

Cas clinique

Intoxication aiguë à la phénytoïne par erreur d'administration de la fosphénytoïne (Prodilantin®)

M. Presutti*, L. Pollet, J.M. Stordeur, N. Bruder, F. Gouin

Département d'anesthésie-réanimation, CHU Timone, 13385 Marseille cedex, France

RÉSUMÉ

À la suite de l'évacuation chirurgicale d'un hématome sous-dural chronique, une patiente de 74 ans a reçu une injection de fosphénytoïne (Prodilantin®) en tant que prophylaxie anti-épileptique. Par une erreur favorisée par un étiquetage peu clair du produit, la dose administrée a été dix fois la dose prescrite. La phénytoïnémie était alors à $79 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Le principal effet secondaire a été un coma qui a duré cinq jours. Aucune anomalie cardiovasculaire n'a été notée. Les taux de phénytoïne sont retournés dans l'intervalle thérapeutique en huit jours. La patiente est sortie de l'hôpital sans séquelle liée à cette intoxication. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

effets secondaires / fosphénytoïne / intoxication / phénytoïne / Prodilantin®

ABSTRACT

Phenytoin intoxication due to an error in the administration of fosphenytoin.

Following surgery for a chronic subdural haematoma, a 74-year-old patient received fosphenytoin as prophylaxis for epilepsy. The patient received 10 times the prescribed dose. This error in the administration of fosphenytoin was facilitated by a confusing labeling of the product. The phenytoin blood level was $79 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. The main adverse effect was a coma requiring 5 days of mechanical ventilation. No adverse cardiovascular event was noted. The phenytoin blood levels returned toward the therapeutic range in 8 days. At discharge from the hospital 20 days after surgery, the patient did not have any sequela from the fosphenytoin intoxication. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

adverse effects / Fosphenytoin / intoxication / phenytoin

Nous rapportons un cas d'intoxication aiguë à la fosphénytoïne (Prodilantin®) lié à une erreur de posologie favorisée par un étiquetage peu clair du produit. Il est inhabituel du fait de l'absence de toxicité cardiaque qui est la complication rapportée dans les rares cas publiés chez l'enfant [1, 2]. Nous rappelons les risques et la symptomatologie de l'intoxication à la phénytoïne.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente de 74 ans, pesant 58 kg, ayant pour seul antécédent une hypertension artérielle traitée par Captolane® qui a été admise dans le service de neurochirurgie pour exploration d'une somnolence associée à des céphalées et des nausées. Le reste de l'examen clinique était normal. La scanographie cérébrale montrait un hématome sous-dural chronique temporo-pariétal droit avec déplacement des structures médianes. Un traitement anti-épileptique prophylactique par Dihydan® ($2 \text{ c}\cdot\text{j}^{-1}$) a été entrepris en vue d'une intervention chirurgicale.

La patiente a été surveillée et traitée pendant cinq jours (la phénytoïnémie était à $6,88 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), quand est survenu une aggravation clinique. Elle a donc été opérée de son hématome sous-dural sous anesthésie générale. L'intervention a duré 1h30 minutes, sans difficulté particulière. En milieu d'intervention la patiente a reçu une injection de 900 mg de Prodilantin® et a été transférée en unité de soins intensifs. L'extubation a été possible quatre heures plus tard. L'examen clinique était normal, il n'y avait ni déficit moteur ni syndrome confusionnel.

Reçu le 2 mai 2000 ; accepté le 9 août 2000.

* Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : nbruder@ap-hm.fr (M. Presutti).

Huit heures après l'injection peropératoire, et conformément au protocole anti-épileptique en vigueur dans le service, une injection de 375 mg de Prodilantin® en 45 minutes a été prescrite. À la fin de l'injection, il est apparu une altération brutale de la conscience, avec un score de Glasgow à 7, nécessitant une intubation et une ventilation artificielle. La scanographie cérébrale réalisée en urgence a éliminé une complication postopératoire. Les examens biologiques (ionogramme sanguin, numération sanguine, gaz du sang artériels) étaient normaux. La phénytoïnémie était à $79 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (N entre 10 et $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). On s'est aperçu alors d'une erreur d'administration de la dose de Prodilantin® (la patiente a reçu dix fois la dose prescrite). L'EEG montrait des signes de souffrance fronto-temporale droite (correspondant à la localisation de l'hématome sous-dural) et une électrogonèse globalement ralentie pouvant être en rapport avec une encéphalopathie médicamenteuse.

