

Des circonstances malencontreuses

Surdosage médicamenteux involontaire

Dr méd. (H) Alexandra Nagy^a, PD Dr méd. Anne Leuppi-Taegtmeier^b, Dr méd. Nadine Cueni^c

^a Hirslanden Klinik Birshof, Münchenstein; ^b Département klinische Pharmakologie, Universitätsspital Basel;

^c Operative Intensivbehandlung, Universitätsspital Basel



Contexte

Une cause inhabituelle et non perceptible de prime abord a été responsable d'une maladie aiguë grave chez une patiente. C'est uniquement grâce à une anamnèse précise, comme elle était déjà pratiquée du temps d'Asclépios, que la cause de la maladie a pu être déterminée et que la patiente a pu bénéficier du traitement adéquat, en plus du traitement d'une ischémie mésentérique. Avec ce cas, nous souhaitons mettre en lumière le fait que dans des circonstances malencontreuses, des surdosages médicamenteux et intoxications médicamenteuses involontaires se produisent régulièrement, et ce en dépit de consignes précises données aux patients. En règle générale, ces situations ont une évolution favorable, ce qui n'a toutefois pas été le cas chez la patiente décrite dans cet article. Le cas a été signalé à l'Institut suisse des produits thérapeutiques, ce qui a eu pour conséquence une modification de la délivrance du médicament concerné.

Présentation du cas

Anamnèse et résultats

Après avoir souffert de douleurs abdominales intermittentes depuis trois jours, une patiente de 74 ans s'est réveillée la nuit en raison de douleurs abdominales extrêmement intenses. Elle ne s'est plainte ni de nausées ni de diarrhées et n'avait pas de fièvre. Lorsqu'ils sont arrivés sur les lieux, les services de secours qui avaient été prévenus ont retrouvé une patiente tachycarde et hypotendue et l'ont transportée à la salle de déchocage du service des urgences en raison d'une suspicion de dissection aortique.

A la tomodensitométrie (TDM), ce diagnostic de suspicion n'a pas pu être confirmé. La TDM a en revanche révélé un caecum œdémateux, avec une infiltration du tissu adipeux environnant. Dans le cadre du diagnostic différentiel, une colite ischémique a été envisagée en raison d'une apparence filiforme de l'artère mésentérique supérieure, de sorte que l'indication d'une laparotomie exploratoire a été posée face à la suspicion d'un choc septique dans le cadre d'une ischémie mé-

sentérique. Les analyses de laboratoire ont révélé une pancytopenie prononcée avec une aplasie dont l'origine n'était pas encore déterminée à ce moment-là (leucocytes $0,31 \times 10^9/l$ avec 15,8% de neutrophiles, thrombocytes $99 \times 10^9/l$, Hb 66 g/l), ainsi qu'une clairance de la créatinine calculée (ClCr) de 34 ml/min.

Traitement et évolution

Malgré l'initiation d'une antibiothérapie au service des urgences et une substitution volémique généreuse, la patiente a déjà présenté en préopératoire un besoin rapidement progressif en noradrénaline. Lors de l'induction de l'anesthésie, la patiente a finalement dû faire l'objet d'une réanimation mécanique et médicamenteuse sur une courte durée en raison d'une activité électrique sans pouls.

En intra-opératoire, un côlon ascendant de couleur livide, au sens d'une ischémie transmurale, a été retrouvé. Une hémicolectomie droite avec pose d'une stomie en canon de fusil a été réalisée. En post-opératoire, la patiente a développé une instabilité hémodynamique et a été transférée à l'unité de soins intensifs avec des agents vasoactifs à dose élevée. A l'échocardiographie transthoracique focalisée, la patiente, qui avait par le passé fait l'objet d'un remplacement de la valve mitrale, présentait désormais un ventricule droit dilaté avec une insuffisance tricuspide modérée et une fonction ventriculaire droite limitée, de sorte qu'un traitement inotrope et une diminution de la post-charge dans la petite circulation par iloprost et monoxyde d'azote par voie inhalée ont été initiés. L'index cardiaque mesuré après la pose d'un cathéter artériel pulmonaire était de $<1,5$ l/min/surface corporelle durant la phase initiale. Dans le cadre du choc mixte (septique-cardiogénique), la patiente a présenté une défaillance multi-organique avec une insuffisance hépatique et rénale aiguë intercurrente. En conséquence, une hémodiafiltration veino-veineuse continue (cvvHDF) a été initiée. Par la suite, la patiente a été en proie à des complications hémorragiques répétées liées à une thrombocytopenie sévère persistante et à un déficit en facteurs de coagulation dans le cadre de l'insuffisance hépatique. Par ailleurs, la patiente a dû subir plusieurs



Alexandra Nagy

nouvelles laparotomies en raison d'ischémies de l'intestin grêle répétées, si bien qu'à la fin, la patiente ne possédait plus que 120 cm d'intestin grêle à la limite de la viabilité. Au vu de la situation globale et après des discussions approfondies avec l'époux de la patiente, le traitement a été interrompu.

