



# Diagnostic différentiel et approche de l'hépatotoxicité

**D<sup>re</sup> Maude St-Onge, MD, PhD, FRCPC**  
Directrice médicale

et

**Audrée Elliott, Bpharm, Msc**

**2022**



Centre intégré  
universitaire de santé  
et de services sociaux  
de la Capitale-Nationale

Québec

**Centre antipoison du Québec (CAPQ) :**

**1 800 463-5060**

**Pour les professionnels de la santé :**

**1 833 648-2849**

<https://www.antipoison.ca>



**GUIDE CANADIEN DES ANTIDOTES  
EN TOXICOLOGIE D'URGENCE**

en collaboration avec



**Canadian Association of  
Poison Control Centres**

Association canadienne  
des centres antipoison

# Objectifs

- Décrire les principes reliés à l'évaluation, à la décontamination et à la prise en charge du patient présentant une hépatotoxicité
- Discuter les indications d'administration des antidotes
- Proposer une prise en charge appropriée en fonction des diverses présentations cliniques

# Causes d'atteinte hépatique

- Causes non toxicologiques
- Médicaments ([livertox.nlm.nih.gov/](http://livertox.nlm.nih.gov/))
  - **Cause no 1 : acétaminophène**
  - Fer
  - Méthotrexate
  - Rifampin...
- Autres substances ([livertox.nlm.nih.gov/](http://livertox.nlm.nih.gov/))
  - Amatoxines
  - MDMA
  - Extraits de thé vert...