L'évolution neurologique a été lentement favorable. L'amélioration de l'état de conscience a suivi la décroissance des concentrations sanguines de phénytoïne (figure 1) et l'extubation trachéale a été possible au cinquième jour postopératoire, lorsque la phénytoïnémie était à $32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Tout au long de l'hospitalisation en réanimation, il n'a pas été observé d'anomalie cardiovasculaire et notamment pas de trouble du rythme ou de la conduction ni d'hypotension artérielle. La patiente est sortie de l'hôpital 20 jours après l'intervention sans séquelle neurologique. Par la suite, cette intoxication a été notifiée au centre régional de pharmacovigilance.

DISCUSSION

La fosphénytoïne est une prodrogue de la phénytoïne dépourvue d'activité anticonvulsivante dont l'autorisation de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration* date d'août 1996 en tant que substitut parentéral de la phénytoïne dans le traitement de l'épilepsie. L'AMM date de 1999. Il s'agit d'un ester phosphate de la diphénylhydantoïne, hydrosoluble (400 fois plus que la phénytoïne), faiblement liposoluble, fortement lié aux protéines plasmatiques (95 %), beaucoup plus stable en solution que la phénytoïne. La solution de Prodilantin® a un pH plus physiologique que celui du Dilantin® (8,6 vs. 12).

La fosphénytoïne est hydrolysée en phénytoïne phosphate et formaldéhyde par des phosphatases plasmatiques et tissulaires de façon complète et

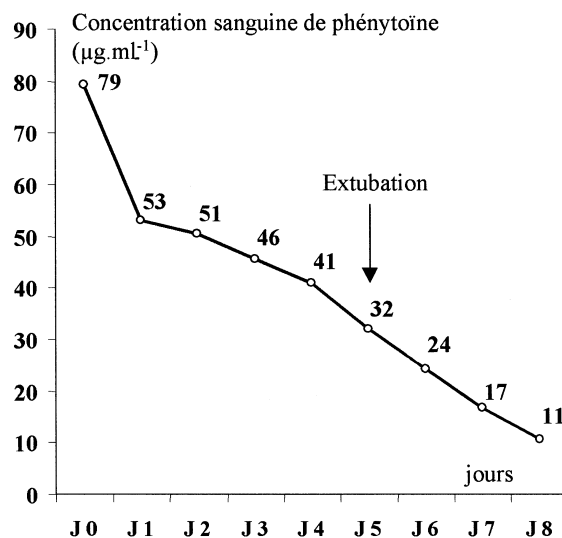


Figure 1. Évolution des concentrations sanguines de phénytoïne de j0 (jour du surdosage) à j8.

rapide. La demi-vie de conversion est de huit à 15 minutes, 75 mg de fosphénytoïne correspondent à 50 mg de phénytoïne. Cette dernière subit ensuite un métabolisme hépatique et une excrétion urinaire [3-5]. La surveillance biologique d'un traitement par fosphénytoïne est le dosage plasmatique de la phénytoïne.

Un des principaux effets secondaires lié à un surdosage est la toxicité neurologique. Ces effets sont variables en fonction de la gravité de l'intoxication. Les symptômes les plus fréquents sont un nystagmus avec vertiges et céphalées, une incoordination motrice avec ataxie et diplopie [3, 4, 6]. Un coma n'est observé que lorsque la phénytoïnémie dépasse $75 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. En outre il a été décrit plusieurs cas d'atrophie cérébelleuse irréversible après intoxication aiguë à la phénytoïne. Il faut cependant noter que cette dernière complication survient préférentiellement lors des surdosages chroniques [7].

La toxicité cardiovasculaire, également bien connue, se manifeste classiquement par une hypotension artérielle et des troubles électrocardiographiques (élargissement du QRS et de l'espace PR) [3, 8]. Ces effets dépendent de la voie d'administration (rare toxicité après administration per os), de la posologie administrée, et surtout de la vitesse d'injection intra veineuse [3]. Dans les deux cas publiés, l'intoxication aiguë a été révélée par un arrêt cardiaque [1,

2]. Il s'agissait de deux enfants (8 mois et 13 jours) pour lesquels les doses injectées étaient plus importantes que chez notre patiente (71 et 110 mg·kg⁻¹) et injectées en 15 minutes. Dans ce cas clinique, la durée de l'injection a été de 45 minutes, ce qui explique peut-être l'absence de trouble cardiaque. La tolérance hémodynamique devrait être meilleure avec la fosphénytoïne grâce au pH moins alcalin de la solution et à l'augmentation plus lente des concentrations sanguines en phénytoïne. L'hypotension artérielle est parfois retardée par rapport à la perfusion intraveineuse de 15 minutes à deux heures avec la fosphénytoïne, alors qu'elle est contemporaine de la perfusion avec la phénytoïne [3]. Une intoxication par le formate ou le phosphate libérés lors du métabolisme de la fosphénytoïne en phénytoïne pourrait également expliquer une mauvaise tolérance cardiaque lors d'un surdosage. Dans un des deux cas publiés chez l'enfant, une hyperphosphorémie à 8,4 mmol·L⁻¹ a été mesurée [1]. Chez l'adulte la quantité de phosphate et de formate produits sont très faibles. La quantité de phosphate libéré par mg de fosphénytoïne est de 0,0037 mmol soit 14 mmol chez notre patiente [9]. Une augmentation significative de la concentration plasmatique de formate peut également être exclue car les prélèvements sanguins réalisés dans l'heure qui a suivi le surdosage n'ont pas montré d'acidose métabolique (pH artériel = 7,37, bicarbonates = 23 mmol·L⁻¹) ni d'hypocalcémie (calcémie préopératoire = 2,10 mmol·L⁻¹ ; calcémie après le surdosage 2,14 mmol·L⁻¹).

