

Syndrome confusionnel chez un patient épileptique traité par du valproate et de la carbamazépine : Pensez à l'encéphalopathie hyperammonémique

Delirium in epileptic patient treated by co-administration of valproate and carbamazepine: Think about hyperammonemic encephalopathy!

Ouédraogo PV¹, Bagbila WPAH², Dravé A³, Millogo A¹

1. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso
2. Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso
3. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya, Burkina Faso

Auteur correspondant : Dr OUEDRAOGO Pingdewendé Victor

Résumé

Introduction : L'encéphalopathie hyperammonémique induite par les traitements antiépileptiques est une complication rare. Le valproate est le plus souvent incriminé. Son association avec d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques peut aggraver ce trouble métabolique.

Observation : Il s'agit d'un patient de 20 ans, épileptique connu depuis 8 ans et sous acide valproïque associé à de la carbamazépine avec amendement des crises. Il a été revu 19 mois plus tard pour un syndrome confusionnel, des douleurs abdominales et des vomissements évoluant depuis un mois. L'ammonémie était élevée à 203 $\mu\text{mol/l}$. Le reste du bilan paraclinique était sans particularité. Le patient a bénéficié d'une hydratation parentérale, d'un arrêt du valproate et de la carbamazépine, du lactulose avec une normalisation de l'état mental au bout de deux semaines.

Conclusion : L'ammonémie doit être toujours dosée devant des troubles de la conscience et du comportement survenant chez un patient traité avec du valproate seul ou surtout en association avec d'autres antiépileptiques.

Mots clés : Acide valproïque - Carbamazépine - Hyperammonémie - Encéphalopathie.

Summary

Introduction : Hyperammonemic encephalopathy induced by antiepileptic treatments is a rare complication. Valproate is most often incriminated in the literature in the occurrence of hyperammonemia. However, the combination with other antiepileptic drugs especially enzymatic inducers can aggravate this metabolic disorder.

Case report : It is a 20-year-old man with 8-years history of epilepsy treated by valproic acid associated with carbamazepine with amendment of seizures. He was seen 19 months later for a delirium, abdominal pain and vomiting evolving for one month. Ammonemia was elevated to 203 $\mu\text{mol/l}$. Blood assessment including liver enzyme test was normal. The patient benefited from parental hydration, valproate and carbamazepine discontinuation and lactulosis with normalization of the mental state after two weeks.

Conclusion : The serum ammonium level should always be measured through disturbances of consciousness and behaviour occurring in a patient treated with valproate alone or especially in association with other antiepileptics.

Keywords : Valproic acid - Carbamazepine - Hyperammonemia - Encephalopathy.

Introduction

L'encéphalopathie hyperammonémique (EH) est généralement un signe d'insuffisance hépatocellulaire survenant en cas de cirrhose décompensée [1]. Cependant, l'hyperammonémie étant un trouble métabolique induit par un excès d'ammoniac plasmatique, peut survenir sur une fonction hépatique normale. L'acide valproïque (VPA) est un médicament fréquemment prescrit en neurologie, soit en monothérapie, soit en association dans le traitement des épilepsies généralisées ou focales. Les effets secondaires classiques du VPA sont la perte de cheveux, la prise de poids, l'anorexie, l'hépatotoxicité, la thrombopénie et la tératogénicité. L'hyperammonémie est une complication fréquente du traitement par l'acide valproïque survenant chez plus de 50% des patients [2]. Dans la plupart des cas, elle est asymptomatique, mais une encéphalopathie hyperammonémique peut survenir dans quelques cas [3], imposant l'arrêt définitif du traitement. Nous rapportons l'observation d'un patient qui a présenté une encéphalopathie hyperammonémique qui s'est manifestée par un syndrome confusionnel et qui a été confirmée par le dosage de l'ammonémie.

