 25-65 ans, 65-75 ans et > 75 ans. La partie « Exposition » nous donne le contexte et les caractéristiques de l'intoxication, ensuite la partie « Effets » concerne les symptômes, puis « Prise en charge » détaillant tous les traitements, examens et lieux de prise en charge, puis la partie « Suivi et conclusion » correspond à l'évolution du cas et permet d'ajouter des documents comme comptes rendus détaillés des urgences ou d'hospitalisation, et enfin la partie « annexe » décrit la composition des agents impliqués dans l'intoxication. Un exemple de chaque partie d'un dossier sont présentées en Annexe 6 – Annexe 10.

3. Définitions relatives aux notions de gravité, évolution, pronostic et imputabilité

La **gravité** a été calculée grâce au PSS (poison severity score) qui prend en compte des données observables (symptômes) mais ne prend pas en compte les risques en fonction de la nature du toxique, de la dose ingérée, de la forme galénique, du terrain, des concentrations toxiques ou du traitement sous-jacent. Il permet d'évaluer à posteriori les symptômes les plus sévères constatés pendant l'hospitalisation (le Tableau 2 présente la méthode d'évaluation du PSS), ce n'est donc pas un outil d'aide à la prise de décision en cours de prise en charge d'une intoxication (63). On retrouve Ainsi 5 types de gravité : indéterminée, nulle, faible, modérée, sévère.

Tableau 2 : Outil d'évaluation : PSS (poison severity score)

Indice de gravité	Signes
Nul (PSS 0)	Absence de signe fonctionnel ou physique. Symptômes non spécifiques, estimés non imputables à une intoxication

Faible (PSS 1)	Symptômes mineurs, transitoires et régressant Spontanément
Modéré (PSS 2)	Symptômes marqués ou persistants
Sévère (PSS 3)	Symptômes sévères ou engageant le pronostic vital
Décès (PSS 4)	Décès

L'**évolution** correspond à l'issue finale après la prise en charge. Il y a 4 évolution possible : Indéterminée, guérison, séquelles, décès.

Le **pronostic** permet d'évaluer le risque que représente l'intoxication, il prend en compte plusieurs critères :

- Le toxique : détermine la gravité initiale ou potentielle. Dépend de sa nature de ses cibles, de son mécanisme d'action, mais aussi de la dose et de la durée d'exposition à celui-ci.
- La symptomatologie : symptômes reflétant des défaillances des fonctions vitales (Troubles sévères de la conscience, convulsions, défaillance respiratoire, défaillance cardiocirculatoire, troubles du rythme etc.) et les données paracliniques (ECG, EEG, imagerie, biologie etc.)
- Le terrain sous-jacent : âge, maladies sous-jacentes.

Le pronostic peut être nul, faible, modéré ou sévère.

L'**imputabilité** est définie par l'établissement d'un lien de cause à effet entre un médicament (ou un toxique) et la survenue d'un ou de plusieurs effets indésirables(64). Elle s'évalue grâce à des critères chronologiques et sémiologiques. L'imputabilité extrinsèque (ou bibliographique) repose sur la présence de cas similaires dans la littérature. Les scores possibles d'imputabilité sont :

- Nulle (I0)
- Non nulle (ou non exclue ou douteuse) (I1)

- Possible (I2)
- Probable (I3)
- Très probable (I4)

4. Définitions relatives aux circonstances d'exposition

Accidentelle :

- **Accident thérapeutique** : regroupe les effets secondaires imprévisibles liés à l'utilisation d'un médicament dans le cadre des recommandations de l'AMM.
- **Défaut de perception du risque** : exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser le danger d'une situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique).
- **Erreur thérapeutique** : erreurs qui induisent de façon non intentionnelle un non-respect des recommandations thérapeutiques (erreur de dosage, de voie d'administration etc.).
- **Accidentelle autre** : intoxication classée dans la catégorie des intoxications accidentelles, sans information supplémentaire.

Volontaire :

- **Suicide** : tentative de suicide par intoxication.
- **Toxicomanie** : intoxication faisant suite à un acte de toxicomanie.
- **Mésusage** : utilisation intentionnelle et inappropriée d'une substance non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.
- **Volontaire autre** : intoxication classée dans la catégorie des intoxications volontaires, sans information supplémentaire.

Indéterminée : pas d'information concernant les circonstances de l'intoxication.

5. Analyse statistique

Une analyse descriptive des variables recueillies a été réalisée : moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives, fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives. Les proportions ont été comparées au moyen de test Chi2 avec un risque d'erreur $\alpha = 0,05$.

C. Résultats

La Figure 7 décrit le processus de sélection des cas d'utilisation de la L-carnitine parmi tous les cas d'utilisation d'antidotes du 01/01/2015 au 31/12/2021. L'extraction initiale de la base de données du SID nous a permis d'obtenir 56 388 cas pour lesquels un antidote a été utilisé et/ou préconisé. Une première requête a permis d'exclure tous les cas ayant bénéficié de l'administration d'antidotes ou thérapeutiques d'urgences (oxygène normobare et hyperbare, diazépam, atropine, Lepticur®, Kayexalate®, Vitamine C, antidotes contre les radioéléments, anticorps, chélateurs) soit 28 252 cas. Sur les 28 136 restants, la requête suivante a permis d'écarter 27 889 cas d'utilisation d'antidotes autres que la L-carnitine pour ne finalement garder que 247 cas d'utilisation de L-carnitine.

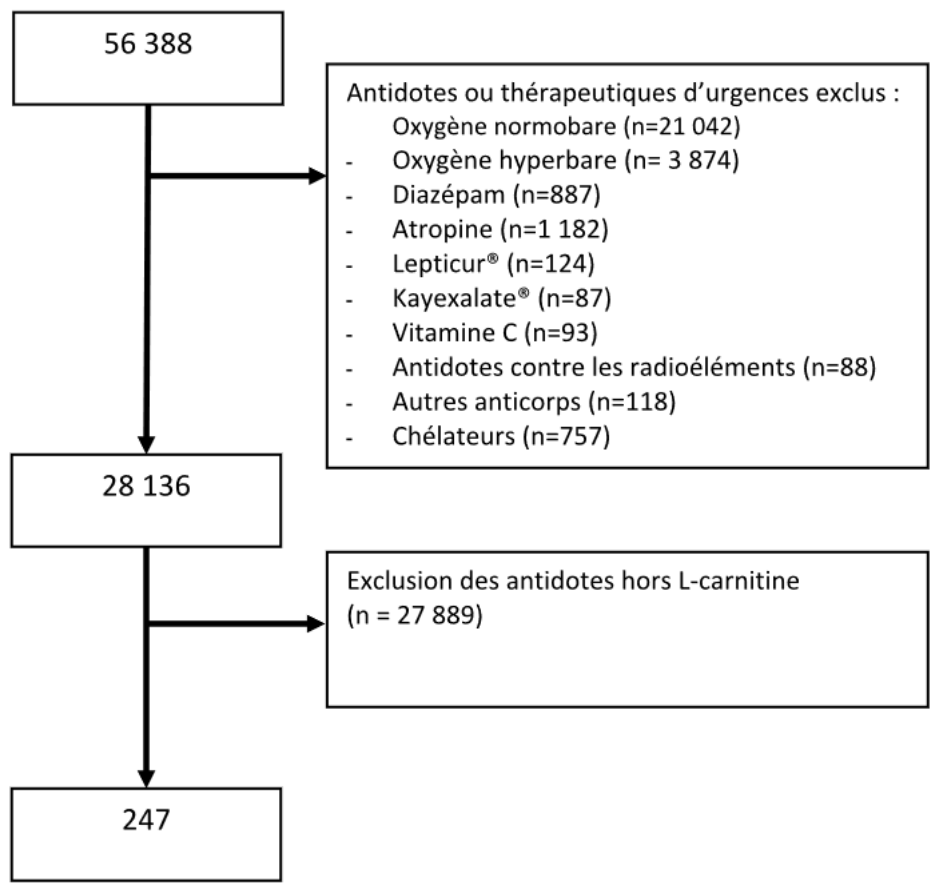
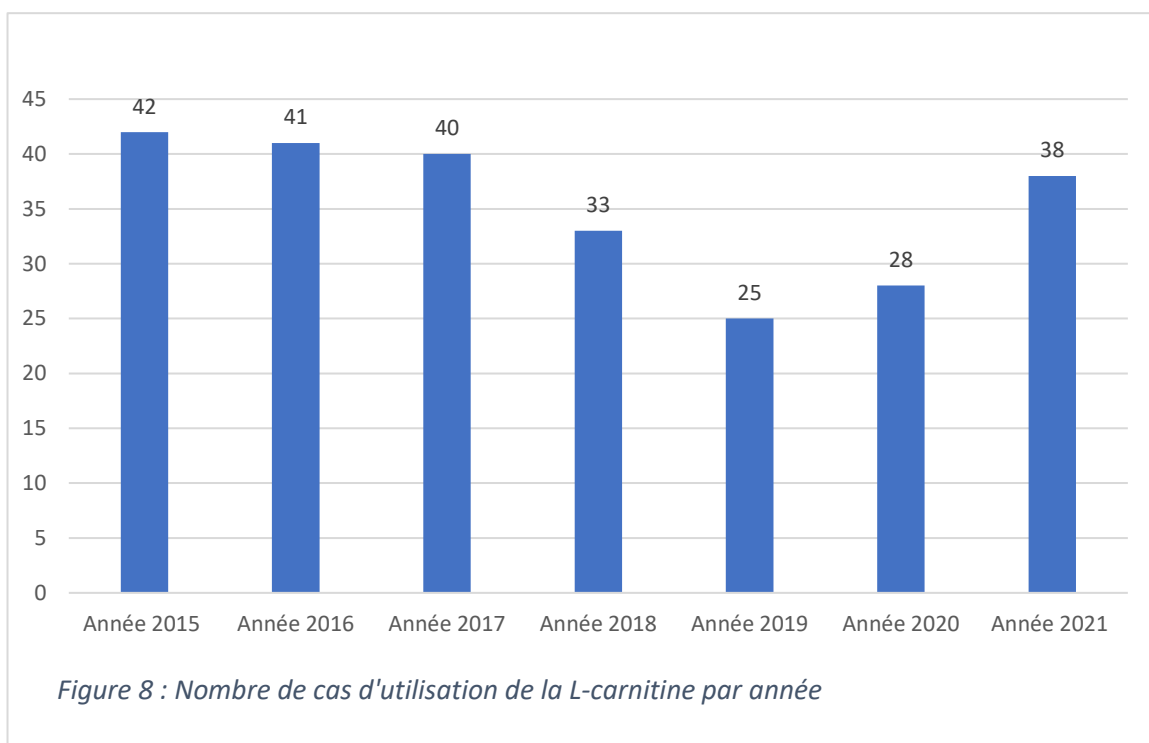


Figure 7 : flowchart du processus de sélection des cas d'utilisation de la L-carnitine en tant qu'antidote.