D'autres effets systémiques, qui ne sont pas retrouvés dans ce cas clinique, peuvent être rencontrés : une hypoglycémie [10], une hépatite avec fièvre, rash cutané et lymphadénopathie généralisée régressive à l'arrêt du traitement [11].

Le seul traitement de ces intoxications aiguës est symptomatique jusqu'à élimination de la phénytoïne : la dialyse, la diurèse forcée, les plasmaphèreses sont inefficaces et ne sont pas sans risques [5]. On s'aperçoit, d'après notre observation, que la diminution des concentrations sanguines de phénytoïne est lente, des concentrations thérapeutiques n'ayant été obtenues qu'en 8 jours (*figure 1*).

L'erreur ayant conduit au surdosage est due à une erreur de préparation du Prodilantin®. Cette faute est survenue peu après l'introduction du Prodilantin® dans le service. L'étiquetage du flacon comporte trois

indications : la dose totale de fosphénytoïne, la dose par mL de solution et l'équivalent phénytoïne. La mention la plus lisible est la dose par mL de solution (75 mg·mL⁻¹), ce qui rend la confusion possible avec la dose totale du flacon qui comporte dix mL de solution. C'est effectivement l'erreur faite par l'infirmier qui a donc préparé dix fois la posologie prescrite. La même erreur conduisant à une intoxication létale a été rapportée [12]. Récemment, l'information sur les flacons a été modifiée ce qui diminue le risque d'erreur et montre l'importance de la pharmacovigilance.

CONCLUSION

Cette observation rapporte un cas de coma par une intoxication aiguë à la fosphénytoïne. L'absence de toxicité cardiaque est peut être due à une meilleure tolérance du Prodilantin® par rapport au Dilantin®, ou à l'injection lente du produit.. Il faut souligner l'importance de la clarté de l'étiquetage et de l'information au personnel infirmier lors de l'introduction de tout nouveau produit en réanimation.

RÉFÉRENCES

- 1 Rose R, Cisek J, Mickell J. Fosphenytoin-induced bradycardia arrest in an infant treated with charcoal hemofiltration. *J Toxicol Clin Toxicol* [abstract] 1998 ; 36 : 473.
- 2 Lieber BL, Snodgrass WR. Cardiac arrest following large intravenous fosphenytoin overdose in an infant. *J Toxicol Clin Toxicol* [abstract] 1998 ; 36 : 473.
- 3 Luer MS. Fosphenytoin. *Neurol Res* 1998 ; 20 : 178-82.
- 4 Boucher BA. Fosphenytoin : a novel phenytoin prodrug. *Pharmacotherapy* 1996 ; 16 : 777-91.
- 5 Knapp LE, Kugler AR. Clinical experience with Fosphenytoin in adults : pharmacokinetics, safety, and efficacy. *J Child Neurol* 1998 ; 13 Suppl 11 : S15-S8.
- 6 Larsen JR, Larsen LS. Clinical features and management of poisoning due to phenytoin. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989 ; 4 : 229-45.
- 7 Kuruvilla T, Bharucha NE. Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1997 ; 38 : 500-2.
- 8 Evers ML, Izhar A, Aquil A. Cardiac monitoring after phenytoin overdose. *Heart Lung* 1997 ; 26 : 325-38.
- 9 Eldon MA, Sedman AJ, Kugler AR. Intravenous administration of fosphenytoin : lack of significant change in fosphenytoin metabolites phosphate and formate, and in electrolyte concentrations. *Epilepsia* 1996 ; 37 Suppl 5 : 156.
- 10 Manto M, Preiser JC, Vincent JL. Hypoglycemia associated with phenytoin intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996 ; 34 : 205-8.
- 11 Gloria L, Serejo F, Cruz E, Freitas J, Costa A, Ramalho F, et al. Diphenylhydantoin-induced hepatitis : a case report. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 411-4.
- 12 Cohen MR. Flawed dispensing practice and Cerebyx label confusion result in child's death. *Hospital Pharmacy* 1998 ; 33 : 828-31.