# APAP

## Acétaminophène

**APAP = N-acétyl-p-aminophénol**

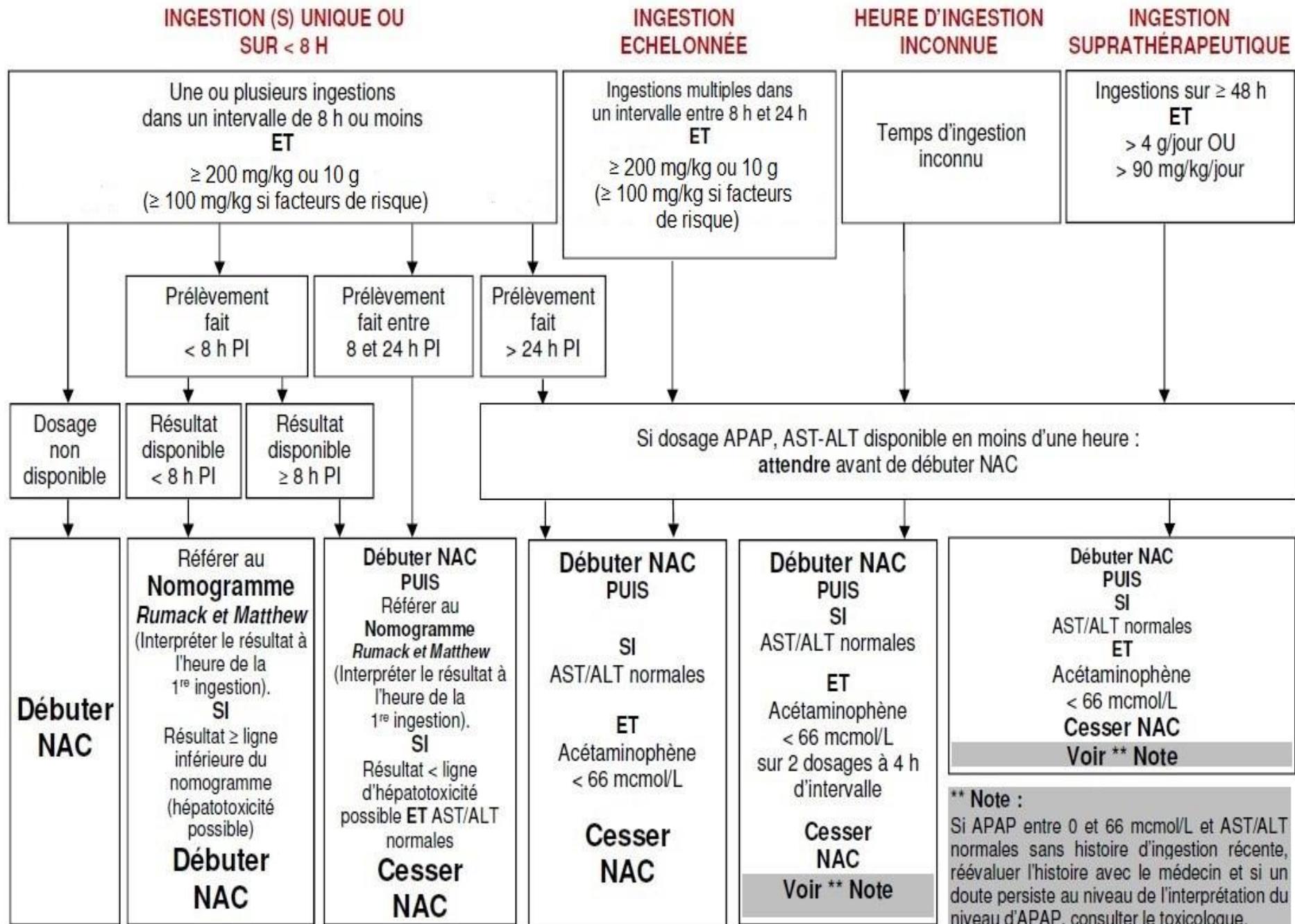
# M<sup>lle</sup> De Lafoie

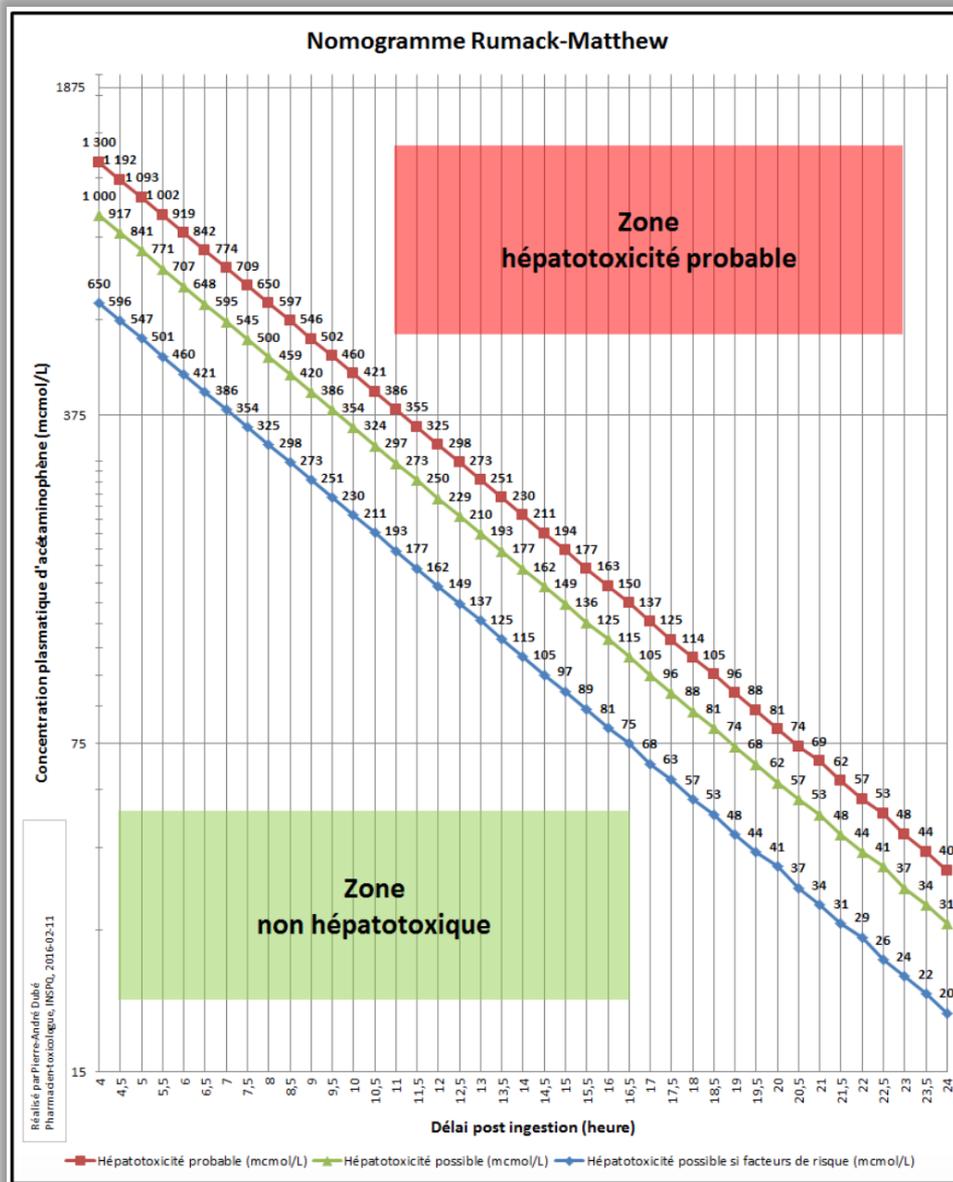
Jeune femme de 17 ans, sans ANTCD/Rx, se présente dans un CH 3 h PI de 2 275 mg d'acétaminophène. La raison de la prise est peu claire, mais la patiente dit avoir des migraines.

<b>HR : 90/min</b>	<b>BP : 105/85 mmHg</b>
<b>RR : 20/min</b>	<b>Sat. 100 % aa</b>
<b>Temp. : 36,5 °C</b>	<b>Glyc. : 7,5</b>

Comment prendre en charge cette patiente?