La Figure 8 présente l'évolution des utilisations de la L-carnitine par année. La moyenne du nombre de cas d'utilisation de L-carnitine par année est de $35,29 \pm 6,73$. La médiane est de 38, la valeur maximale est de 42 et la valeur minimale est de 25.



On observe une diminution du nombre de cas à partir de 2018 (-17,5 % par rapport à 2017) et jusqu'en 2019 (- 24 % par rapport à 2018). Le nombre de cas repart à la hausse dès 2020 (+12%) pour atteindre en 2021 (38 cas, + 36 % par rapport à 2020) une valeur proche de 2015 (42 cas).

Le Tableau 3 regroupe Les caractéristiques de la population (sexe, moyennes d'âge), les indications de la carnitine et les différentes caractéristiques des expositions.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population, indications de la carnitine et les différentes caractéristiques des expositions

Caractéristiques de la population, N (%)	
Sexe, N (%)	
Femmes	107 (43,0)
Hommes	140 (57,0)
Age moyen en année ± écart type	
Femmes	42,7 ± 19,8
Hommes	38,3 ± 15,7
Antécédents médicaux, N (%)	
Epilepsie	36 (14,6)
Troubles bipolaires	211 (85,4)
Indications de la L-Carnitine, N (%)	
Intoxication au Valproate de sodium	241 (98)
Intoxication à l'amanite phalloïde	1 (0,4)

Ethylène glycol	1 (0,4)
Acidose inexplicée chez une enfant	1 (0,4)
Suspicion d'intoxication au valproate de sodium	2 (0,8)
Intoxication au paracétamol chez un nourrisson	1 (0,4)
Circonstances, N (%)	
Accidentelle	18 (7,3)
<i>Défaut de perception du risque</i>	3 (16,6)
<i>Erreur thérapeutique</i>	8 (44,4)
<i>Accident thérapeutique</i>	5 (27,7)
<i>Autre</i>	2 (11,3)
Volontaire	222 (89,9)
<i>Suicide</i>	218 (98,3)
<i>Toxicomanie</i>	2 (0,9)
<i>Volontaire autre</i>	1 (0,4)
<i>Mésusage ou surdosage</i>	1 (0,4)
Indéterminée	7 (2,8)
Gravité, N (%)	
Indéterminable	2 (0,8)
Nulle	13 (5,3)
Faible	58 (23,5)
Moyenne	59 (23,8)
Forte	115 (46,6)
Evolution, N (%)	
Indéterminée	42 (17)
Séquelles	2 (0,8)
Décès	3 (1,2)
Guérison	200 (81,0)

Le sexe ratio est de 1,3 (57 % des individus étaient des hommes), l'âge moyen est de 40,3 ans (\pm 17,7 ans).

En fonction de l'âge, les circonstances d'exposition peuvent varier. Ainsi, on n'observe aucun cas d'intoxication volontaire dans la tranche 0-10 ans. Cette dernière représente à elle seule 72,2 % des cas accidentels, soit 13 cas. Parmi ces 13 cas on retrouve 100 % des erreurs thérapeutiques (8 cas) et 75 % des accidents thérapeutiques (3 cas). 1 cas présentait une gravité nulle, 4 une gravité faible, 6 une gravité modérée et 2 une gravité sévère. On retrouve 1 cas accidentel dans la catégorie 10-15 ans et un autre dans la catégorie 18-25 ans. Les 3 autres cas d'accident sont présents dans la catégorie 25-65 ans. Les tranches d'âge 18-25 ans et 25-65 ans représentent 77,3 % des cas d'intoxication volontaire.

Les taux de suicide sont de 86,9 % chez la femme, 89,3% chez l'homme et 88,3 % au total. Le test du Chi2 réalisé pour comparer ces valeurs n'a pas mis en évidence de différence statistique significative, les valeurs du test sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison des taux de suicides dans les intoxications volontaires en fonction du sexe

N (%)	Hommes	Femmes	Total	P value
Suicides	125 (50,6)	93 (37,7)	218 (88,3)	0,56
Hors suicide	15 (6,1)	14 (5,7)	29 (11,7)	
Total	140 (56,7)	107 (43,3)	247	

Dans 98 % des cas l'administration de L-carnitine faisait suite à une intoxication à l'acide valproïque. 2 cas ont bénéficié d'une administration de L-carnitine alors que l'intoxication à l'acide valproïque n'était pas avérée. 4 personnes ont bénéficié d'un traitement par L-carnitine sans contexte d'ingestion de VPA. Ces derniers cas impliquaient d'autres substances toxiques (paracétamol, éthylène glycol, amanite phalloïde). Enfin, la L-carnitine a aussi été utilisée comme antidote (en combinaison avec d'autres traitements) pour une acidose inexpliquée chez un enfant.

Environ la moitié des cas présentaient une gravité forte (46,6 %), et présentaient donc au moins un symptôme sévère (coma profond, collapsus cardiovasculaire, encéphalopathie, etc.)

Sur 247 patients au total, 200 étaient considérés comme guéris, 3 sont morts, soit un taux de mortalité de 0,8 %, et 2 ont présenté des séquelles. L'évolution des 42 autres patients était indéterminée. Les 3 décès concernaient :

- 1) Le premier concernait une femme de 61 ans pesant 91 kilos avec de nombreux antécédents médicaux : Cardiopathie ischémique, diabète de type 2 traité par insuline et metformine, Apnée du sommeil, troubles bipolaires. La patiente aurait ingéré 75 grammes de DEPAKOTE® dans un but suicidaire la veille de sa prise en charge (soit un délai de 24h avant la prise en charge). Les premiers symptômes au moment de la prise en charge étaient un coma avec

score de Glasgow à trois, nécessitant une intubation et une ventilation assistée, et une arythmie cardiaque. L'état général s'est dégradé ensuite avec un choc vasoplégique, une acidose métabolique et une défaillance multi viscérale avec pancréatite aiguë. Elle a bénéficié d'une aspiration digestive et d'une administration de charbon activé. Une administration de L-carnitine a été mise en place mais celle-ci ne s'est pas renouvelée au moment de la dégradation de l'état général car une dialyse est mise en place et la L-carnitine est filtrée par la dialyse. Une intubation a permis de maintenir une ventilation assistée devant l'état comateux du patient. Le bilan biologique montrait : dosage de l'acide valproïque à 935 mg/L puis 717mg/L puis 593 mg/L et 183 mg/L le lendemain. Nous ne possédons pas de données plus précises sur les causes exactes de la mort et la suite des événements.

- 2) Le deuxième décès concernait un homme de 59 ans pesant 84 kg avec les antécédents médicaux suivants : alcoolisme chronique, AVC et infarctus du myocarde nécessitant un pontage coronarien, cirrhose débutante. La victime n'aurait pas ingéré d'acide valproïque, mais aurait consommé de l'alcool et de la quétiapine. De nombreux symptômes étaient présents au moment de la prise en charge, avec une acidose métabolique, un choc vasoplégique, un état de mal épileptique, une hépatite aiguë, une rhabdomyolyse et un coma. La victime a bénéficié d'un traitement par carnitine malgré l'absence d'intoxication à l'acide valproïque, La victime a ensuite bénéficié d'une hémodialyse, d'une administration d'amines vasoactives, d'une ventilation assistée, et d'administration de penthotal pour traiter le mal d'état épileptique. Pas de détail sur la suite des événements.
- 3) Le troisième décès concernait une femme de 54 ans avec des antécédents d'alcoolisme chronique, de troubles bipolaires, d'HTA et de BPCO. Après une intoxication volontaire avec : amlodipine, Depakote®, venlafaxine, sertraline, valsartan. Les doses étaient inconnues. La patiente a été retrouvée inconsciente dans son garage, présentant une hypothermie et une hypotension sévère. Elle a présenté ensuite une acidose lactique avec défaillance rénale. La

dépakinémie a été dosée à 386 mg/L. Malgré une dialyse continue, la patiente est décédée suite à une hypotension non contrôlée ayant mené à un collapsus.

