

TOXICITE GRAVE DU METHOTREXATE LORS DU TRAITEMENT MEDICAL D'UNE GROSSESSE ECTOPIQUE

H. ZAMANE, D.P. KAIN, M. OUEDRAOGO, S. KIEMTORE, B. THIEBA BONANE

RESUME

Les auteurs rapportent un cas de toxicité fatale du méthotrexate en mono dose lors du traitement d'une grossesse ectopique. Il s'est agi d'une patiente de 28 ans primigeste nullipare aux antécédents allergologiques non précisés, chez qui le diagnostic de grossesse extra utérine non rompue a été posé devant des métrorragies et des algies pelviennes sur une aménorrhée de huit semaines avec à l'échographie un utérus vide et une masse latero-utérine et à la biologie un taux de beta HCG stagnant. Le score de Fernandez a été évalué à 12. Le traitement effectué a été médical fait de méthotrexate en une dose intra musculaire unique de 50 mg. Une semaine après le traitement, elle a été reçue en urgence pour des lésions cutanées. L'examen dermatologique notait à l'admission une éruption cutanéomuqueuse couvrant 8 % de la surface corporelle faisait évoquer une toxidermie type syndrome de Steven - Johnson. Le bilan paraclinique notait une leucopénie sévère associée à une thrombopénie légère, une insuffisance rénale et une légère cytolysé hépatique. L'évolution a été marquée par la survenue du décès le lendemain de l'admission dans un contexte de choc septique et d'extension de l'éruption couvrant 13 % de la surface corporelle. Le degré d'imputabilité du méthotrexate a été apprécié selon la méthode française réactualisée et notait un score I3 pour l'imputabilité intrinsèque et B4 pour l'imputabilité extrinsèque.

La toxicité inattendue du méthotrexate doit être gardée à l'esprit pendant son utilisation. La prise préalable de précautions est alors nécessaire.

Mots-clés : Toxicité fatale ; Méthotrexate ; Grossesse ectopique ; Ouagadougou

SUMMARY

Serious methotrexate toxicity during treatment of ectopic pregnancy.

The authors report a case of fatal toxicity of single-dose methotrexate during the treatment of an ectopic pregnancy.

This was a 28-year-old patient G1P0 with an unspecified history of allergy. On April 6, 2019, she received a single dose of 50 mg of methotrexate in intramuscular injection with outpatient follow-up. This treatment was administered for unbroken ectopic pregnancy on 08 weeks of amenorrhea with a Fernandez score rated at 12. She was received on April 14, 2019 for toxidermy. The dermatological examination noted on the day of admission a skin-mucous rash covering 8% of the body surface suggested a toxidermy type of Steven- Johnson syndrome. Paraclinical results included severe leukopenia, mild thrombopenia, kidney failure and mild liver cytolysis. The outcome was marked by the occurrence of death on April 15, 2019 in a context of septic shock and extension of the rash covering 13% of the body surface. The degree of accountability of methotrexate was assessed using the updated French method and noted an I3 and B4 score.

The unexpected toxicity of methotrexate should be kept in mind during its use. Precautions are then necessary.

Keywords: Fatal Toxicity; Methotrexate; Ectopic Pregnancy; Ouagadougou

INTRODUCTION

Le traitement de la grossesse extra-utérine par méthotrexate représente une alternative intéressante au traitement chirurgical conservateur [1]. Cette molécule est recommandée en première intention pour le traitement médical de la grossesse extra-utérine non rompue [2]. Toutefois, les critères

cliniques, échographiques et biologiques sont requis pour son indication [3]. Par ailleurs, le traitement au méthotrexate comporte des risques de toxicité qui est multiforme et de gravité variable [4-5]. Les auteurs rapportent un cas de toxicité fatale du méthotrexate en mono dose lors du traitement d'une grossesse ectopique survenu à Ouagadougou au Burkina Faso.

Tirés à part : Hyacinthe ZAMANE, 07 BP 5826 Ouagadougou 07 Burkina Faso
Email : zamanehyacinthe@gmail.com

ZAMANE H., KAIN D.P., OUEDRAOGO M., KIEMTORE S., THIEBA BONANE B. Toxicité grave du méthotrexate lors du traitement médical d'une grossesse ectopique : cas du District Sanitaire de Fana. Journal de la SAGO, 2022, vol.23, n°2, p.64-67.

I. OBSERVATION

Il s'est agi d'une patiente de 28 ans primigeste nullipare aux antécédents allergologiques non précisés. Elle avait été reçue dans un centre de santé privé à Ouagadougou pour des métrorragies et des algies pelviennes dans un contexte d'aménorrhée de huit semaines. L'échographie pelvienne trans-vaginale du 04 avril 2019 avait objectivé un utérus vide avec un endomètre d'allure déciduale, une masse latéro-utérine droite de 21 mm de grand axe contenant un écho embryonnaire sans activité cardiaque, une lame d'épanchement liquidien pelvien. La cinétique des β HCG notait une stagnation du taux qui était de 1650 et de 1810 mUI/l respectivement les 04 et 06 avril 2019. Le diagnostic d'une grossesse tubaire droite non rompue avait été posé avec un score de Fernandez à 12.