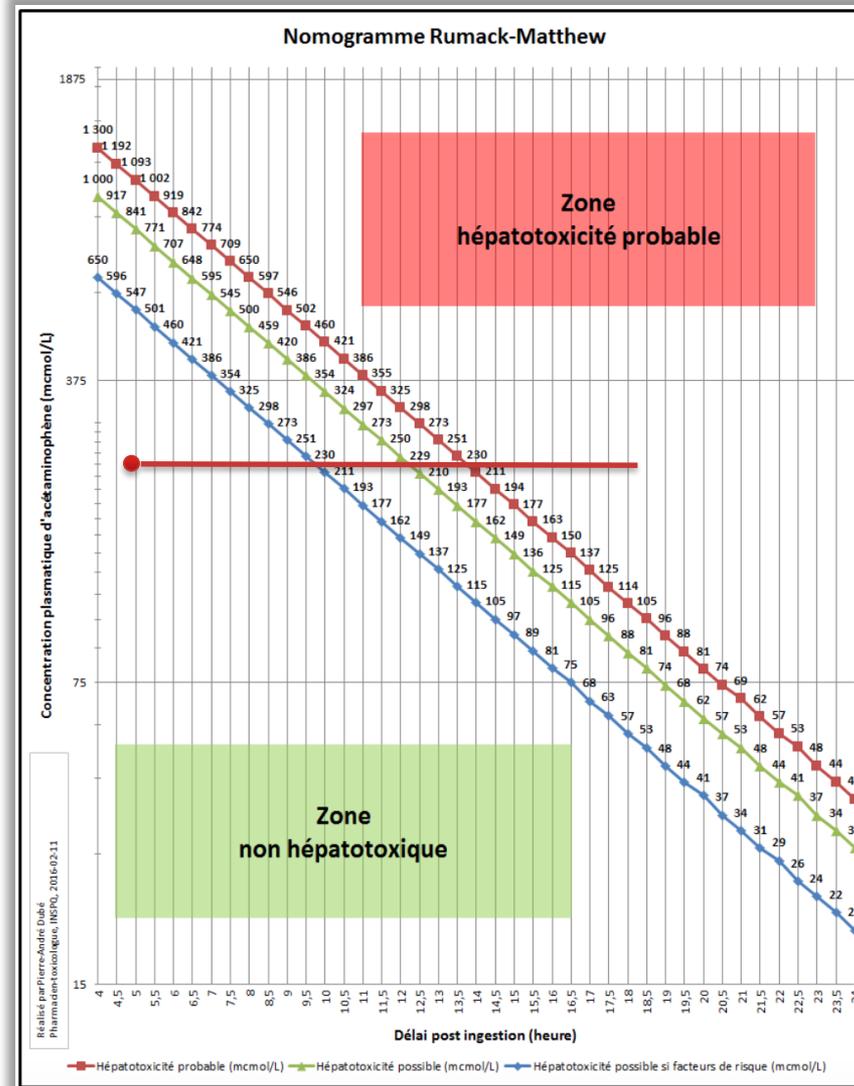
# Algorithme décisionnel intoxication à l'acétaminophène (APAP)





**Seulement pour les  
ingestions uniques  
4 à 24 h PI!**

# M<sup>lle</sup> De Lafoie



70 kg, sans ANTCD

Céphalées

Nausées

Vomissements

2,275 g ou  
32,5 mg/kg

Labos normaux  
sauf...

APAP = 247 mcmol/L  
(4 h PI)

# M<sup>lle</sup> De Lafoie

- APAP = 247 mcmol/L (4 h PI) et 210 mcmol/L (8 h PI)
- $T_{1/2} = 2$  h en thérapeutique (1,6 - 4,3 h)
- Souvent  $> 4$  h si hépatotoxicité (3,6 – 8,7 h)
- $T_{1/2} = (T \times \log_2) / \log (\text{concentration 1} / \text{concentration 2})$
- $T_{1/2} = (4 \times \log_2) / \log (247/210 \text{ ou } 1,176)$
- $T_{1/2} = 1,204/0,070 = 17,2$  h
- 210 mcmol/L (8 h PI) a été considéré comme étant non toxique et la patiente a été libérée