La liste suivante détaille les cas d'utilisation de la L-carnitine sans intoxication à l'acide valproïque :

- Intoxication à l'amanite phalloïde : Patient âgé de 46 ans présentant de nombreux antécédents médicaux : angor, accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO), diabète de type II, hypertension artérielle (HTA), lymphome bénin, troubles bipolaires. Il aurait consommé au cours d'un repas des amanites phalloïde avec 2 autres personnes. Parmi les trois personnes (2 femmes, 1 homme), une femme est morte et les deux autres ont dû subir des greffes hépatiques. Le patient a eu des séquelles de cette intoxication à l'amanite phalloïde : greffe hépatique. Il fait donc partie des 2 cas présentant des séquelles parmi tous les individus de la base de données mais celles-ci ne sont pas liées au VPA.
- Suspicion d'intoxication au VPA : Intoxication poly médicamenteuse volontaire chez une femme bipolaire de 62 ans impliquant : amisulpride, lamotrigine, Levothyrox®, pantoprazole, quétiapine, cyamémazine. La patiente a ensuite présenté des symptômes évocateurs d'une intoxication au VPA (coma, hyperammoniémie, etc.) menant à l'initiation de traitement par L-carnitine. Cependant, aucune notion d'ingestion de VPA n'a été évoquée et aucun dosage n'est venu confirmer cette hypothèse. La patiente a guéri sans séquelle.
- Suspicion d'intoxication au VPA : Intoxication volontaire au tramadol, à l'alprazolam et à l'alcool chez un patient de 47 ans avec antécédents de troubles bipolaires. Le patient présente un collapsus cardiovasculaire avec convulsions généralisées et une détresse respiratoire. Une hépatite aigue avec insuffisance hépatocellulaire apparaissent ensuite accompagnées d'une insuffisance rénale. Devant cette symptomatologie sévère avec hépatite et la notion de traitement chronique par Dépamide®, un traitement par L-carnitine est instauré. Le patient a guéri sans séquelle.
- Intoxication à l'éthylène glycol : Homme de 23 ans ayant ingéré volontairement de l'éthylène glycol dans un contexte festif. Le patient présente une acidose métabolique

suivi d'un coma et d'une insuffisance rénale aigue. Le cas se complique ensuite avec une poussée hypertensive brutale et une crise convulsive généralisée. Le patient guérit finalement sans séquelle.

- Intoxication au paracétamol chez un nourrisson : le nourrisson aurait ingéré une dose supra thérapeutique de paracétamol suite à une erreur d'administration de la mère. Initialement traité pour un épisode de fièvre avec diarrhées le nourrisson bénéficie d'un bilan biologique qui met en évidence une cytolysé hépatique importante avec élévation des marqueurs inflammatoires. La mère aurait administré une dose supra thérapeutique mais infra toxique à son enfant (98mg/kg/j). Parmi les traitements utilisés, on retrouve la L-carnitine.
- Etiologie inconnue : Dyspnée avec arrêt cardiorespiratoire et acidose métabolique chez une enfant de 1,3 ans. L'étiologie est inconnue mais on suppose que l'acidose est liée à des vomissements répétés. Une supplémentation en L-carnitine, en vitamine du groupe B, en bicarbonate et en insuline est instaurée. De la L-carnitine est prescrit sans justification, celui-ci est aussi présent sur l'ordonnance de sortie (trois flacons de Levocarnyl® pendant 30 jours).

La gravité peut aussi être mise en lien avec les doses d'acide valproïque et les autres substances ingérées. Dans le PSS, la gravité ne considère que les symptômes clinico-biologiques. C'est pour l'évaluation du risque que la dose est prise en compte, tout comme l'âge du patient, ses antécédents etc. Cependant, on peut observer une évolution de la gravité qui va de pair avec les doses ingérées et les contextes de poly intoxication. Le Tableau 5 montre la moyenne, l'écart type et la médiane de ces doses. La Figure 9 présente le lien entre les niveaux de gravité, la dose moyenne ingérée et le taux de poly intoxication. Une poly intoxication correspond à une exposition à plusieurs toxiques différents (au moins deux). On observe dans le Tableau 5 et la Figure 9 que la gravité augmente quand les doses moyennes ingérées et les taux de poly intoxications augmentent. Dans le groupe « Gravité forte » on observe aussi un écart type plus élevé, qui révèle une plus grande disparité des doses, en raison des doses ingérées extrêmes.

Tableau 5 : Doses moyennes, écart type et médiane des doses ingérées en fonction des types de gravité

	Dose moyenne ingérées (grammes)	Ecart type de la moyenne	Médiane des doses
Gravité nulle	10,65	9,58	7,25
Gravité faible	15,97	15,19	14,25
Gravité moyenne	18,45	13,68	15
Gravité forte	25,94	21,04	20

On observe que la gravité augmente quand les doses moyennes ingérées et les taux de poly intoxications augmentent (figure et tableau). Dans le groupe « Gravité forte » on observe aussi un écart type plus élevé, qui révèle une plus grande disparité des doses, en raison des doses ingérées extrêmes.

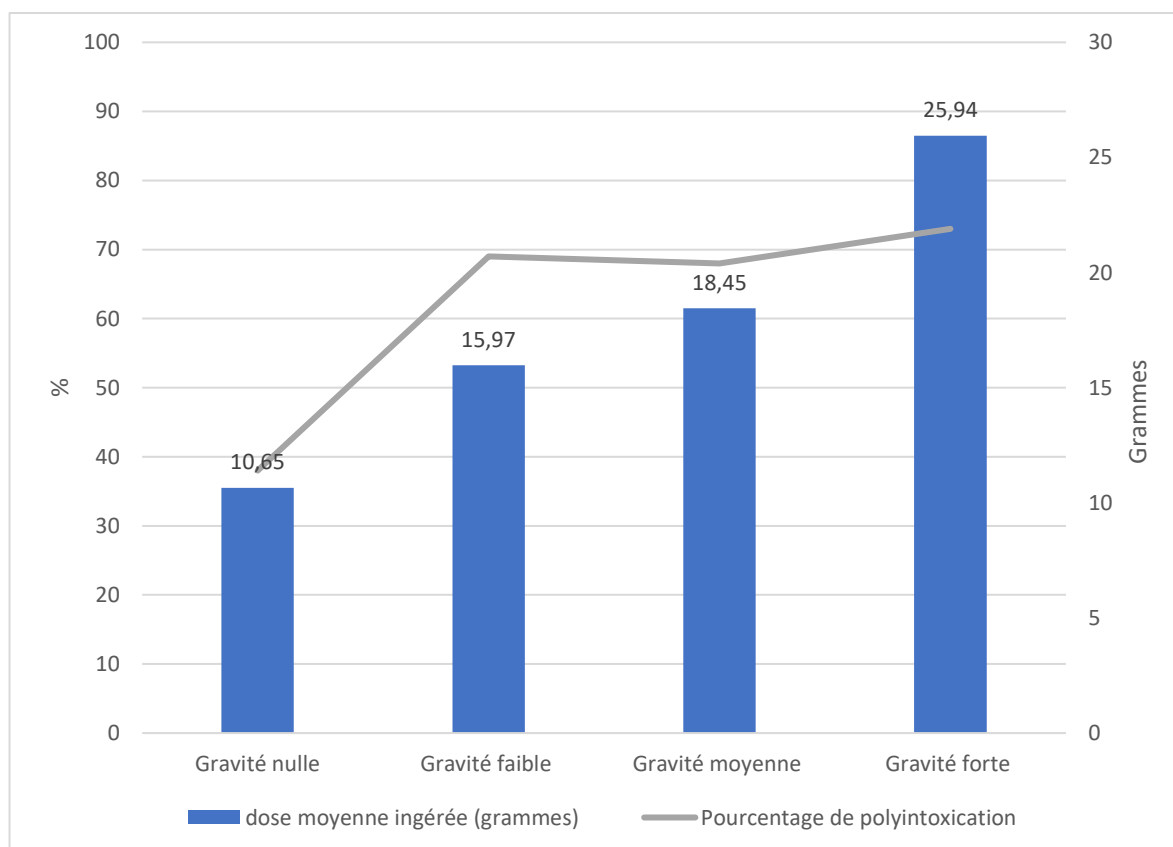


Figure 9 : Doses moyennes ingérées et taux de poly intoxication en fonction de la gravité

Parmi ces 247 cas d'utilisation de la L-carnitine, 166 cas étaient des poly-intoxications (67,2 %).

La totalité de ces poly-intoxications étaient des tentatives de suicide. Le Tableau 6 montre les classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées lors des poly-intoxications sur la période d'observation.

Tableau 6 : Classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées lors des poly intoxication

Poly intoxications, N (%)	166 (67.2)
<i>Benzodiazépines</i>	96 (57.8)
<i>Antipsychotiques</i>	47 (28.3)
<i>Antidépresseurs</i>	40 (24.1)
<i>Alcool</i>	39 (23.4)
<i>Antalgiques</i>	19 (11.4)

Les benzodiazépines représentaient la classe de médicament la plus fréquemment retrouvée dans les polys intoxications. Elles sont présentes dans plus de la moitié des poly intoxications (57,8 %). L'alcool, est présent dans au moins 23,4 % des poly intoxication. Les antipsychotiques et les antidépresseurs, spécialités souvent utilisées pour traiter les troubles bipolaires en synergie avec l'acide valproïque, sont présentes respectivement dans 28,3 % et 24,1 % des cas de poly intoxications. Les antalgiques, 5^{ème} catégorie de toxique la plus retrouvée dans les polys intoxications (11,4 %), regroupe le paracétamol, les antiinflammatoires et les antalgiques opioïdes. On retrouve de nombreux autres produits lors des polys intoxications. En effet, lors d'une intoxication volontaire, l'individu utilise le plus souvent les médicaments et/ou toxiques à disposition. Ces derniers correspondent généralement à son traitement habituel. On retrouve ainsi des antihypertenseurs, des antidiabétiques, des traitements contre la goutte, des immunosuppresseurs, etc.