Avec un poids corporel de 60 kg, la patiente a déclaré avoir reçu en ambulatoire le 06 avril 2019 une dose unique de 50 mg de méthotrexate en injection intramusculaire. Elle a été admise en urgence le 14 avril 2019 dans le département de Gynécologie Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, transférée du Centre Hospitalier Universitaire de Bogodogo pour une éruption toxidermique. L'examen dermatologique notait le jour de l'admission une éruption cutanéomuqueuse couvrant 8 % de la surface corporelle : des nappes et placards de taille variable infiltrés érythémateux sur les paumes et les plantes, érosifs, croûteux nécrotiques sur le visage (Figure 1), le cou, le décolleté antérieur ; ces lésions coexistaient avec de larges fissures des plis inguinaux (Figure 2), des érosions endo buccales et vulvaires. Le tout faisait évoquer une toxidermie type syndrome de Steven - Johnson.

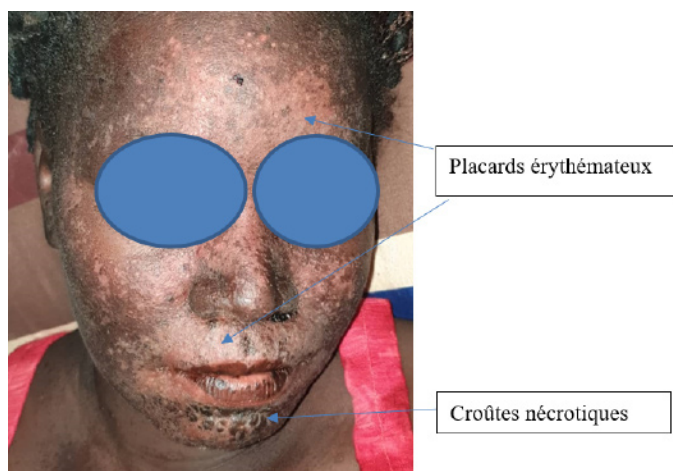


Figure 1 : Visage et partie supérieure du tronc (capture de face)

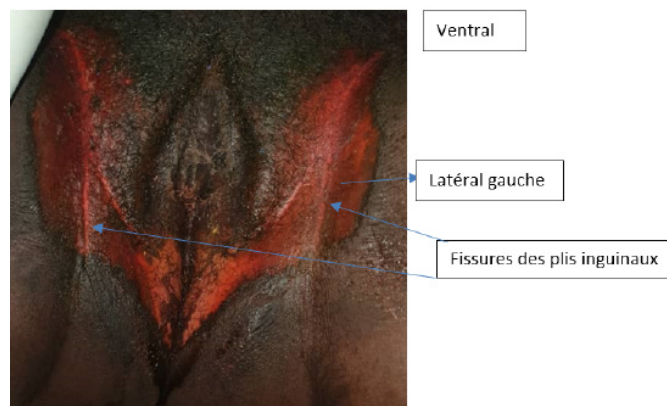


Figure 2 : Vulve, périnée et racine des cuisses

Le bilan paraclinique notait une leucopénie sévère (300 / microlitre), une thrombopénie légère (134 000 / microlitre), un taux d'hémoglobine normal (12,9 g/dl), une insuffisance rénale (urée à 27,8 mmol/L, créatininémie à 293 micromol/L), une légère cytolysé hépatique (ALAT à 76 U/L). Le dosage plasmatique du méthotrexate et la biopsie cutanée n'ont pas été réalisés. L'évolution a été marquée par la survenue du décès le 15 avril 2019 dans un contexte d'altération de l'état général avec choc et extension de l'éruption couvrant 13 % de la surface corporelle.

Le degré d'imputabilité du méthotrexate a été apprécié selon la méthode française réactualisée en 2011 [6]. Le score d'imputabilité intrinsèque était de 13 sur une échelle allant de 10 à 16 (score chronologique 2 ; score sémiologique 2) et l'imputabilité extrinsèque à un niveau B4.

II. COMMENTAIRES

La mise sous traitement par le méthotrexate comporte un risque de toxicité. Les mécanismes physiopathologiques de cette toxicité comprennent les réactions immunologiques / immuno-allergiques immédiates ou retardées, classiquement non dose-dépendantes, et les mécanismes pharmacologiques dose-dépendants ou temps-dépendants [7-8].

Les effets toxiques du méthotrexate sont multiples comprenant une toxicité médullaire directe avec leucopénie, thrombopénie et anémie mégaloblastique, une élévation transitoire et temporaire des transaminases, une fibrose hépatique, voire une cirrhose, des malformations fœtales, une hypofertilité, des réactions immuno-allergiques [5]. La patiente présentait une toxicité médullaire avec une leucopénie, une thrombopénie, une anémie et une atteinte rénale. Du point de vue dermatologique, les effets nocifs rapportés dans la littérature sont essentiellement représentés par une toxicité cutanée et ou muqueuse à type d'éruption cutanée pouvant aboutir à des tableaux de pseudo-syndrome de Lyell [9].