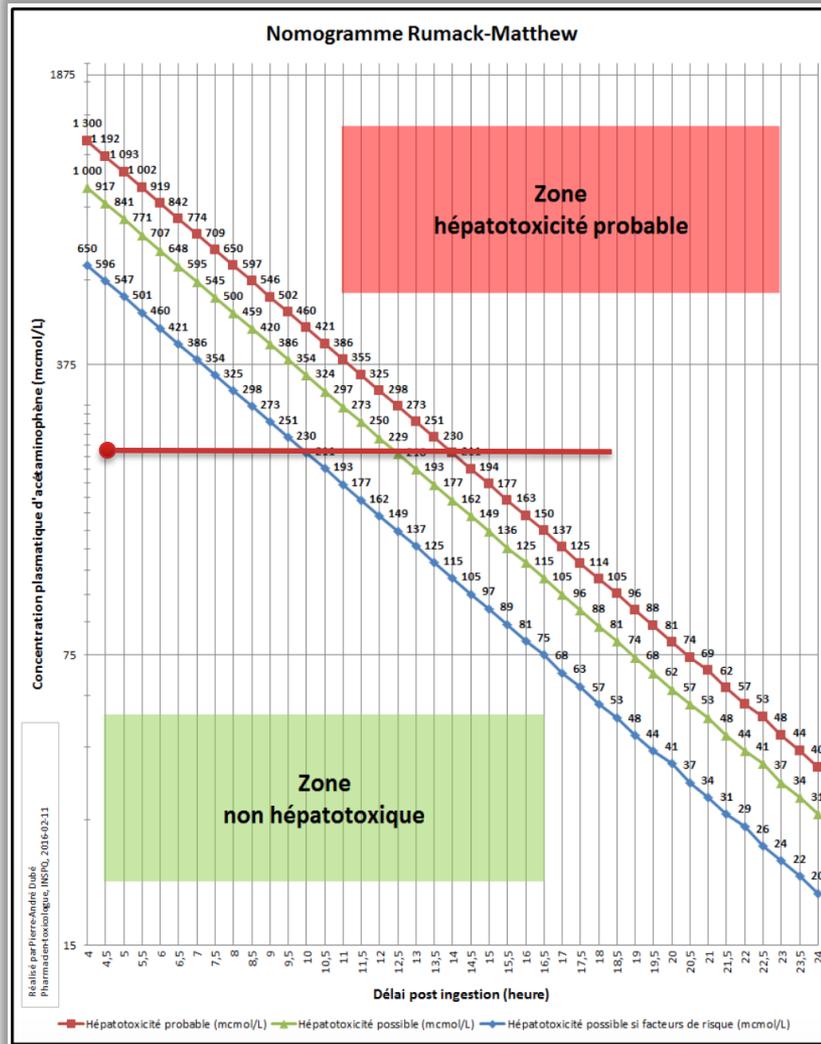
# Évaluation de risque

- Nomogramme (ingestion unique) :
  - $\geq 1986$  mcmol/L : 93 % de risque d'hépatotoxicité
  - $\geq 1324$  mcmol/L : 24 % de risque d'hépatotoxicité
  - $\geq 993$  mcmol/L : 1 % de risque d'hépatotoxicité
  - Patients ayant une ingestion unique ou échelonnée d'acétaminophène  $> 12$  g/24 h
- $T_{1/2} > 4$  h... mais peu sensible

# Évaluation de risque

- Augmentation des AST/ALT tardive (24 – 36 h PI)
- Calcul du Psi
- Autres biomarqueurs (miR-122, HMGB1, APAP-CYS, APAP-Sul, APAP-Glu, APAP-GSH...)
- Multiplication de l'APAP x AT
  - Ingestions uniques dont le produit  $> 66\ 000\ \text{umol} \times \text{UI/L}^2$  (ROC-AUC de 0,995)
  - Ingestions échelonnées ou suprathérapeutiques répétées dont le produit  $> 10\ 000\ \text{umol} \times \text{UI/L}^2$  (petites études)

# M<sup>lle</sup> De Lafoie



70 kg, sans ANTCD

Céphalées

Nausées

Vomissements

2,275 g or 32,5 mg/kg

Labos normaux sauf...

APAP = 247 mcmol/L (4 h PI)

APAP = 210 mcmol/L (8 h PI)

# Absorption retardée? Métabolisme altéré?

- **Phase 1 :**

Oxydation via CYP 2E1 (CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 1A2) en NAPQI (voie métabolique secondaire; 5 %)

- **Phase 2 :**

Conjugaison via la sulfation ou la glucuronidation (voie métabolique principale > 60 %)

- NAPQI conjugué au Glutathion

- **Phase 3 :**

Élimination dans les urines

# Présentation clinique

- **Stade 1** (prélésionnel) :
  - 0,5 - 24 h postingestion
  - Asymptomatique ou malaises GIs, possible altération de l'état de conscience et acidose métabolique à trou anionique élevé dans le cas d'ingestions massives
  
- **Stade 2** (lésionnel) :
  - 24 - 72 h (parfois 12 h) postingestion
  - Signes d'hépatotoxicité (douleur abdominale, sensibilité à l'hypocondre droit, élévation des transaminases, dysfonction hépatique et possible insuffisance rénale, malgré une amélioration des symptômes GIs)

# Présentation clinique

- **Stade 3** (postlésionnel) :
  - 72 - 96 h postingestion
  - Progression vers une hépatite fulminante, récurrence des signes et symptômes GIs, encéphalopathie possible, ictère, acidose métabolique, insuffisance rénale, coagulopathie, possible défaillance multisystémique et décès
- **Stade 4** (récupération) :
  - 4 jours à 2 semaines postingestion

# Présentation clinique

## ■ Plus rare :

- Acidose métabolique à trou anionique augmenté, lactates normaux
  - Peut être en thérapeutique
  - Pourrait avoir un bilan hépatique normal
  - Pourrait avoir un acétaminophène non détectable
- Dosage de la 5-oxoproline
- Cesser l'acétaminophène



# Message clé

Le nomogramme de  
Rumack-Matthew,  
ce n'est pas pour tout le monde!

# M<sup>lle</sup> De Lafoie

Se présente 48 h plus tard au même CH avec des vomissements, une douleur épigastrique, une HDH et une altération de l'état de conscience...