Le Tableau 7 classe par groupe de gravité les différents symptômes apparus après intoxication :

Tableau 7 : symptômes retrouvés en fonction de la gravité de l'intoxication

Gravité, N (%)	Indétermi nable 2 (0,8)	Nulle 13 (5,3)	Faible 58 (23,5)	Moyenne 59 (23,8)	Forte 115 (46,6)	Total 247 (100,0)
Symptômes, N (%)						
Coma GCS < 7	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	11 (4,5)	87 (35,2)	99 (40,1)
Encéphalopathie	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	4 (4,4)	4 (4,4)	9 (3,6)
Pneumopathie d'inhalation	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	31 (12,6)	33 (13,4)
Choc cardiogénique	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	13 (5,3)	14 (5,7)
Acidose métabolique	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	1 (0,4)	35 (14,2)	38 (15,4)
Arythmie cardiaque	0 (0)	0 (0)	8 (3,2)	13 (5,3)	29 (11,7)	50 (20,2)
Thrombopénie/ Thrombocytose	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	12 (4,9)	13 (5,2)
Hépatite aiguë	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	11 (4,4)	15 (6,1)
Embolie pulmonaire	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Syndrome sérotoninergique	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Pancréatite aiguë	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Convulsions	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4,4)	0 (0)	4 (1,6)
Trouble respiratoires	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	5 (2,0)	17 (6,9)	23 (9,3)
Anémie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2,4)	6 (2,4)
Leucopénie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,2)	3 (1,2)
Hyperleucocytose	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	2 (0,8)
Insuffisance rénale	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	14 (5,7)	15 (6,0)
Hypotension	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	4 (1,6)	24 (9,7)	30 (12,1)
Hypertension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2,0)	5 (2,0)
Hypothermie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	18 (7,3)	19 (7,7)
Hyperthermie	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	6 (2,4)	8 (3,2)

Troubles musculaires (Hypotonie, rigidité, rhabdomyolyse)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)	9 (3,6)	13 (5,2)
Troubles neuro (aphasie)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	2 (0,8)
Globe vésical, Polyurie, oligurie	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	3 (1,2)	5 (2,0)	9 (3,6)
Coma GCS > 7	0 (0)	0 (0)	10 (4,0)	22 (8,9)	12 (4,8)	44 (17,8)
Somnolence	0 (0)	1 (0,4)	34 (13,8)	26 (10,6)	22 (8,9)	83 (33,6)
Agitation	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	6 (2,4)	9 (3,6)	19 (7,7)
Ebriété	0 (0)	0 (0)	6 (2,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	8 (3,2)
Vertiges	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	2 (0,8)
Eruption cutanée, troubles cutanés (décoloration peau)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	2 (0,8)	3 (1,2)
Dyskinésie	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	2 (0,8)	5 (2,0)	7 (2,8)
Troubles digestifs	0 (0)	0 (0)	7 (2,8)	4 (16,2)	12 (4,9)	23 (9,3)
Myosis	0 (0)	0 (0)	3 (1,2)	6 (2,4)	19 (7,7)	28 (11,3)
Mydriase	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)	6 (2,4)	10 (4,0)
Aucun symptômes	0 (0)	12 (4,6)	3 (1,2)	1 (0,4)	2 (0,8)	18 (0,4)

On observe que les symptômes sévères sont beaucoup plus présents dans la catégorie « gravité forte ». Par exemple, 75,6 % des intoxiqués de ce groupe présentaient un coma (GCS < 7), 26,9 % présentaient une pneumopathie d'inhalation, 30 % présentaient une acidose métabolique, 11,3 % présentaient un choc cardiogénique, 9,6 % une hépatite aigüe et 9,6 une thrombopénie. On note aussi quelques symptômes sévères mais non spécifiques dans de rares cas, comme une embolie pulmonaire, une pancréatite aigüe, un syndrome sérotoninergique et quatre cas de convulsions. Lorsque la gravité est nulle ou faible, très peu de symptômes ont été relevés mis à part quelques rares cas ayant présenté une arythmie, une encéphalopathie ou une acidose.

Sur les 247 patients présents dans cette étude, 170 (68,8 %) d'entre eux ont bénéficié d'au moins un dosage d'acide valproïque plasmatique interprétable. 87 (35,2 %) personnes ont été prélevées au moins deux fois. Parmi les prélèvements effectués, 30 des 170 personnes ayant été dosées présentaient des concentrations plasmatiques maximales correspondant aux concentrations thérapeutiques. 49 d'entre eux présentaient des concentrations maximales situées entre 100 et 200 mg/L, 31 entre 200 et 300 mg/L, 16 présentaient des concentrations entre 300 mg/L et 450 mg/L et 44 patients présentaient des concentrations supérieures à 450 mg/L. Parmi ces 44 patients dont les dosages atteignaient des valeurs très élevées, 17 d'entre eux avaient des dosages plasmatiques en VPA > 850 mg/L, avec des valeurs pouvant aller jusqu'à 2800 mg/L. Le Tableau 8 classe les cas en fonctions des dosages retrouvés :

Tableau 8 : Concentrations plasmatiques en VPA retrouvées lors des intoxications (N=170).

Concentrations maximales en VPA après intoxication	Nombre de cas	Pourcentage
40-100 mg/L	30	17,7 %
100-200 mg/L	49	28,8 %
200-300 mg/L	31	18,2 %
300-450 mg/L	16	9,4 %
450-850 mg/L	27	15,9 %
>850 mg/L	17	10,0 %

Concernant les cas dont les concentrations sanguines étaient les plus élevées, nous avons pu effectuer une estimation des doses ingérées avec les données disponibles. 33 doses ont pu être estimées parmi les 44 cas présentant des concentrations > 450 mg/L. 11 doses ont pu être estimées parmi les 17 cas présentant des concentrations >850 mg/L. On constate dans le Tableau 9 que plus les doses ingérées sont importantes, plus les concentrations sanguines sont élevées :

Tableau 9 : Nombre de cas ayant eu un prélèvement d'acide valproïque > 450 mg/L ou > 850 mg/L et doses moyennes ingérées parmi ces cas.

Concentration (en mg/L)	Dose moyenne ingérée ± écart type (grammes)	Nombre de cas : Gravité forte	Nombre de cas : Gravité moyenne	Nombre de cas : Gravité faible	Nombre de cas : Gravité nulle
>450 mg/L	32,88 ± 22,03	31	7	5	1
>850 mg/L	47,8 ± 15,6	17	0	0	0

Concernant les autres types d'anomalies biologiques que l'on peut retrouver après une intoxication au VPA on retrouve l'hyperlactatémie et l'hyperammoniémie. Des dosages en lactates sont disponibles pour 78 cas d'intoxication. Parmi eux, seuls 9 résultats (11.5 %) ne mettaient pas en évidence d'augmentation des taux de lactates sanguins. La valeur maximale mesurée étant de 15,2 mmol/L. Pour rappel, la concentration physiologique en lactate plasmatique chez un individu sain est située entre 1 mmol/L et 1,5 mmol/L. Des dosages d'ammoniac sanguin sont disponibles pour 119 patients. Seuls 14 d'entre eux (11.8 %) ne présentaient pas d'hyperammoniémie, avec une valeur maximale mesurée à 1023 µmol/L. Les valeurs normales d'ammoniémie chez l'homme et la femme sont respectivement : 15-55 µmol/L et 11- 48 µmol/L.

Plus de 45% des patients (112/247) ont été pris en charge dans un service de soins intensifs et/ou en réanimation.

Le Tableau 10 suivant regroupe tous les traitements effectués pour prendre en charge les intoxications par groupe de gravité :

Tableau 10 : traitements administrés par catégories de gravité

Gravité \ Traitements N (%)	Gravité nulle	Gravité faible	Gravité moyenne	Gravité Forte	Total
Charbon activé	6 (2,4)	16 (6,5)	8 (3,2)	31 (12,6)	61 (24,6)
Lavage gastrique	1 (0,4)	3 (1,2)	3 (1,2)	6 (2,4)	13 (5,6)

Irrigation intestinale	1 (0,4)	4 (1,6)	2 (0,8)	13 (5,3)	20 (8,1)
Ventilation assistée	0 (0)	1 (0,4)	9 (3,6)	81 (32,8)	91 (36,8)
Intubation	0 (0)	1 (0,4)	13 (5,3)	32 (12,9)	46 (18,6)
Oxygène	0 (0)	1 (0,4)	8 (3,2)	13 (5,3)	22 (8,9)
Epuration extra rénale	1 (0,4)	3 (1,2)	2 (0,8)	34 (13,8)	40 (16,2)
Antibiotiques	0 (0)	3 (1,2)	2 (0,8)	32 (12,9)	37 (14,9)
Solutés de remplissage vasculaire	0 (0)	9 (3,6)	9 (3,6)	43 (17,4)	61 (24,7)
Amine vasoactive	0 (0)	1 (0,4)	3 (1,2)	37 (14,9)	41 (16,6)
Sédatif	0 (0)	2 (0,8)	5 (2,0)	26 (10,5)	33 (13,4)
Anticoagulant	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	18 (7,3)	20 (8,1)
Flumazénil	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	15 (6,1)	19 (7,7)
Alcalinisation	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	4 (1,6)	5 (2,0)
NAC	0 (0)	0 (0)	6 (2,4)	11 (4,5)	17 (6,9)
Glucose	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	6 (2,4)	7 (2,8)
Insuline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	4 (1,6)
Glucagon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)
Naloxone	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,2)	3 (1,2)
4MP / fomépizole	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)
Atropine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Anticonvulsivant	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (1,6)
Antihypertenseur	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)

Les traitements évacuateurs (charbon activé, lavage gastrique, irrigation intestinale), permettant de diminuer la quantité de toxique absorbé par l'organisme, ont été utilisés dans 38,0 % des cas. 92 cas d'intubation ont été comptés (37.2 %). Les solutés de remplissage vasculaire ont été utilisés dans 24,7 % (N=61) des cas et les amines vasoactives dans 16,6 % des cas (N=41). L'épuration extra rénale a été effectuée dans 13,8 % des cas. Les autres traitements effectués ont permis de traiter des complications non spécifiques ou des complications induites par d'autres toxiques lors des poly intoxications.