La cause de la pancytopenie a été élucidée un jour après l'admission de la patiente: dans l'anamnèse élargie, l'époux a signalé que sa femme avait reçu de nouveaux médicaments en raison d'une polymyalgie rhumatismale. Par la suite, une «détérioration des valeurs sanguines» avait été remarquée. En outre, la patiente avait développé de multiples vésicules orales et vaginales dans les jours ayant précédé l'hospitalisation. La patiente prenait depuis longtemps de la prednisone et depuis neuf jours également du méthotrexate (MTX). Elle traitait ses douleurs au moyen de diclofénac par voie systémique. L'anamnèse médicamenteuse détaillée a révélé qu'au lieu de prendre le MTX une fois par semaine, la patiente l'avait pris par mégarde une fois par jour (10 mg/jour), et ce durant neuf jours. Etant donné qu'une cvvHDF avait déjà été initiée dans la nuit avant le recueil de cette anamnèse, la concentration de MTX mesurée la première fois n'était plus que de 0,06 $\mu\text{mol/l}$, si bien qu'en plus de l'hémodiafiltration déjà établie, nous avons initié un traitement par leucovorine (acide folinique sous forme de folinate de calcium). L'administration de carboxypeptidase n'était pas indiquée en raison de la faible concentration de MTX. En outre, la patiente a reçu 30 millions d'unités de filgrastim une fois par jour à partir du deuxième jour d'hospitalisation.

Discussion

L'action du MTX repose sur l'inhibition intracellulaire de la dihydrofolate réductase, une enzyme clé dans la biosynthèse de l'acide tétrahydrofolique, qui est essentiel à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Il en résulte un effet anti-inflammatoire et antiprolifératif, qui est utilisé en oncologie pour l'inhibition des cellules à forte activité mitotique [1]. Le MTX est éliminé à 90% par voie rénale sous forme inchangée via le «human organic anion transporter-3» (hOAT-3), de sorte que toute détérioration de la fonction rénale conduit à une accumulation accrue et donc à une augmentation de la toxicité systémique avec survenue d'une insuffisance rénale, d'une hépatotoxicité, d'une myélosuppression et d'une mucite. Le MTX à faible dose est contre-indiqué en cas de $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$; en cas de ClCr de 50–80 ml/min , une dose réduite est nécessaire [2].

Sur le plan pathogénique, la néphrotoxicité est principalement due à une précipitation du MTX et de ses métabolites dans l'urine acide, ainsi qu'à une action

toxique directe sur les tubules. Par ailleurs, l'accumulation locale de MTX dans les reins entraîne une vasoconstriction des artéioles afférentes, ce qui réduit encore davantage le débit de filtration glomérulaire [3]. Ainsi, l'action néphrotoxique directe du MTX entraîne une augmentation de la demi-vie du MTX, avec une augmentation correspondante de l'action toxique sur la moelle osseuse et sur la muqueuse [4]. En cas d'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), il se produit en outre une interaction avec le MTX, qui est attribuable à une réduction du débit de filtration glomérulaire et à une inhibition du hOAT-3. Encas d'administration concomitante d'un AINS (dans notre cas, diclofénac), une exposition accrue au MTX et un effet toxique additif (les AINS en soi peuvent également déclencher une insuffisance rénale et, très rarement, des cytopénies) peuvent se produire [2, 5].

Les conséquences en sont une mucite survenant après environ sept jours en raison du renouvellement cellulaire insuffisant causé par l'effet toxique direct et une pancytopenie survenant après cinq à dix jours [1, 6]. Un autre effet indésirable pertinent est l'hépatotoxicité, dont le mécanisme exact n'est pas élucidé. Certaines études suggèrent néanmoins que le stress oxydatif est impliqué dans sa survenue [7].

En cas de fonction rénale résiduelle encore préservée, le traitement d'une intoxication au MTX réside dans une hydratation forcée et dans une alcalinisation des urines par bicarbonate de sodium par voie systémique. Cette dernière mesure doit aider à réduire la précipitation du MTX dans les tubules rénaux. En cas d'insuffisance rénale déjà établie, le MTX doit être éliminé au moyen d'un traitement de substitution rénale. Par ailleurs, l'administration de leucovorine est recommandée. La leucovorine est la forme biologiquement active de l'acide folique et elle agit comme un antidote, car elle est en concurrence avec le MTX pour l'absorption dans les cellules et renouvelle les dépôts d'acide folique. En cas de concentration de MTX $> 1 \mu\text{mol/l}$ et d'insuffisance rénale, l'administration de carboxypeptidase doit en outre être discutée. Cette dernière élimine le MTX extracellulaire en produisant des métabolites inactifs du MTX par hydrolyse [8].