<b>HR : 120/min</b>	<b>BP : 90/60 mmHg</b>
<b>RR : 30/min</b>	<b>Sat. 100 % aa</b>
<b>Temp. : 37,5 °C</b>	<b>Glyc. : 5,0</b>
<b>APAP : 274 mcmol/L</b>	<b>ALT : 12 812</b>
<b>INR : 5,9</b>	<b>Ammoniac : 156</b>
<b>PO<sub>4</sub> : 2,39</b>	<b>Créatinine : 281</b>
<b>CO<sub>2</sub> : 15</b>	<b>pH : 7,05</b>
<b>Lactates : 11,4</b>	<b>BIC : 6</b>

# Haute probabilité de mortalité sans transplantation hépatique

- Critères du King's College (LLR + 12,33 ; LLR – 0,29)
  - pH **abaissé** ou lactates supérieurs à 3 mmol/L après réanimation volémique
- OU
- Créatinine supérieure à 300  $\mu$ mol/L, INR supérieur à 6,5 et encéphalopathie de grade III ou IV
- Score APACHE II supérieur à 15 (LLR + 16,4 ; LLR – 0,19)
- Faible seuil pour contacter l'intensiviste du centre d'hépatologie avant que les critères ne soient remplis

# Prise en charge

- Évaluation du risque
  - Substance(s), dose, voie, délai
  - Aiguë ou chronique, volontaire ou accidentelle
  - État clinique
  - Antécédents, médication
- Se protéger
- Évaluation primaire : ABCDE
- Évaluation secondaire : odeurs et toxidromes

# Prise en charge

- Traitement de soutien
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : charbon activé ad 2 h PI
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : N-acétylcystéine
  - Augmenter l'élimination : dialyse
  - Changer la dynamique : ?
- Rechercher les complications
- Prévention tertiaire

# Prise en charge

- Traitement de soutien
- Protocole IV 3 sacs (ancien protocole) :
  - Dose de NAC calculée pour une ingestion de 15,9 g d'APAP
  - Durée de 21 h (environ 5 x T $\frac{1}{2}$  de 4 h)
    - 150 mg/kg sur 1 h
    - 50 mg/kg sur 4 h (12,5 mg/kg/h)
    - 100 mg/kg sur 16 h (6,25 mg/kg/h)
- Protocole PO :
  - Durée de 72 h
  - 140 mg/kg suivi de 70 mg/kg Q 4 h

# Prise en charge

- Protocole IV 2 sacs (nouveau protocole en Ontario) :
  - Moins d'erreurs ou d'interruptions
  - Moins de réactions anaphylactoïdes
  - Efficacité inconnue pour les patients se présentant déjà avec une atteinte hépatique
- Protocole 1 sac (nouveau protocole au Québec) :
  - Moins d'erreurs ou d'interruptions
  - Probablement pas besoin de doubler la concentration lors de l'hémodialyse ou des ingestions massives
  - Applicable à la majorité des populations

**Perfusions standards de n-acétylcystéine (NAC)  
Protocole à deux perfusions IV totalisant 21 h**

Poids (kg)*	Préparation du sac de perfusion Concentration : 38,7 mg/ml <b>À noter que pour tous les poids, la préparation d'un seul sac est nécessaire pour l'administration complète du protocole de 21 heures</b>				Dose de charge de NAC ~150 mg/kg IV** en 60 MINUTES <i>Puis passer à la perfusion</i> 	Perfusion de NAC ~15 mg/kg/h IV** pendant au moins 20 h
	Quantité de NAC (mg)	Volume de NAC 20 % (ml)	Volume de D5E, ½NS ou NS (ml)	Volume final (ml)	Débit du soluté (ml/h)	Débit du soluté (ml/h)
5	12 000	60	250	310	19	2
6	12 000	60	250	310	23	2
7	12 000	60	250	310	27	3
8	12 000	60	250	310	31	3
9	12 000	60	250	310	35	3
10	12 000	60	250	310	39	4
12	12 000	60	250	310	47	5
14	12 000	60	250	310	54	5
16	12 000	60	250	310	62	6
18	12 000	60	250	310	70	7
20	12 000	60	250	310	78	8
22	12 000	60	250	310	85	9
24	12 000	60	250	310	93	9
26	12 000	60	250	310	100	10
28	24 000	120	500	620	108	11
30	24 000	120	500	620	116	12
32	24 000	120	500	620	124	12
34	24 000	120	500	620	132	13
36	24 000	120	500	620	140	14
38	24 000	120	500	620	147	15
40	24 000	120	500	620	155	16
45	24 000	120	500	620	175	18
50	24 000	120	500	620	194	19
55	48 000	240	1000	1240	213	21
60	48 000	240	1000	1240	233	23
65	48 000	240	1000	1240	252	25
70	48 000	240	1000	1240	271	27
75	48 000	240	1000	1240	291	29
80	48 000	240	1000	1240	310	31
85	48 000	240	1000	1240	329	33
90	48 000	240	1000	1240	349	35
95	48 000	240	1000	1240	368	37
100+	48 000	240	1000	1240	388	39