Ces données révèlent une prédominance masculine dans le groupe de cas étudiés. La majorité d'entre eux correspond à des tentatives de suicide, même si quelques cas d'accidents sont à relever surtout dans les tranches d'âge les plus jeunes. Les cas les plus graves sont en moyenne ceux qui ont ingéré des doses plus importantes et d'autres molécules en même temps. Les liens entre cette gravité, les symptômes et les traitements administrés seront abordés dans la discussion.

D. Discussion

On constate dans cette étude que le nombre d'hommes ayant bénéficié d'un traitement par L-carnitine est supérieur au nombre de femmes (sex ratio = 1,3). Le taux de suicide observé chez les femmes (86,9%) est légèrement inférieur à celui des hommes (89,3%). Cependant le test du Chi2 réalisé à partir de ces données ne met pas en évidence de différence statistiquement significative. L'hypothèse nulle rejetée, on considère donc que les taux de suicide des deux groupes sont identiques. Cependant D'après un rapport de 2020 de l'observatoire national du suicide, les femmes font en moyenne plus de tentatives de suicide que les hommes, même si ces derniers présentent un taux de décès par suicide plus important (65). De plus, les suicides par prise de médicaments est un mode de suicide plus fréquemment retrouvé chez les femmes (65). De septembre 1998 à octobre 1999 une étude américaine prospective multicentrique a permis l'analyse de 133 cas d'intoxication à l'acide valproïque et dont les concentrations sanguines étaient > à 100 µg/ml. Parmi ces cas, 70 % (N = 93) étaient des femmes et 30 % étaient des hommes (N = 40). Les ratios avaient une valeur significativement différente (p value < 0,05). Une autre étude américaine menée en 2022 concernait 69 cas d'intoxication à l'acide valproïque dont 57,9 % (N = 40) étaient des femmes et 42,1 % étaient des hommes (N = 29 cas) (62). La répartition Homme/femme est donc différentes de ce que l'on peut retrouver dans la littérature sur le sujet. Cependant, nous n'avons pas trouvé de paramètres supplémentaires permettant d'expliquer cette différence.

La tranche d'âge 25-65 ans est de façon logique la plus représentée car elle regroupe plus de monde. Mais cela peut s'expliquer aussi par le fait que l'initiation d'un traitement contre les troubles bipolaires se fait généralement dans cette tranche d'âge (43). En moyenne, les premiers symptômes se manifestent à 15 ans environ. La pose du diagnostic est souvent compliquée chez les adolescents du fait que leurs variations d'humeur sont considérées

comme normales à la puberté. C'est la raison pour laquelle dix années en moyenne s'écoulent avant que cette maladie soit reconnue et qu'un traitement adéquat soit mis en route (66). C'est donc dans cette population que nous avons le plus de chances de retrouver des malades bipolaires traités par VPA et pouvant donc faire l'objet d'une intoxication à ce médicament.

Ce jeu de données met en évidence une faible proportion d'utilisation de L-carnitine pour cause accidentelles en comparaison avec les intoxications volontaires. De plus aucune de ces causes accidentelles n'a entraîné de décès ou des séquelles. Cependant, ces données représentent seulement les cas ayant bénéficié d'une administration de L-carnitine et enregistrés par les CAPTV. D'autres cas d'intoxications involontaires à l'acide valproïque, ou pouvant nécessiter une administration de L-carnitine, ont certainement eu lieu au cours de la période observée. Ces valeurs sont donc à considérer au regard d'une étude rétrospective, ne permettant pas de récolter tous les cas qui auraient pu bénéficier de l'administration de L-carnitine.

Comme l'évoque la littérature, environ 50 % des cas ne présentent que des effets mineurs lors d'une intoxication à l'acide valproïque (51). Dans cette étude, la gravité est forte dans 46.6 % des cas, et certains cas graves n'impliquent pas une dose ingérée extrêmement importante, rappelant que la déviation métabolique induite de la carnitine peut potentiellement apparaître pour de faibles doses. Aussi, rappelons que 67,2 % des cas sont polys intoxiqués, et les substances impliquées dans ces dernières peuvent jouer sur le niveau de gravité. Ces taux sont donc difficilement comparables.

Une des plus importantes études épidémiologiques menées sur le sujet, entre 1998 et 1999 aux Etats Unis, répertorie un total de 335 cas d'intoxication à l'acide valproïque (50). Une majorité des patients intoxiqués par le VPA seul n'ont présenté que des effets mineurs (49%) ou inexistantes (28%) et le taux de mortalité atteignait 2%. Le taux de mortalité des intoxications à l'acide valproïque dans notre étude est de 0,8 %, ce qui est plus faible que le taux théorique retrouvé dans la littérature (50).

Concernant les 3 décès liés à ces intoxications, on relève à chaque fois un nombre important de comorbidités chez ces patients. De plus, la prise en charge a été très tardive pour le cas N°1 (délais de 24 heures) ce qui limite les chances de guérison pour ce genre d'intoxication. Concernant les cas N°2 et 3 les délais de prise en charge ont été potentiellement très long

mais il existe une incertitude importante liée à l'absence de données supplémentaires (délais pouvant aller de quelques heures à 24 heures). La dose extrême ingérée (75 grammes) pour le décès N°1 pourrait aussi expliquer cette évolution tragique. Le cas N°2 n'aurait pas ingéré d'acide valproïque et le cas N°3 aurait ingéré une dose inconnue. Nous ne pouvons donc pas émettre de conclusion quant à la responsabilité de la dose sur l'évolution tragique de ces cas.

On relève que, parmi les cas étudiés, l'administration de L-carnitine est effectuée dès lors qu'il existe un contexte d'intoxication à l'acide valproïque. Certains comptes rendus d'urgence évoquent des conditions pour administrer de la L-carnitine : Insuffisance hépatique, acidose lactique, œdème cérébral etc. mais en pratique, on prescrit aussi la L-carnitine après des intoxications à faible doses et dont la gravité apparente est faible (d'après le PSS score). On observe que dans certains contextes d'intoxication, lorsqu'il n'y a pas de certitude d'une intoxication à l'acide valproïque mais que nous pouvons le suspecter (intoxication poly médicamenteuse impliquant d'autres médicaments antipsychotique, antécédents de bipolarité, tableau clinique ressemblant à celui d'une intoxication à l'acide valproïque) on peut indiquer la carnitine (2 cas). D'autres cas d'intoxication n'impliquant pas l'acide valproïque, mais une autre substance hépatotoxique ou pouvant induire une acidose métabolique (amanite phalloïde, paracétamol, éthylène glycol), ont bénéficié d'une administration de L-carnitine. Aucune explication ne figurant sur les comptes rendus d'urgence ne permet de justifier l'utilisation de la L-carnitine dans ces cas précis. Les cas de faible gravité ainsi que les cas d'utilisation pour des intoxications à d'autres substances montrent que malgré un manque de donnée sur son efficacité, le rapport bénéfice risque de la L-carnitine est jugé suffisant pour l'utiliser de la sorte.

On retrouve dans ces cas les mêmes familles de médicaments qui sont présents lors des poly intoxications que dans la littérature. Les psychotropes (qui regroupent les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antipsychotiques) et les antalgiques sont les familles les plus représentées (12). Dans cette étude, les médicaments de la classe des antipsychotiques sont probablement sur représentés car 85,4 % de ces individus étaient traités pour des troubles bipolaires.

Etant donné le nombre important de poly intoxications, certains symptômes peuvent être associée à une d'autre substances plutôt qu'à l'acide valproïque. Cependant, les effets secondaires les plus courants lors d'une intoxication à l'acide valproïque et que l'on retrouve dans la littérature, sont aussi très représentés dans notre analyse de donnée : coma, dépression respiratoire, acidose métabolique, hypotension, hépatite etc. (50). On constate que ces symptômes sont beaucoup plus présents chez les cas dont la gravité est forte.

Pour l'épilepsie comme les troubles bipolaires la concentration thérapeutique en acide valproïque se situe entre 40mg/L et 100mg/L. D'après la littérature, à partir de 450 mg/L de VPA plasmatique, la gravité est généralement moyenne ou forte (50). Dans notre étude, 86 % des cas ayant une valeur en VPA plasmatique > 450 mg/L présentaient en effet une gravité moyenne ou forte (voir figure 36). 17 cas avaient une valeur de VPA plasmatique > 850mg/L. Au-delà de ce seuil, on retrouve fréquemment des acidoses métaboliques, un coma profond et un thrombopénie (50). Dans notre étude 9 de ces 17 cas (53%) présentaient une acidose métabolique, 7 d'entre eux présentaient une thrombopénie (41%), et tous présentaient un coma profond (100%). 11 doses d'ingestion d'acide valproïque ont pu être estimées et la moyenne \pm écart type de ces doses était de $47,8 \pm 15,6$ grammes. Ces données sont donc en accord avec ce qui était déjà présent dans la littérature en ce qui concerne les symptômes et les seuils d'apparitions de certains symptômes en fonction de la dose ingérée. Parmi tous les patients ayant été prélevés pour un dosage de VPA, seuls 87 d'entre eux ont été prélevés plusieurs fois. Le fait de faire plusieurs prélèvements permet de voir l'évolution des concentrations de VPA dans le temps et de fournir des informations concernant une éventuelle diminution des concentrations en présence ou non de l'antidote. Cette évolution n'est pas interprétable avec ces données car il manque les horaires précises de chaque acte. Nous ne pouvons donc pas savoir si les concentrations en VPA de certains individus ont diminuées grâce aux traitements administrés et/ou à l'antidote ou si cette évolution est indépendante de toute intervention.

Concernant les dosages en lactates et en ammoniac, si on observe une augmentation des taux dans la majorité des 2 cas (88,5 % et 8,8 %), le nombre trop faible de dosages multiples et l'absence de chronologie, ne nous permet pas d'observer ou d'interpréter une évolution en lien avec la prise en charge et l'antidote.

