

Cas de méthémoglobinémie associée à la dapsoné en oncologie pédiatrique

Thanh Thao Ngo, Jessika Truong

Résumé

Objectif : Présenter une discussion de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement de la méthémoglobinémie provoquée par la dapsoné chez les enfants atteints d'un cancer.

Résumé des cas : Il s'agit de deux patients traités pour un cancer, recevant de la dapsoné quotidiennement en prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*.

Les patients ont présenté des épisodes de désaturation, de cyanose et des valeurs de méthémoglobinémie anormalement élevées. Le diagnostic retenu est celui d'une méthémoglobinémie secondaire à l'utilisation de la dapsoné.

Discussion : La méthémoglobinémie est soit d'origine congénitale soit d'origine toxique. Parmi les causes toxiques, on retient la dapsoné comme étant à l'origine de la méthémoglobinémie chez nos patients. Le mécanisme par lequel la dapsoné provoque une méthémoglobinémie n'est pas encore élucidé. Quelques cas sont rapportés dans la littérature scientifique.

Conclusion : À la suite de l'arrêt de la dapsoné, la méthémoglobinémie s'est résolue peu après chez nos deux patients, sans intervention complémentaire.

Mots clés : Dapsoné, prophylaxie *Pneumocystis jiroveci*, oncologie pédiatrique

Introduction

L'infection à l'origine de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC), anciennement à *pneumocystis carinii*, représente une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients immunosupprimés¹. Alors que le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) est le traitement prophylactique de première ligne, la dapsoné est une solution de remplacement peu coûteuse et efficace^{1,2}. La méthémoglobinémie est un effet secondaire connu de la dapsoné, mais elle est surtout rapportée dans des cas d'intoxication aiguë^{2,3}. Nous présentons ici des cas de méthémoglobinémie associée à une dose quotidienne prophylactique de dapsoné chez des enfants atteints de cancer.

Présentation des cas

Cas 1

Un garçon de deux ans et demi traité avec la chimiothérapie pour une leucémie lymphoblastique aigüe (LAL)

se présente à la clinique d'hémo-oncologie avec les signes et symptômes suivants : toux depuis deux semaines avec exacerbation durant les derniers jours, fièvre avec une température axillaire de 38,2 °C et tachypnée. À la suite de l'évaluation médicale et des résultats de tests sanguins qui démontrent une neutropénie grave (décompte absolu de neutrophiles : 0,18 x 10⁹/l) et une anémie (valeur d'hémoglobine = 79 g/l), le patient est hospitalisé. On commence immédiatement à lui donner des antibiotiques intraveineux selon le protocole de neutropénie fébrile de l'institution : tobramycine et piperacilline/tazobactam. Les résultats de la radiographie pulmonaire démontrent un infiltrat du poumon gauche. Outre les antibiotiques intraveineux, on prescrit l'azithromycine orale, le fluticasone et le salbutamol en inhalation. Le patient n'a aucune allergie médicamenteuse. On poursuit l'administration de la dapsoné que le patient prenait comme mesure de prophylaxie contre le PPC et la codéine que le patient prenait à la maison pour soulager la toux. Quant à la chimiothérapie orale, on décide de l'interrompre temporairement en raison de la gravité de la neutropénie. La saturation en oxygène de l'air ambiant du patient est de 87 %, on commence à lui donner de l'oxygène à raison de 0,5 litre par minute ; avec cette intervention, on note une amélioration de l'ordre de 5 %.