Dans le traitement de la grossesse ectopique, la toxicité du méthotrexate serait moindre dans les protocoles monodoses qu'en multidoses [1,4] et les effets toxiques graves sont peu fréquents [5]. Toutefois la toxicité peut être d'une exceptionnelle gravité, à type de décollement bulleux pouvant aller du syndrome de Steven Johnson (SSJ) à la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell engageant souvent le pronostic vital. La distinction entre SSJ et NET se fait en fonction du pourcentage de surface corporelle décollée-décollable : SSJ < 10 %, syndrome de chevauchement ou zone indéterminée de 10 à 30 %, et NET > 30 % [7].

Dans le cas de la patiente, l'atteinte cutanée était estimée à 8 % et 13 % respectivement à l'admission et le lendemain. Elle était associée à une toxicité médullaire, rénale et hépatique. Gaïes et al. [10] ont également rapporté un cas de toxicité fatale avec le méthotrexate en traitement monodose de la grossesse ectopique.

Le délai de survenue de la toxidermie est de 4 à 28 jours après l'introduction de novo du médicament en cause [7]. Dans le cas de la patiente, le diagnostic de la réaction cutanée sévère a été fait au 9ème jour du traitement.

La prise en charge de la toxidermie sévère est essentiellement symptomatique, idéalement dans des unités de soins habituées à ces patients. Elle repose sur l'arrêt le plus précoce possible du médicament causal, les soins locaux cutanés et muqueux, les soins de réanimation (hydratation, alimentation entérale, lutte contre la douleur, thermorégulation, antibiothérapie). En plus des mesures ci-dessus, Soysal et al. eurent du succès en faisant recours à la plasmaphérese [5]. Dans notre cas, la patiente n'a pu être admise en réanimation faute de place.

La recherche de responsabilité du médicament dans un effet indésirable repose plutôt sur une démarche d'imputabilité prenant en compte la présentation clinique, la chronologie des événements et des prises médicamenteuses et l'élimination des diagnostics différentiels. Cette démarche diagnostique, complétée par une recherche bibliographique, permet dans la majeure partie des cas d'établir un lien de causalité entre le(s) médicament(s) et l'éruption cutanée [7]. Dans le cas de la patiente, l'évaluation de l'imputabilité par la méthode française fut très suggestive de la responsabilité du méthotrexate.

Du fait du risque d'effet indésirable grave, la mise sous traitement de méthotrexate nécessite un interrogatoire poussé à la recherche d'antécédent allergologique.

Le bilan pré thérapeutique du traitement au méthotrexate préconise le dosage de l'hémoglobine, de l'hématocrite, le compte plaquettaire ainsi que le groupe sanguin avec rhésus. Dans la pratique, il conviendra de ne pas administrer le méthotrexate en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de leucopénie, d'anémie, de thrombopénie importante, d'infection active, d'immunodéficience, de maladie gastro-intestinale évolutive ou d'antécédent de réaction d'hypersensibilité au méthotrexate [4]. Aussi certains médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les pénicillines, la ciprofloxacine, les sulfamides antibactériens, les inhibiteurs de la pompe à proton, peuvent potentialiser la toxicité du méthotrexate [4]. Il est nécessaire d'en tenir compte et de faire préciser par la patiente l'intégralité de son traitement habituel, y compris l'automédication afin d'éviter les interactions médicamenteuses nuisibles.

CONCLUSION

L'intérêt du méthotrexate dans le traitement médical de la grossesse extra utérine non rompue est connu. Toutefois, la toxicité inattendue de ce produit doit être gardée à l'esprit pendant son utilisation, pouvant être fatale. La prise préalable de précautions est alors nécessaire.

REFERENCES

1. **Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H.** Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaires. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015 ; 44 :212-9
2. **National Institute for Health and Care Excellence.** Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline. [En ligne] 2019. [Consulté le 10 juin 2019] Consultable à l'URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/resources/ectopic-pregnancy-and-miscarriage-diagnosis-and-initial-management-pdf-66141662244037>.
3. **Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R.** The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:995-8.
4. **Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P.** Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015;44:203-11.

5. **Soysal S, İlhan GA, Vural M, Yıldızhan B.** Severe methotrexate toxicity after treatment for ectopic pregnancy: A case report. *Turk J Obstet Gynecol* 2016;13:221-3.
6. **Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F et al.** Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 2011;66(6):517-25.
7. **Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L.** Toxidermies. *Rev Med Interne* 2015;36 :256-70.
8. **Posadas SJ, Pichler WJ.** Delayed drug hypersensitivity reactions – New concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
9. **Primka III EJ, Camisa C.** Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 815-8.
10. **Gaïes E, Ben Sassi M, Charfi R, Lakhal M, Klouz A, Trabelsi S.** Fatal methotrexate toxicity in a patient treated for an ectopic pregnancy. *Thérapie* 2016;71(3):348-50.