Type d'ingestion	Analyse sanguine	Critères de fin de traitement
<p><b>Ingestion unique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une ou plusieurs ingestions dans un intervalle de 8 h ou moins ayant un dosage toxique d'acétaminophène entre 4 et 24 h postingestion</li> </ul> <p><b>Ingestion échelonnée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestion multiple dans un intervalle entre 8 et 24 h</li> </ul> <p><b>Heure d'ingestion inconnue</b></p>	<p><b>À la 19<sup>e</sup> heure de traitement<sup>1</sup> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentration d'acétaminophène</li> <li>• AST/ALT</li> <li>• RNI</li> </ul>	<p><b>Le NAC pourra être cessé à la fin de la perfusion de 21 h si tous les critères suivants sont rencontrés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentration d'acétaminophène inférieure à 66 mcml/L</li> <li>• AST/ALT dans les valeurs normales</li> <li>• RNI inférieur à 2</li> </ul> <p>* En cas contraire, veuillez contacter le Centre antipoison du Québec. Il est possible qu'il soit tout de même raisonnable, dans certaines circonstances de cesser le NAC.</p>
<p><b>Ingestion supra-thérapeutique répétées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestion de doses supra-thérapeutiques répétées sur 48 heures ou plus</li> </ul>	<p><b>À la 8<sup>e</sup> heure de traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentration d'acétaminophène</li> <li>• AST/ALT</li> <li>• RNI</li> </ul>	<p><b>Le NAC pourra être cessé à la 8<sup>e</sup> heure de traitement si tous les critères suivants sont rencontrés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentration d'acétaminophène inférieure à 66 mcml/L</li> <li>• AST/ALT dans les valeurs normales</li> <li>• RNI inférieur à 2</li> </ul> <p>* En cas contraire, veuillez contacter le Centre antipoison du Québec. Il est possible qu'il soit tout de même raisonnable, dans certaines circonstances de cesser le NAC.</p>

<sup>1</sup> L'analyse sanguine est réalisée à la 19<sup>e</sup> de traitement pour avoir les résultats avant la fin de la perfusion de 21 heures

### Interférence de laboratoire :

L'administration de NAC peut interférer avec certaines mesures de glycémie capillaire et faussement surestimer celle-ci. Cette interférence est plus susceptible de se produire après la dose de charge de NAC (150 mg/kg). Si cliniquement indiqué, il est conseillé de prélever une glycémie capillaire et une glycémie sérique à la fin du bolus de NAC, afin d'identifier une potentielle discordance entre les valeurs. Contactez votre centre antipoison pour obtenir plus d'informations.

### Références :

JOHNSON MT, McCammon CA, Mullins ME et al. *Evaluation of a Simplified N-Acetylcysteine Dosing Regimen for the Treatment of Acetaminophen Toxicity*. Annals Pharmacol 45:713-720. 2011.

MULLINS ME, Dribben WH, Halcomb SE, McCammon CA. *Comment: Frequency of Medication Errors with Intravenous Acetylcysteine for Acetaminophen Overdose*. Annals of Pharmacotherapy. Déc. 2008 ;42(12):1914-5.

PAULEY KA et al. *Evaluation of an Alternative Intravenous N-Acetylcysteine Regimen in Pediatric Patients*. J Pediatr Pharmacol Ther. 20(3):178-185. 2015

Poison and drug information service (PADIS) (2019) Guidelines on management of acetaminophen toxicity (new one concentration, 2 step NAC regimen).

Regan A. Baum, Adam Dugan, Elise Metts, Kyle A. Weant, Abby M. Bailey & Scott Wilkie (2018), *Modified Two Step N-Acetylcysteine Dosing Regimen For the Treatment of Acetaminophen Overdose a Safe Alternative*, Toxicology Communications, 2:1, 81-84.

Wisconsin Poison Center Recommendations for Dosing of N-acetylcysteine.

# Recommandations EXTRIP pour la dialyse en intoxication par l'APAP

- Recommandée dans les intoxications sévères (2D)
- Recommandée si le patient a une altération de l'état de conscience, une acidose métabolique, des lactates élevés et une concentration d'APAP supérieure à 5960  $\mu\text{mol/L}$  même si la NAC est administrée
- L'administration de la NAC devra se poursuivre de manière concomitante

# Guide canadien des antidotes

Acétylcystéine



- On peut interrompre temporairement le traitement si réaction anaphylactoïde.
- Intoxication à l'acétaminophène :
  - Ingestion unique
    - NAC débutée 4 - 24 h post – ingestion unique :
      - Cesser immédiatement si le dosage est non hépatotoxique selon le nomogramme Rumack-Matthew ([Rumack-Matthew Système international d'unités; mcmol/L](#)) ([Rumack-Matthew unités impériales; mcg/mL](#)). Sinon,
      - À la fin de la perfusion de 21 heures, si la concentration d'acétaminophène est inférieure à 66 mcmol/L avec AST/ALT normales et RNI inférieur à 2.
      - Si les critères de fin de traitement ne sont pas rencontrés, poursuivre la perfusion en cours et contactez votre centre antipoison.
      - Si AST/ALT anormales, ou si RNI a augmenté à plus de 2, contactez votre centre antipoison.