À la suite d'une consultation avec les experts des départements de maladies respiratoires et de maladies infectieuses, on suspecte une infection au *Bordetella pertussis*. On ajoute le montélukast à l'arsenal thérapeutique, par contre on cesse l'administration du fluticasone et du salbutamol. Trois jours après son admission, le patient est afébrile, et son état général semble s'améliorer, son rythme respiratoire est normal, et la toux à diminué. Toutefois il requiert encore de 0,5 à 0,75 litre d'oxygène par minute et désature occasionnellement. Le patient continue à recevoir de l'oxygène au moyen de lunettes nasales afin de maintenir la saturation en oxygène à plus de 92 %. On note que la pression partielle d'oxygène est normale (PaO₂). Quelques jours plus tard, les analyses de biochimie ne

Thanh-Thao Ngo, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill

Jessika Truong, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill

Tableau I : Profil des cas

Diagnostic		Raison de l'arrêt -TMP-SMX	Durée de traitement avec dapsoné (dose)	Valeurs de labo (metHb)		Signes et Symptômes
				Date	MetHb	
Cas 1	LAL	Effet secondaire : intolérance gastrique	1,5 mg/kg depuis 4 mois	26/01	7,4 %	- Tachypné
				27/1	2,8 %	Cyanose
				28/1	1,4 %	- Désaturation - Coloration bleutée des muqueuses
Cas 2	Tumeur cérébrale	Contre-indiqué dans le protocole lorsque septra est utilisé en concomitance avec la radiothérapie	1 mg/kg depuis 3 mois	18/2	19,2 %	- Cyanose
				19/2	11,5 %	- Désaturation
				20/2	6,4 %	- Coloration bleutée des muqueuses
				21/2	4,1 %	
				22/2	2,9 %	

MetHb : Méthémoglobinémie

démontrent aucune particularité, et les résultats de cultures microbiologiques et virologiques redeviennent négatifs. Par contre, le patient est toujours pancytopénique et sa saturation d'oxygène à l'air ambiant est de 88 %. Il requiert toujours une oxygénothérapie nasale. Devant l'amélioration clinique et la radiographie pulmonaire normale, comment expliquer le besoin en oxygène du patient ? On pratique une gazométrie sanguine afin de détecter une méthémoglobinémie. Le gaz sanguin révèle une valeur de méthémoglobine de 7,4 % (valeur normale < 2 %). Après une analyse pharmacothérapeutique, on cesse l'administration de dapsoné. À la suite de l'arrêt du dapsoné, la méthémoglobine revient à la normale deux jours plus tard, et le patient sature à 94-95 % à l'air libre. La valeur anormale de méthémoglobine secondaire à la prise de dapsoné expliquerait alors la faible saturation en oxygène malgré une radiographie pulmonaire normale. Le patient retourne à la maison après treize jours d'hospitalisation avec, comme traitement prophylactique du PPC, du triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Cas 2

Un garçon de 11 ans, dont le diagnostic est un glioblastome de la corde dorsale, a été traité récemment au moyen de la radiothérapie et de la chimiothérapie orale (lomustine et temozolamide). Il est admis à l'hôpital pour une fièvre, une pancytopénie, et on suspecte une sinusite. Un CT-scan confirme la sinusite. Les cultures microbiologiques redeviennent positives quant au *Staphylocoque aureus* dans le sang. On entame un traitement aux antibiotiques à large spectre (piperacillin, cloxacillin et tobramycine) ainsi qu'au filgastim pour la neutropénie grave. On poursuit à l'hôpital l'administration de dapsoné et de dexaméthasone que le patient prenait à la maison. Ce dernier ne présente aucune allergie aux médicaments. Trois jours après son admission, on remarque chez notre patient une cyanose des lèvres ainsi qu'une coloration bleutée des muqueuses. La saturation pulsée à l'air libre est à 91-92 %, on ne note aucune détresse respiratoire, et la mesure de PaO₂ artérielle est normale. Un niveau de MetHb est demandé lorsque surviennent des épisodes de désatura-