On constate que les techniques visant à limiter l'absorption digestive du toxique sont fréquemment utilisées en pratique. Les délais de prise en charge n'étant pas précisément indiqués, nous ne pouvons pas savoir si les techniques d'évacuation s'effectuent dans les délais recommandés par la littérature (1 heure). L'EER est aussi souvent utilisée, notamment dans les cas à gravité forte. Comme vu précédemment, l'EER est réservée à des intoxications sévères, en l'absence d'améliorations, avec acidoses métaboliques persistantes et/ou concentration plasmatiques ≥ 1000 mg/l. Mais en pratique, l'usage de l'EER dépend aussi de la décision du médecin, de la disponibilité d'un appareil et d'autres facteurs propres à la structure de prise en charge (11). Les techniques de ventilations assistées, d'intubation et l'oxygénothérapie sont aussi d'usage fréquent du fait d'un nombre important de patients comateux. Le coma étant à l'origine d'une insuffisance respiratoire avec risque de pneumopathies d'inhalation. L'antibiothérapie est d'usage courant lors d'une pneumopathie d'inhalation pour limiter les risques d'infections respiratoires. Les solutés de remplissages et amines vasoactives sont aussi liées au coma qui peut induire une baisse importante de la pression artérielle et conduire à un état de choc (11). Enfin on constate aussi quelques utilisations d'antidotes non spécifiques (Anticoagulants, sédatifs, glucose, insuline, glucagon etc.) et d'antidotes liés à des intoxications à d'autres molécules (NAC, naloxone, fomépizole, flumazénil etc.). La prise en charge lors d'une intoxication impliquant l'acide valproïque est donc générale et implique de nombreuses pratiques et traitements différents, même hors contexte d'utilisation de la L-carnitine. On peut donc se questionner sur l'intérêt de la L-carnitine quand on regarde les nombreux traitements dont peuvent bénéficier les cas d'intoxication à l'acide valproïque et les faibles preuves de son efficacité.

Le nombre important de données rapportées par les CAP au cours de cette étude permet de réaliser des observations et d'émettre des hypothèses sur un sujet dont la littérature est peu fournie. Cependant, le caractère rétrospectif et certains paramètres manquants ne permettent pas de réaliser une analyse plus complète.

- Points forts de l'étude

Un des points fort de cette étude est le fait que celle-ci ait été menée à l'échelle nationale. Cela a non seulement permis le recueil d'un nombre important de données pour une molécule

dont on a initialement peu d'information, mais aussi de refléter l'usage de la L-carnitine dans tout le pays. Plus précisément, cela nous permet d'observer le contexte dans lequel la L-carnitine est indiquée : les intoxications au VPA mais aussi à d'autres substances. L'analyse de ces cas nous a aussi permis de mieux caractériser les intoxications au VPA : des symptômes et anomalies biologiques provoquées jusqu'aux traitements administrés en passant par les contextes d'intoxication. Ces analyses sont cohérentes avec les données de la littérature sur le sujet.

- Limites de l'étude

Nous pouvons relever certaines limites à cette étude. Premièrement, l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de comparer des groupes de patients traités ou non par la L-carnitine. Sans cela, il est difficile de tirer des conclusions par rapport à l'efficacité de cet antidote. Certes le taux de mortalité est faible (0,8%) et les effets secondaires liés à l'administration de L-carnitine sont très limités, mais cela ne suffit pas à démontrer de façon statistiquement significative un bénéfice de la L-carnitine. De plus, les données recueillies n'incluent pas toujours les délais et les horaires d'administration de la L-carnitine et des autres antidotes par rapport à l'intoxication et par rapport aux dosages en acide valproïque sanguins. Nous ne pouvons donc pas déterminer de seuil ou de durée à partir de laquelle l'administration de l'antidote est la plus efficace. Nous ne pouvons pas non plus interpréter les variations des taux de VPA sanguins car nous ne savons pas s'ils sont liés à la L-carnitine, à la dialyse ou à d'autres antidotes et traitements. Les durées de prise en charge et d'hospitalisation ne sont pas non plus renseignées, il aurait pu être intéressant de calculer une durée moyenne d'hospitalisation pour chaque type de gravité pour donner des bases à de prochaines études. Aucun dosage en carnitine endogène n'a non plus été effectué, aucune interprétation concernant l'impact du VPA sur les taux de carnitine ne sont donc possibles. Les comptes rendus d'urgence étant parfois incomplets, cela peut rajouter un biais d'information. Tous les cas ne possédaient d'ailleurs pas de résultats interprétables pour les dosages biologiques ou bien ceux-ci n'étaient tout simplement pas présents sur les comptes rendus.

Concernant la pertinence de l'utilisation de la L-carnitine, étant donné l'absence de preuve réelle d'efficacité, nous pouvons donc nous demander si celle-ci est justifiée. Pour l'heure, il s'agit du seul « antidote » indiqué dans ces prises en charge. Les études sur le métabolisme

de la carnitine, sur la guérison de cas isolés, et la très bonne tolérance de la molécule, justifient aujourd'hui son usage. Si l'étude de ces cas ne permet pas d'apporter de preuves supplémentaires sur l'efficacité de cet antidote, elle permet néanmoins, de montrer comment celle-ci est utilisée.

CONCLUSION

Si certaines substances thérapeutiques ne font aujourd'hui plus débat quant à leur efficacité, utilité, ou même leurs risques, d'autres méritent encore d'être étudiées. En ce qui concerne la L-carnitine, des données manquent. Le trop faible nombre d'intoxications au VPA et la difficulté à réaliser des études contrôlées randomisées pour étudier des situations d'intoxication, font d'elle une molécule qu'on utilise sans trop sans véritable preuve d'efficacité. L'analyse des cas d'utilisation de la L-carnitine de 2015 à 2021 ne permet pas de tirer des conclusions concernant son efficacité. Cependant, elle nous permet d'ouvrir de nouvelles pistes et d'établir un cadre pour les prochaines études sur le sujet. La réalisation d'une étude contrôlée randomisée restera difficile d'un point de vue éthique : il faudrait créer un groupe contrôle auquel on n'administrerait pas la L-carnitine alors que celle-ci est peut-être efficace pour diminuer la gravité. Des dossiers plus complets pourraient être construits pour les futures études prospectives. Il faudrait notamment faire figurer les délais et horaires de chaque acte et de chaque événement de l'intoxication. Cela permettrait non seulement d'ajouter des notions sur les molécules toxiques elles-mêmes, comme les délais d'apparition des symptômes, mais aussi sur l'effet des traitements sur la durée des symptômes ou sur la durée de la prise en charge globale. Mais les personnes prenant en charge en urgence les victimes d'intoxication n'ayant pas toujours le temps de remplir toutes les informations détaillées d'un dossier, il faudrait des ressources ou du personnel supplémentaire pour réaliser ces missions. Avec des dossiers complets, les CAP, dotés de leurs importantes bases de données, pourraient alors réaliser des études puissantes et permettant de renforcer la légitimité de l'utilisation de la L-carnitine.

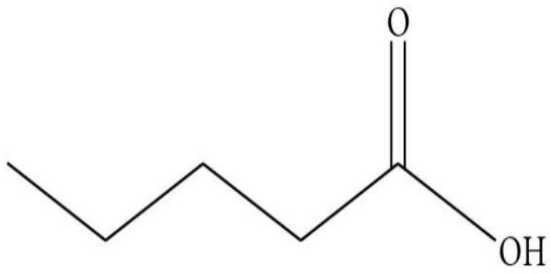
Annexes

	Gélatines	Amidons ou Hydroxy Ethyl Amidons	Albumine 4 % ou 20 %
Composition	Plasmion® Gélatine = 30g/l Na = 150 mmol/l Cl = 100 mmol/l K = 5 mmol/l Mg = 1,5 mmol/l Lactate = 30 mmol/l Osmolarité = 295 mosm/l Gélofusine® Gélatine = 40 g/l Na = 154 mmol/l Cl = 125 mmol/l	HEA 130 = 60g/l Na = 154 mmol/l Cl = 154 mmol/l Osmolarité théorique = 308 mosm/l Voluven®, Plasmohes®,....	Solvant est NaCl Na = 150 mmol/l Albumine 40 ou 100 g/l Osmolarité 4 % = %250 mosm/l Osmolarité 20 % = 350 mosm/l
Pouvoir d'expansion	Expansion = 80 % Efficacité = 3 à 5 h	Expansion ≥ 100 à 120 % Efficacité = 4-8 h (Elohes® : 12-18 h)	Expansion = 70 % Durée d'efficacité = 6 à 10 h Expansion = 400 % Durée d'efficacité = 6 à 10 h
Indications	Hypovolémie Σd hémorragique Choc septique	Hypovolémie Σd hémorragique	Hypovolémie Hypoprotidémie majeure
Contre-indication	Allergie	– Allergie – Insuffisance hépatique – Insuffisance rénale – Cl chez la femme enceinte – Troubles de l'hémostase Δ Surveillance de l'hémostase Δ NB : ne pas dépasser 33 ml/kg/24 h	Allergie

Annexe 1 : médicaments pour remplissage vasculaire : les colloïdes

	SSI 0,9 %	Ringer Lactate
Na ⁺ (mmol/l)	154	130
K ⁺ (mmol/l)		4,0
Ca ₂ ⁺ (mmol/l)		1,4
Cl-(mmol/l)	154	108
Lactate (mmol/l)		28
Osmolarité (mmol/l)	308	253-

Annexe 2 : Médicaments pour remplissage vasculaire : les cristalloïdes



Annexe 3 : formule chimique semi développée de l'acide valérique



Annexe 4 : Valeriana officinalis. Photo de Y.Martin

Systèmes	Fréquences moyennes à élevées ($\geq 1/1000$)	de Fréquences basses ($\leq 1/1000$)	Fréquences très basses ou inconnues