# M<sup>lle</sup> De Lafoie

Patiente décédée en moins de 24 h avant d'avoir eu la chance de recevoir un foie...

# Intoxication au fer

Formulation	% Fe élémentaire
<b>Formes ioniques</b>	
Chlorure ferreux	28
Fumarate ferreux	33
Gluconate ferreux	12
Lactate ferreux	19
Sulfate ferreux hydraté	20
Sulfate ferreux anhydre	33 – 37
Oxyde ferreux	70
Pyrophosphate ferreux	10
Succinate de fer	33
<b>Formes non ioniques</b>	
Carbonyle de fer	98
Polysaccharide de fer	46

Lacombe G. Présentation au personnel du CAPQ, 2021.

# M<sup>me</sup> Irène Ferron

Femme 24 ans sans ANTCD/Rx se présente 4 h après l'ingestion de 30 mg/kg de sulfate ferreux

<b>FC : 87</b>	<b>RR : 20/min</b>
<b>TA : 120/71</b>	<b>Sat. : 98 % aa</b>
<b>Temp. : 36,5 °C</b>	<b>Glyc. : 5,1</b>

Nausées, vomissements x 5 incluant 1 avec hématurie

# Fer

- Les réserves de fer dépendent de l'absorption PO (duodénum)
  - Augmentée si déficit
  - Diminuée si excès
- Si intoxication, l'effet oxydatif sur la muqueuse GI déséquilibre les mécanismes de régulation
- Interrompt la phosphorylation oxydative

# M<sup>me</sup> Irène Ferron

<b>ASA et APAP -</b>	
<b>pH : 7,36/39/21,2</b>	<b>TA : 15</b>
<b>ALT : 51</b>	<b>INR : 1,1</b>
<b>Créat. : 87</b>	<b>GB : 12,5 reste normal</b>
<b>Temp. : 37,8 °C</b>	<b>Glyc. : 12</b>
<b>Éthanol 9 mmol/L, pas de TO</b>	
<b>Vomit encore...</b>	
<b>Ferrémie 4 h PI = 87,7 mcmol/L</b>	

# Fer

- Sx normalement dans les premières 6 h
- 10 - 20 mg/kg : Sx GI
- Intoxication légère :
  - 30 - 60 mg/kg
  - Ferrémie 32 - 63 mcmol/L
- Intoxication sévère :
  - 60 - 180 mg/kg
  - Ferrémie 63 - 89 mcmol/L
- Intoxication létale :
  - Plus de 180 mg/kg ou plus de 89 mcmol/L

# Fer

- **Stade 1** - Effets toxiques GI locaux (0 - 6 h) :
  - Nausée, vomissement, diarrhée
  - Douleur abdominale
  - Déshydratation
  - **Cas sévères** (la plupart des patients récupèrent après cette phase et ne passent pas aux suivantes) :
    - Hémorragie digestive (ulcérations intestinales)
    - Méléna, hématochézie (risque de choc hémorragique)
    - Œdème
    - Hématémèse
  - État de choc (hypovolémique, distributifs, cardiogénique)

# Fer

- **Stade 2** - Phase de « latence » (6 - 24 h) :
  - Résolution apparente des symptômes GI
  - Toxicité cellulaire :
    - Léthargie
    - Tachycardie
  - Acidose métabolique
- **Stade 3** - Toxicité systémique (après quelques heures si ingestion massive et jusqu'après 24 h en cas d'intoxication modérée) :
  - Acidose métabolique
  - Coagulopathie
  - Léthargie importante
  - Convulsions, coma

# Fer

- **Stade 4** - Insuffisance hépatique (2 - 3 jours)
- **Stade 5** - Complications (2 - 8 semaines)
  - Cicatrices
  - Sténose pylorique
  - Infections par *Yersinia enterocolitica* si Tx prolongé avec la déféroxamine

# Fer

## Investigations :

- Plaque simple de l'abdomen
- Laboratoires :
  - Ferrémie 4 h PI puis Q 4 h
  - GB et glucose souvent ↑
  - Bilan de base, intox, hépatique, coag., acide-base

# Guide canadien des antidotes

Polyéthylène glycol



## Points clés

- **Nous recommandons de consulter votre centre antipoison lors de l'utilisation de cet antidote.**
- Il pourrait être envisageable d'administrer une dose de **charbon de bois activé** si l'irrigation intestinale totale (IIT) n'est pas débutée immédiatement ou retardée.
- Il est suggéré de consulter votre centre antipoison avant d'utiliser l'irrigation intestinale totale.
- Dans la section, Particularités reliées à l'administration, deux protocoles détaillés sur l'administration de l'irrigation intestinale totale avec ou sans pompe de gavage sont disponibles.