Dans notre cas, nous étions confrontés à deux problèmes, à savoir l'ischémie mésentérique et l'intoxication au MTX, qui sont déjà séparément associés à une mortalité élevée, et ce même sans défaillance multi-organique concomitante. Chez notre patiente, il s'agissait très vraisemblablement d'une intoxication au MTX primaire, causée par la prise quotidienne, et non pas hebdomadaire, de 10 mg de MTX. Cela a donné lieu aux complications connues, avec pancytopenie, hépatotoxicité, néphrotoxicité et mucite sévère. Cette der-

Correspondance:

Dr méd. (H) Alexandra Nagy
Hirslanden Klinik Birshof
Reinacherstrasse 28
CH-4142 Münchenstein
alexandra.nagy[at]hirslanden.ch

nière a probablement entraîné une translocation bactérienne (mise en évidence de *Escherichia coli* dans le prélèvement abdominal profond recueilli lors de la première laparotomie), avec sepsis et donc ischémie mésentérique consécutive dans le cadre d'une sténose filiforme préexistante de l'artère mésentérique supérieure.

Chez notre patiente, la toxicité du MTX a été potentialisée par la prise simultanée de diclofénac, qui est également éliminé via l'hOAT-3, et par l'insuffisance rénale dès l'admission à l'hôpital. A son tour, cette situation a provoqué une réduction supplémentaire de la clairance rénale du MTX, ainsi que les effets indésirables toxiques, qui se sont finalement avérés létaux.

Dans le cas de notre patiente, comme dans d'autres cas de prise de MTX quotidienne au lieu d'hebdomadaire

qui ont été rapportés dans la littérature, la concentration sérique de MTX était inférieure au seuil d'initiation d'un traitement par carboxypeptidase [9]. Qui plus est, dans une série de cas, sept patients avec toxicité importante du MTX (pancytopenie, pneumonie) avaient des concentrations sériques de MTX non détectables. Dans les cas où le MTX était détectable, la concentration n'était pas corrélée avec la sévérité de la cytopénie. Cela s'explique par la demi-vie plasmatique relativement courte (3–10 heures) en cas de fonction rénale normale, contrairement à la longue demi-vie intracellulaire des métabolites actifs polyglutamate de méthotrexate (GluMTX), qui se forment dans les tissus [2]. Ces métabolites intracellulaires ne pouvant pas être mesurés directement sont probablement responsables de la toxicité en cas d'administration de MTX à faible dose [9].

Le cas a été signalé au centre national de pharmacovigilance de Swissmedic. Entre-temps, des conditionnements plus petits ont été introduits (par exemple boîtes de 10 ou 20 comprimés de MTX 10 mg au lieu de boîtes de 100 comprimés). D'autres mesures ont également été prises, comme une carte patient (fig. 1) et une mise en garde encadrée dans les informations professionnelles et destinées aux patients, afin de réduire de telles erreurs de prise [10].



Figure 1: Carte patient destinée à éviter les erreurs de prise.

L'essentiel pour la pratique

- La discussion avec le patient au sujet de la prise correcte des médicaments est essentielle et peut permettre d'éviter des erreurs.
- Le méthotrexate (MTX) est éliminé à 90% par voie rénale – attention en cas d'insuffisance rénale!
- En cas de prise combinée de MTX et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il convient toujours de penser à la possibilité d'une exposition accrue au MTX et à l'effet toxique additif!
- Les traitements possibles d'une intoxication au MTX sont:
 - Leucovorine en tant que métabolite actif de l'acide folique (antidote);
 - Hydratation forcée et alcalinisation des urines; le cas échéant, traitement de substitution rénale en cas d'insuffisance rénale déjà établie;
 - Carboxypeptidase.
- Lorsqu'une erreur de prise ou de médicament évitable est constatée, il convient toujours de le signaler à Swissmedic dans le but d'éviter des cas similaires à l'avenir.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Yélamos O. et al. Acute severe methotrexate toxicity in patients with psoriasis: a case series and discussion. *Dermatology*. 2014;229(4):306–9.
- 2 Information professionnelle méthotrexate (www.swissmedicinfo.ch).
- 3 Feinsilber D. Evaluation, Identification and Management of Acute Methotrexate Toxicity in High-dose Methotrexate Administration in Hematologic Malignancies. *Cureus*. 10(1):e2040.
- 4 Kremer J. Toward a better understanding of Methotrexate, Arthritis and Rheumatism. 2004;50:1370–82.
- 5 Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;24. doi:10.1002/pds.4555. [Epub ahead of print].
- 6 Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol*. 2007;26(1):84–7.
- 7 Uraz S. et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci*. 2008;53(4):1071–7.
- 8 Fermiano M. et al. Glucarpidase for the management of elevated methotrexate levels in patients with impaired renal function. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:793–8.
- 9 Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, Pautzner R, Moullem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1109–13.
- 10 «Dear Healthcare Professional correspondence (DHPC)», juillet 2016. disponible sur https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/archive/dhpc_-methotrexate-a-faible-dose-en-cas-de-polyarthrite-rhumato.html (juillet 2018).