

Surdosage accidentel avec du Sprycel® : plus de peur que de mal

L. TICHADOU¹, I. BLANC-BRISSET¹, M. GLAIZAL¹, M. HAYEK-LANTHOIS¹

¹Centre antipoison de Marseille, hôpital Salvator, 13009 Marseille.

Introduction : Le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie fait appel à la chimiothérapie conventionnelle ainsi qu'à l'utilisation plus récente d'inhibiteurs enzymatiques agissant sur les lignées cellulaires leucémiques. Le Sprycel® ou dasatinib est un inhibiteur de la protéine kinase BCR-ABL. Il est utilisé en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib mésilate, inhibiteur de la protéine-tyrosine kinase. La posologie habituelle est de 100 mg per os par jour à l'instauration du traitement, pouvant être augmentée jusqu'à 100 mg 2 fois par jour en fonction de la réponse hématologique et cytogénétique.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont les troubles digestifs, la rétention hydrique et les hémorragies gastrointestinales. Sur le plan biologique, l'intensité de la myélosuppression est corrélée au stade de la maladie. Des hépatites et des hypocalcémies/hypophosphatémies sont rapportées ainsi que des allongements du QT. La rubrique surdosage du RCP est très peu renseignée. La bibliographie internationale est elle aussi très pauvre. Nous décrivons ici le cas d'une patiente victime d'une erreur thérapeutique survenue à l'hôpital.

Description du cas : Il s'agit d'une femme de 60 ans, 55 kg, hospitalisée pour une leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie +, et mise sous protocole thérapeutique à 140 mg/j. La pharmacie hospitalière lui délivre son traitement pour un mois. Elle ingère en 12 heures 2 fois 2 grammes de dasatinib pensant qu'il s'agit du traitement quotidien. L'erreur est révélée 12 heures après la deuxième prise. La patiente est immédiatement dirigée vers les soins intensifs de l'hôpital pour surveillance clinique et biologique. Le premier bilan ne montre qu'une élévation des transaminases à 10 N (2 N la veille). Le médecin de l'unité de réponse téléphonique du Centre Antipoison de Marseille est alors sollicité pour la prise en charge. Devant la gravité potentielle des effets indésirables décrits et l'absence de données concernant le surdosage, un traitement par N acetyl cystéine est instauré ainsi qu'une supplémentation en Calcium et Phosphore. La surveillance scopée va durer 3 jours révélant un allongement modéré du QT bien toléré qui se normalisera à J3. Il en sera de même des transaminases. Elle ne développera pas d'aplasie.

Discussion : Les intoxications par anticancéreux sont rares, celles par inhibiteurs de la protéine kinase exceptionnelles du fait de la nouveauté de ce type de traitement. Dans la littérature, on retrouve un cas d'intoxication volontaire sans gravité [1] avec 6,4 g d'imatinib (chef de file de la classe). En l'absence de données, on peut s'attendre lors de surdosages accidentels ou volontaires, à une majoration des effets secondaires. L'hépatite, la cytopénie mais aussi les saignements digestifs et la rétention hydrosodée peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les propriétés pharmacocinétiques du dasatinib rendant illusoire toute tentative d'hémodialyse, seuls le traitement symptomatique et la surveillance rapprochée s'imposent. Le cas décrit ici avec une dose ingérée certaine et une évolution favorable sans gravité peut permettre de relativiser la toxicité théorique.

Conclusion : La prise en charge des surdosages avec les médicaments anticancéreux est toujours délicate du fait de la toxicité de ces produits à doses thérapeutiques mais aussi du terrain précaire sur lequel elles surviennent. L'absence de données publiées en dehors des effets secondaires complique la tâche. La toxicité aigüe en surdosage n'est pas forcément une exacerbation des effets indésirables.