### + Synonymes et autres appellations

### + Indications

L'irrigation intestinale totale (IIT) au moyen d'une solution orale de polyéthylène glycol avec électrolytes devrait être considérée lorsque :

- Ingestion potentiellement toxique d'une substance non adsorbable par le charbon de bois activé ([voir la liste](#)), **ou**
- Ingestion potentiellement toxique d'une substance pouvant former des amas ou des bézoards (ex. : médicaments entérosolubles ou à libération prolongée), **ou**
- Ingestion d'un corps étranger toxique non coupant (ex. : paquets de drogues de rue ou *bodypacking*)

ET

- Les voies respiratoires sont protégées naturellement (ou par intubation endotrachéale, après consultation auprès de votre centre antipoison), **et**
- Le clinicien est confiant que l'IIT pourra être administrée correctement jusqu'à la fin du traitement, sans arrêt prématuré, **et**
- S'il n'y a pas de contre-indications (occlusion intestinale, instabilité hémodynamique, ileus)

# Guide canadien des antidotes

## Déféroxamine



### + Indications

- Histoire d'ingestion supérieure ou égale à 40 mg de fer élémentaire/kg et accompagnée de douleur abdominale, de vomissements répétés, de diarrhée profuse ou de léthargie, **ou**
- Dans une intoxication aiguë au fer si :
  - Concentration sérique supérieure à 90  $\mu\text{mol/L}$  (500  $\mu\text{g/dL}$ ) **ou**
  - Concentration sérique supérieure à 63  $\mu\text{mol/L}$  (350  $\mu\text{g/dL}$ ) avec une symptomatologie cardiovasculaire **ou** avec acidose lactique.

### + Posologie

### + Effets indésirables

### + Surveillance clinique

### + Fin du traitement

Deux conditions sont requises :

1. Décontamination terminée
2. Disparition de la symptomatologie reliée à l'intoxication au fer incluant l'acidose lactique

Contactez votre centre antipoison si la perfusion de déféroxamine se poursuit pour plus de 24h

# Fer

- Risque augmenté d'infection à *Yersinia Enterocolitica* qui requiert le fer pour se multiplier
- Requier aussi du sidérophore qui solubilise et facilite le transport du fer dans la bactérie
- La déféroxamine contient du sidérophore

# M<sup>me</sup> Irène Ferron

- Plaque simple de l'abdomen négative donc pas d'IIT
- Déféroxamine administrée
- Évolution favorable
- Vous avez gagné au « bras de fer »!



# Intoxication au méthotrexate

**Un exemple d'exposition  
chronique plus toxique qu'une  
exposition aiguë...**

# M. May Tho

- Homme de 55 ans, admis au CH dans un contexte de mucosite sévère
- ANTCDs : arthrite, maladie de Crohn, hypothyroïdie
- Consultations répétées pour mucosite et difficulté à s'alimenter
- Rx : HM contin, hydroxychloroquine, prégabalin, methotrexate 15 mg/sem., acide folique, synthroïde
- All - Habitus s/p

# M. May Tho

- Arrivé au CH, intubé pour protection des voies respiratoires
- État neuro normal
- HD stable, s'oxygène et se ventile bien
- Péristaltisme normal, ALT 87
- Diurèse OK, créatinine, ions normaux
- Pas de temp., GB 0,5 (neutropénique), Hb 61, Plt 6

# Méthotrexate

- Inhibition de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR)
- Inhibe de manière compétitive la conversion de dihydrofolate ( $\text{FH}_2$ ) en tétrahydrofolate ( $\text{FH}_4$ )
- Impact d'abord sur les cellules à division rapide (ex. : GI, moelle)
- Hépatites, IRA, atteinte SNC

# Méthotrexate

- 4 scénarios possibles d'intoxication :
  1. Surdose PO aiguë
  2. Prise journalière au lieu d'hebdomadaire
  3. Surdose IV d'un traitement de chimio
  4. Surdose intrathécale
- Attention aux interactions médicamenteuses :
  - Inhibition de l'excrétion rénale (AINS, TMP-SMX...)
  - Compétition pour la sécrétion a/n des tubules rénaux
  - Diminution de la filtration glomérulaire
  - Inhibition des transporteurs ou de la glycoprotéine-P

# Prise en charge

- Évaluation du risque
  - Substance(s), dose, voie, délai
  - Aiguë ou chronique, volontaire ou accidentelle
  - État clinique
  - Antécédents, médication
- Se protéger
- Évaluation primaire : ABCDE
- Évaluation secondaire : odeurs et toxidromes

- 
- Traitement de soutien : hydratation, filgrastim prn
  - Traitement de la toxicité
    - Diminuer l'absorption
      - PO : CBA si indiqué
      - IV : cesser la perf
      - IT : retirer LCR
    - Changer la distribution
    - Changer le métabolisme
    - Augmenter l'élimination
      - Considérer alcalinisation des urines (surtout si IRA)
      - Considérer hémodialyse à haut débit
    - Changer la dynamique
      - PO/IV/IT : leucovorin
      - IV/IT : glucarpidase (si disponible)
  - Rechercher les complications
  - Prévention tertiaire

# M. May Tho

- 2 semaines aux soins intensifs
- Résolution de l'aplasie, de l'atteinte hépatique et de l'atteinte cutanéomuqueuse
- Période d'alopécie
- Raison de l'intoxication élucidée: erreur par la pharmacie dans la dosette du patient, a reçu méthotrexate die à la place d'une fois par semaine!



**Centre intégré  
universitaire de santé  
et de services sociaux  
de la Capitale-Nationale**

**Québec** 