Observation

Il s'agit d'un patient de 20 ans sans antécédent pathologique particulier, suivi pour une épilepsie évoluant depuis 8 ans. Plusieurs traitements ont été administrés sans succès. Il a alors consulté en neurologie il y a 19 mois. Un électroencéphalogramme a été réalisé et était en faveur d'une épilepsie focale. Le patient a été traité par de l'acide valproïque (comprimé) 500 mg 2 fois par jour associé à de la carbamazépine (comprimé) 200mg 2 fois par jour avec amendement des crises. Le patient a été revu le 19 janvier 2021 pour une symptomatologie fluctuante faite de troubles du comportement, de maladresse, de troubles de la mémoire et de l'élocution et de douleurs abdominales évoluant depuis un mois. Plusieurs consultations ont été effectuées sans succès avant que le malade ne soit transféré en consultation de neurologie. L'examen clinique avait trouvé un patient confus, léthargique mais répondant aux questions avec une certaine lenteur. L'état général était bon avec des constantes hémodynamiques stables. L'examen neurologique ainsi que des autres appareils et systèmes était normal en dehors des douleurs abdominales. Le bilan biologique incluant la numération formule sanguine,

l'ionogramme sanguin, la glycémie à jeun, le bilan rénal et hépatique (ASAT : 34 UI/L ; ALAT : 24,7 UI/L ; GGT : 51 UI/L ; PAL : 82 UI/L) était normal ; l'échographie abdominale était sans particularité. L'ammonémie était élevée à 203 $\mu\text{mol/l}$ (norme = 11–51 $\mu\text{mol/l}$). Le diagnostic d'encéphalopathie hyperammonémique a donc été retenu. Le patient avait bénéficié d'une hydratation parentérale, d'un arrêt du valproate et de la carbamazépine (remplacés par de la lamotrigine en titration de 25 mg à 100 mg/jour) et du lactulose (sachet) 20 grammes 3 fois par jour. L'évolution a été marquée par le retour de l'état mental à la normale au bout de deux semaines.

Discussion

Cette observation nous rappelle que les traitements antiépileptiques peuvent induire une encéphalopathie hyperammonémique réversible. Notre patient était atteint d'une épilepsie focale traitée par l'association VPA et carbamazépine (CBZ). Dans une étude portant sur 793 patients traités par du VPA, 2,52% avaient présenté des signes d'encéphalopathie hyperammonémique [4]. Cela démontre que cette complication est relativement rare. Les manifestations cliniques de l'hyperammonémie sont très variables et souvent épisodiques. De discrets troubles de la personnalité, une confusion, une irritabilité ou un trouble de la vision peuvent être les signes précoces. Les vomissements, la léthargie et l'hyperventilation sont d'autres formes de présentation clinique [5]. Le diagnostic précoce est souvent difficile car ces signes peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies. Ce qui était le cas chez notre patient qui présentait une léthargie, des vomissements et une confusion évoluant depuis un mois.

Le délai d'apparition des symptômes après l'instauration du traitement est très variable, allant de quelques jours [6] à plusieurs années [7]. Notre patient était sous traitement depuis 19 mois. La mauvaise observance du patient, l'augmentation trop brusque des doses ou l'instauration du traitement à trop forte dose sont des facteurs pouvant favoriser la survenue de cette encéphalopathie. Cependant, aucune relation n'a été établie entre la dose de VPA et la sévérité de l'EH [8]. Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'ammonémie. Ce qui était le cas de notre patient avec une ammonémie à 203 $\mu\text{mol/l}$.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'hyperammonémie induite par le VPA. Ainsi, le

VPA est largement métabolisé dans le foie, principalement par glucuroconjugaison dans le cytosol et par bêta-oxydation dans les mitochondries via la carnitine. Ainsi, lorsque le VPA est transporté dans les mitochondries en conjugaison avec la carnitine pour la bêta-oxydation, il interfère avec le transport d'autres acides gras, ce qui peut entraîner une atténuation de la synthèse de l'acétylcoenzyme A mitochondrial (acétyl-CoA) produit par la bêta-oxydation des autres acides gras. Cela entraîne une diminution de la production d'acide N-acétyl-glutamique nécessaire à l'activation d'une enzyme du cycle de l'urée, la carbamoyl-phosphate synthétase 1 qui assure normalement la conversion de l'ammonium en urée d'où l'hyperammoniémie. En outre, Lorsque la voie de la carnitine est saturée par le VPA, la bêta-oxydation diminue et il y a une déviation vers l'oméga-oxydation, conduisant à une accumulation de métabolites toxiques, inhibant la fonction de la carbamoyl-phosphate synthétase 1 (CPS1) [9]. L'hyperammoniémie a aussi une origine rénale : le VPA induit une augmentation du transport de la glutamine à travers la membrane mitochondriale interne et stimule la glutaminase, qui catalyse la transformation de la glutamine en glutamate avec formation d'ammonium par le rein [10]. Il a été démontré que la prescription concomitante d'inducteurs enzymatiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) modifie l'activité du CPS1 [11]. Notre patient était traité par l'association VPA et CBZ. Adams et al ont rapporté un cas d'hyperammoniémie induite par la CBZ [12]. Cela pourrait expliquer les taux élevés de l'ammoniémie chez notre patient.