Système nerveux	Fréquents : Céphalées, sédation, troubles de la mémoire, troubles extrapyramidaux, tremblements, convulsions. Peu fréquent : Ataxie, encéphalopathie, paresthésie, coma	Hyperactivité psychomotrice	Atrophie cérébrale, troubles neurologiques
Psychiatrie	Agitation, agressivité, confusion mentale, hallucinations, léthargie, stupeur, troubles de l'attention	Anomalie du comportement, difficultés d'apprentissage, troubles cognitifs	Démence, troubles psychiatriques
Dermatologie	Réactions cutanées, troubles pileux, onychopathie, alopecie	Erythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson	Acné, modification couleur, pousse et texture des cheveux,
Hématologie	Anémie, hémorragie, thrombopénie, pancytopenie	Agranulocytose, Anémie macrocytaire, Aplasie érythrocytaire, Aplasie médullaire, Syndrome myélodysplasique, Trouble de la coagulation	
ORL, stomatologie	Sensation de vertige, Stomatite, Surdité, Trouble gingival		Hyperplasie gingivale

Système musculosquelettique	Peu fréquent : fracture, ostéopénie, ostéoporose	Rhabdomyolyse	
Système digestif	Peu fréquent : Diarrhée, Douleur épigastrique, vomissement, pancréatite, Nausée (Très fréquent)		
Anomalie des examens de laboratoire	Hyponatrémie (Fréquent) Leucopénie (Peu fréquent)	Facteurs de la coagulation (diminution) (Rare) Hyperammoniémie (Rare) Macrocytose (Rare)	INR (augmentation) Temps de céphaline activée (allongement) Temps de prothrombine augmenté
Divers	Hypothermie (Peu fréquent) Oedème périphérique (Peu fréquent)		
Système cardiovasculaire	Vascularite cutanée (Peu fréquent)		Vascularite leucocytoclasique
Ophthalmologie	Nystagmus (Fréquent)	Diplopie (Rare)	
Nutrition métabolisme	Prise de poids	Carence en vitamine B8 (Rare) Déficit en biotinidase (Rare) Obésité (Rare)	

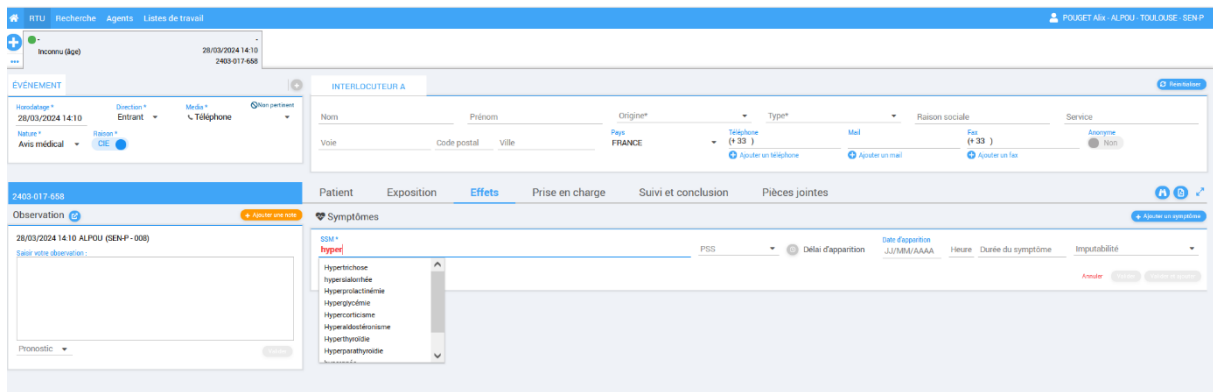
Néonatalogie			Malformation congénitale Trouble neuro-développemental
Immuno-allergique	Angioœdème (peu fréquent)	Hypersensibilité médicamenteuse (Rare) Lupus érythémateux disséminé (Rare) Syndrome DRESS (Rare)	
Hépatologie	Peu fréquent : Hépatopathie		Hépatopathies sévères
Endocrinologie	Hyperandrogénie (Peu fréquent) Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (Peu fréquent)	Hypothyroïdie (Rare) Infertilité masculine (Rare)	Hirsutisme Virilisation
Gynéco-obstétrique	Aménorrhée (Peu fréquent) Irrégularité menstruelle (Fréquent)	Ovaire polykystique (Rare)	
Uro-néphrologie	Incontinence urinaire (Fréquent) Insuffisance rénale (Peu fréquent)	Enurésie (Rare) Néphropathie tubulo-interstitielle (Rare) Spermatogenèse anormale (Rare) Syndrome de Fanconi (Rare)	

<p>Système respiratoire</p>	<p>Epanchement pleural (Peu fréquent)</p>		
-----------------------------	-----------------------------------------------	--	--

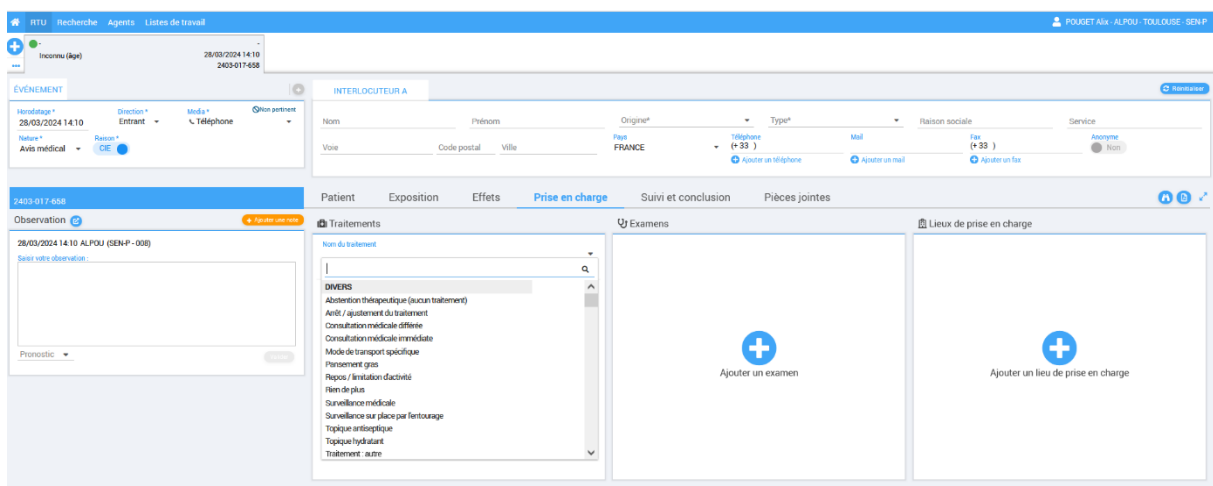
Annexe 5 : effets secondaires du VPA

Annexe 6 : Onglet « patient » d'un cas du logiciel SICAP

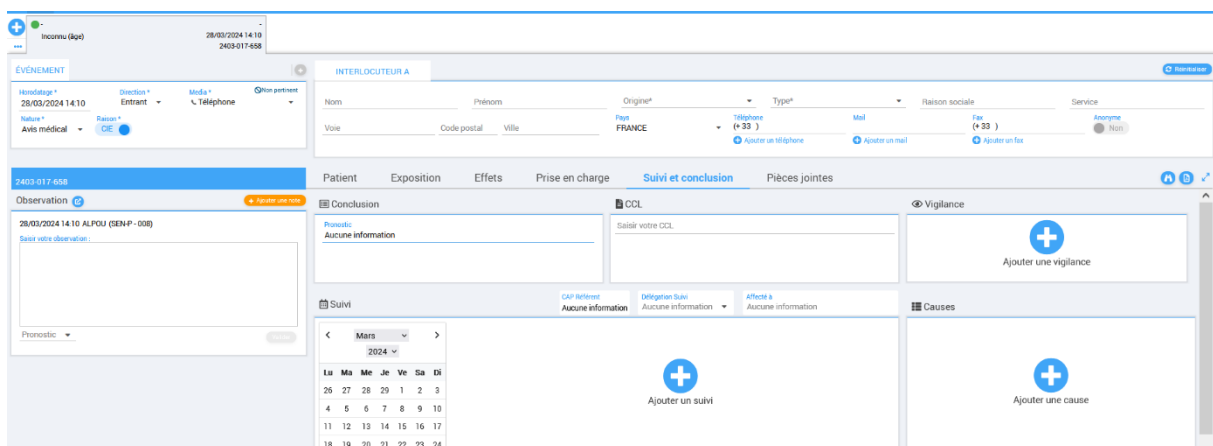
Annexe 7 : Onglet « exposition » d'un cas du logiciel SICAP



Annexe 8 : Onglet « Effets » d'un cas du logiciel SICAP



Annexe 9 : Onglet « prise en charge » d'un cas du logiciel SICAP



Annexe 10 : Onglet « suivi et conclusion » d'un cas du logiciel SICAP

Références

1. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation*. 1 déc 2005;14(8):721-6.
2. Delolme F, Vianey-Saban C, Guffon N, Favre-Bonvin J, Guibaud P, Becchi M, et al. Étude des acylcarnitines plasmatiques par spectrométrie de masse en tandem. Application au diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 1997;4(9):819-26.
3. Décret n° 2014-128 du 14 février 2014 relatif à la toxicovigilance. 2014-128 févr 14, 2014.
4. Fabresse N, Alvarez JC. Épidémiologie des intoxications aiguës. *Toxicol Anal Clin*. 1 déc 2020;32(4):291-300.
5. Antoine Villa ; Amandine Cochet. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Rev Prat*. 2008;58(2).
6. VIDAL [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Ventes de médicaments en France : l'ANSM publie son rapport annuel d'analyse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13853-ventes-de-medicaments-en-france-l-an-sm-publie-son-rapport-annuel-d-analyse.html>
7. Mégarbane B, Baud F. Principales intoxications aiguës. *Rev Prat*. 2006;56.
8. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):332-42.
9. Hantson P, Jaeger A. Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation*. oct 2006;15(5):374-82.
10. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(1):1-26.
11. Lapostolle F, Lenoir G, Adnet F, Lapandry C. Traitements d'urgence en toxicologie Quels consensus pour quelles intoxications ?
12. Sous-section 4 : Centres antipoison. (Articles D6141-37 à R6141-52) - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196722/#LEGISCTA000006196722
13. Rabechault F, Bart F. Le remplissage vasculaire.
14. Jezequel J, Gauthier N, Alluin A, Desmaretz JL, Guenault N, Desaintfusien É, et al. Intoxication grave à l'acide valproïque : place du traitement antidotique et de l'épuration extracorporelle. *Réanimation*. 1 oct 2010;19(6):587-92.
15. Hantson P, Bédry R. Les antidotes. *Réanimation*. 1 oct 2006;15(5):383-9.
16. Décret n° 2016-1744 du 15 décembre 2016 relatif au transfert de la toxicovigilance à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2016-1744 déc 15, 2016.