La base du traitement est l'arrêt des médicaments incriminés ; les autres traitements incluent l'hémodialyse, le lactulose, la supplémentation en L-carnitine, la vitaminothérapie B, l'hydratation intraveineuse et le mannitol. Dans la série de Baddour et al. [13], l'arrêt du VPA était efficace à 56,3%, tandis que le recours au lactulose était efficace à 41,8%. Dans l'observation de Shah et al [14], l'arrêt des médicament associé au lactulose a permis la normalisation de l'ammoniémie et de l'état clinique en 48 heures. Notre patient a bénéficié de l'arrêt du VPA et de la CBZ, de la réhydratation intraveineuse et du lactulose avec un retour à l'état normal en deux semaines. Ce délai plus important pourrait s'expliquer par le retard diagnostique et le taux élevé de l'ammoniémie chez notre patient. Cependant, la

supplémentation en carnitine a été recommandée chez les enfants traités pour des crises épileptiques avec un risque de développer un déficit en carnitine ou une hépatotoxicité induite par le VPA [15].

Conclusion

Cette observation montre que l'encéphalopathie hyperammonémique peut survenir chez un patient traité par du valproate associé à la carbamazépine. Il s'avère nécessaire de toujours doser l'ammoniémie devant des troubles de la conscience et du comportement survenant chez un patient traité avec du valproate seul ou surtout en association avec d'autres antiépileptiques. Le diagnostic et la prise en charge précoces permettent la récupération rapide.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 160-163
2. Murphy JV, Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch Neurol.* 1982; 39: 591-592
3. Raja M, Azzoni A. Valproate-induced hyperammonemia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 631-633
4. Lewis C, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in general hospital patients with one or more psychiatric disorders. *Psychosomatics* 2017; 58(4): 415-20
5. O'Neil M, Dubrey RW, Grocott-Mason RM. Valproate encephalopathy and hyperammonemia. *Postgrad Med J* 2002; 78: 316-317
6. Dealberto MJ, Sarazin FF. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy without cognitive sequelae: a case report in the psychiatric setting. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 369-371
7. Cuturic M, Abramson RK. Acute hyperammonemic coma with chronic valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2119-2123

8. Chauhan VS, Dixit S, Goyal S, Azad S. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy treated by haemodialysis. *Ind Psychiatry J* 2017; 26(1): 99-102
9. Mojumder DK, De Oleo RR. Differential ammonia decay kinetics indicates more than one concurrent etiological mechanism for symptomatic hyperammonemia caused by valproate overdose. *Indian J Pharmacol* 2014; 46(3): 345-348
10. Bolanos JP, Medina JM. Mini review. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci* 1997; 60: 1933-1942
11. Ando M, Amayasu H, Itai T, Yoshida H: Association between the blood concentrations of ammonia and carnitine/amino acid of schizophrenic patients treated with valproic acid. *Biopsychosoc Med* 2017, 11: 19-26
12. Adams NE, Marks A, Lizer HM. Carbamazepine-induced hyperammonemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 1468-1470
13. Baddour E, Tewksbury A, Stauner N. Valproic acid-induced hyperammonemia: Incidence, clinical significance, and treatment management. *Ment Health Clin* 2018; 8(2): 73-77
14. Shah S, Wang R, Vieux U. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a case report. *J. Med. Case Rep* 2020; 14:19: 1-4
15. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(2): 101-11