17. Livre III : Protection de la santé et environnement (Articles R1310-1 à R1343-2) - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006145469/2014-02-17/#LEGISCTA000006145469
18. Article R1340-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033627013
19. La toxicovigilance : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ? - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%2056>
20. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 mai 2006;142C(2):77-85.
21. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* oct 2016;1863(10):2422-35.
22. H EK, M L, A ME, A E, S EEK, A B. Acute Respiratory Failure Revealing Carnitine Deficiency: A Case Report. *Sch J Med Case Rep.* 12 mai 2021;9(10):981-4.
23. Fritz I. The effect of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand.* 12 oct 1955;34(4):367-85.
24. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J.* 1 févr 2002;361(Pt 3):417-29.
25. Takashima H, Maruyama T, Abe M. Significance of Levocarnitine Treatment in Dialysis Patients. *Nutrients.* avr 2021;13(4):1219.
26. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2003;41(4 Suppl 4):S4-12.
27. Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, Kayo T, Wada Y, Nezu J, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet.* nov 1999;8(12):2247-54.
28. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2004;1033:42-51.
29. Cederbaum SD, Koo-McCoy S, Tein I, Hsu BYL, Ganguly A, Vilain E, et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* nov 2002;77(3):195-201.
30. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online.* 8 juin 2009;63:266-77.
31. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inheret Metab Dis.* juin 1999;22(4):488-502.

32. Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics*. mars 2003;111(3):477-82.
33. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab*. 16 avr 2010;7:30.
34. Hu C, Lancaster CS, Zuo Z, Hu S, Chen Z, Rubnitz JE, et al. Inhibition of OCTN2-mediated transport of carnitine by etoposide. *Mol Cancer Ther*. avr 2012;11(4):921-9.
35. Hirano T, Yasuda S, Osaka Y, Kobayashi M, Itagaki S, Iseki K. Mechanism of the inhibitory effect of zwitterionic drugs (levofloxacin and grepafloxacin) on carnitine transporter (OCTN2) in Caco-2 cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. 1 nov 2006;1758(11):1743-50.
36. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *BioMed Res Int*. 29 juill 2010;2010:e479364.
37. Le Jeune K. Une histoire de l'épilepsie aux XIX^e et XX^e siècles : définition et développement d'une pathologie entre neurologie et psychiatrie [Internet] [These de doctorat]. Nantes; 2014 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2014NANT2041>
38. Résumé des caractéristiques du produit - VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400 mg/4 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67468312&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
39. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. avr 2013;23(4):236-41.
40. Syndromes épileptiques et troubles psychotiques. *Epilepsies*. 24 juin 2002;14(2):149-0.
41. Zifkin BG, Avanzini G. Clinical neurophysiology with special reference to the electroencephalogram. *Epilepsia*. mars 2009;50 Suppl 3:30-8.
42. Troubles mentaux [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
43. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 déc 2009;167(10):793-5.
44. López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 23 juill 2018;19(7):2143.
45. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234404.htm>
46. Barone M. Valproate et grossesse: connaissances et pratiques en pharmacie d'officine. 2017;
47. Jorgensen EM. GABA. *WormBook Online Rev C Elegans Biol*. 31 août 2005;1-13.

48. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2014;121(8):799-817.
49. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 7 août 2023]. Rapport d'étude « Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM ». Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-d-etude-exposition-a-l-acide-valproique-et-ses-derives-au-cours-de-la>
50. 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.
51. Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation*. 1 juill 2004;13(5):324-33.
52. Coulter DL. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity. *Lancet Lond Engl*. 24 mars 1984;1(8378):689.
53. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology*. févr 1996;46(2):465-9.
54. Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, Trevisan D, Torri W. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(3):346-52.
55. Hug G, McGraw CA, Bates SR, Landrigan EA. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *J Pediatr*. nov 1991;119(5):799-802.
56. Opala G, Winter S, Vance C, Vance H, Hutchison HT, Linn LS. The effect of valproic acid on plasma carnitine levels. *Am J Dis Child* 1960. sept 1991;145(9):999-1001.
57. Murphy JV, Marquardt KM, Shug AL. Valproic acid associated abnormalities of carnitine metabolism. *Lancet Lond Engl*. 6 avr 1985;1(8432):820-1.
58. Yokoyama S, Sugawara N, Maruo K, Yasui-Furukori N, Shimoda K. Blood Levels of Ammonia and Carnitine in Patients Treated with Valproic Acid: A Meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 31 août 2022;20(3):536-47.
59. De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia*. nov 1998;39(11):1216-25.
60. Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 22 mai 2001;56(10):1405-9.
61. Freeman JM, Vining EP, Cost S, Singhi P. Does carnitine administration improve the symptoms attributed to anticonvulsant medications?: a double-blinded, crossover study. *Pediatrics*. juin 1994;93(6 Pt 1):893-5.

62. Nguyen P, Chevillard L, Gouda AS, Gourlain H, Labat L, Malissin I, et al. L-carnitine does not improve valproic acid poisoning management: a cohort study with toxicokinetics and concentration/effect relationships. *Ann Intensive Care*. 29 janv 2022;12(1):7.
63. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(3):205-13.
64. Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
65. Observatoire national du suicide | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/observatoire-national-du-suicide>
66. Hättenschwiler J, Höck P, Hatzinger M, Seifritz E, Modestin J. Troubles bipolaires: traitement. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 21 oct 2009 [cité 21 août 2023];9(43). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2009.06969>

RESUME

Les antidotes sont des molécules qui, associées aux traitements symptomatiques et aux traitements épurateurs permettant de diminuer la morbidité/mortalité lors de certaines intoxications. Ils agissent en modifiant la biodisponibilité du toxique ou en modifiant la liaison toxique/récepteur. Ceux-ci peuvent faire l'objet d'une expertise toxicologique avant administration. Cette expertise est réalisée par les professionnels des centres antipoison. Parmi ces antidotes, l'un d'entre eux : la L-carnitine, utilisé dans le traitement des intoxications à l'acide valproïque, ne bénéficie pas de preuves cliniques significatives permettant de démontrer son efficacité. La bonne tolérance de la molécule, les connaissances sur son métabolisme ainsi que l'évaluation de rapport de cas isolés, justifient aujourd'hui que le rapport bénéfice risque soit en faveur de son utilisation empirique. L'objectif de ce travail est d'établir l'état des lieux de l'utilisation de la L-carnitine en France à partir des données des centres antipoison 01/01/2015 au 31/12/2021. Au total, 247 cas ont été retrouvés. 89.9 % des expositions étaient volontaires et la gravité était forte dans 46.6 % des cas. Le taux de mortalité était de 1.2 %, 0.8 % des cas ont présenté des séquelles et 81 % ont guéris sans séquelles, l'évolution des cas restant (17 %) était inconnue. Les doses et substances ingérées, les symptômes apparus, les analyses biologiques et les autres traitements administrés ont également été décrits. A notre connaissance, il s'agit de la plus importante compilation de cas d'utilisation de la L-carnitine comme antidote à l'échelle nationale et pour une période aussi étendue.

ABSTRACT

Antidotes are molecules which, combined with symptomatic and purifying treatments, can reduce morbidity/mortality in certain cases of intoxication. They act by modifying the bioavailability of the toxicant or by altering the toxicant/receptor bond. They may be subject to toxicological expertise prior to administration. This assessment is carried out by Poison Control Center professionals. One of these antidotes, L-carnitine, used in the treatment of valproic acid poisoning, does not benefit from significant clinical evidence to demonstrate its efficacy. However, the molecule's good tolerability, our knowledge of its metabolism and the evaluation of isolated case reports now justify the benefit-risk ratio in favor of its empirical use. The aim of this work is to establish the current status of L-carnitine use in France based on data from poison control centers 01/01/2015 to 31/12/2021. A total of 247 cases were found. 89.9% of exposures were voluntary, and the severity was high in 46.6% of cases. The mortality rate was 1.2%, 0.8% of cases had sequelae, 81% recovered without sequelae, and the outcome of the remaining cases (17%) was unknown. The doses and substances ingested, symptoms, biological tests and other treatments administered were also described. To our knowledge, this is the largest compilation of cases of L-carnitine use as an antidote on a national scale and for such an extended period.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Intoxication, Centre antipoison, antidote, L-carnitine, acide valproïque, toxicologie, étude rétrospective

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Université Toulouse III – Paul Sabatier Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Santé 35,
Chemin des Maraichers 31400 TOULOUSE**

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Pouget Alix-Marie