tion à l'air ambiant. Le patient reçoit alors une ventilation assistée sous FiO₂ = 0,50. Avec cette intervention, l'oxymétrie indique une saturation d'oxygène à 90 %. Le patient est afebrile après 48 heures et est cliniquement stable à l'exception de son besoin en oxygène. On cesse l'administration de dapsoné, et la méthémoglobinémie passe de 19,2 % à 11,5 % en moins de 24 heures. L'enfant est sevré de la ventilation assistée. Les valeurs de méthémoglobine provenant de la gazométrie artérielle se normalisent quatre jours après l'arrêt de la dapsoné, et la saturation est normale sans oxygène. Le diagnostic retenu des épisodes de désaturation persistante, malgré une pression d'oxygène partielle normale, est celui d'une méthémoglobinémie due à l'utilisation de dapsoné. Lors de son congé de l'hôpital, le patient reçoit du triméthoprim-sulfaméthoxazole comme traitement prophylactique du PPC, étant donné qu'il a terminé ses traitements de radiothérapie.

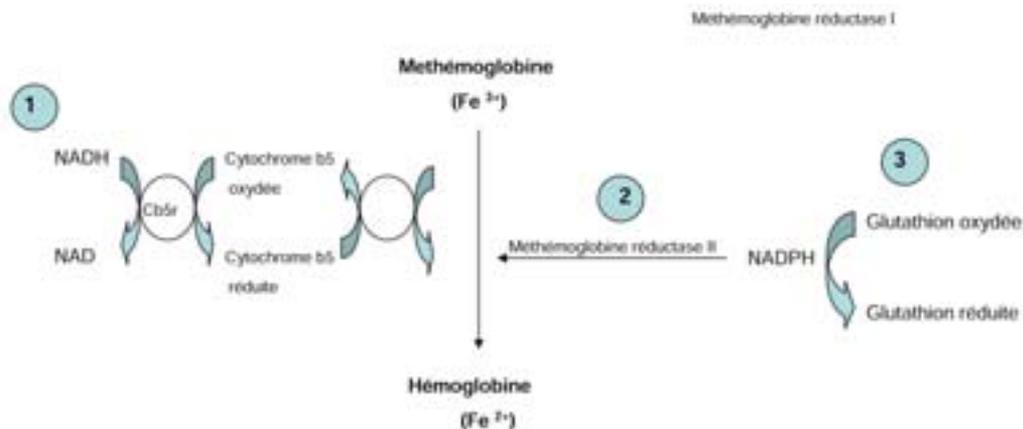
Analyse

Chez l'individu en bonne santé, la méthémoglobine ne constitue que 1 % de l'hémoglobine totale. La méthémoglobine est obtenue par l'oxydation de l'atome de fer ferreux (ion Fe²⁺) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe³⁺) par différents agents, comme les nitrates. Le fer à l'état trivalent est alors incapable de lier l'oxygène. La réaction inverse est catalysée par deux enzymes, la cytochrome b5 réductase (qui est dépendante la NADH) et la NADPH méthémoglobine réductase^{4,5,6,7}.

Tableau II : Médicaments pouvant induire une méthémoglobinémie^{3,6,7}

Acétaminophène	Bleu de méthylène
Acide aminosalicilylique	Métoclopramide
Benzocaïne	Nitrate et nitrite
Celecoxib	Nitrofurantoïne
Chloroquine	Nitroglycérine
Cocaïne	Nitroprusside
Dapsoné	Phenazopyridine
Fentanyl	Phenelzine
Hydralazine	Prilocaine
Isosorbide Dinitrate	Primaquine
Isosorbide mononitrate	Rasburicase
Lidocaïne	Sulfonamides

Figure 1 : Voies de réduction de la méthémoglobine



NADH : nicotinamide adenine dinucleotide
 NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
 Cb5r : Cytochrome b5 réductase

La voie 1 représente plus de 95 % de la conversion de méthémoglobine en hémoglobine. La voie 2 n'en représente qu'environ 5 %. Dans la voie 3, des agents oxydants, comme la dapson, interfèrent, empêchant la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine.

Les symptômes de méthémoglobinémie résultent généralement de l'hypoxie, la méthémoglobine étant incapable de fixer l'oxygène, contrairement à l'hémoglobine. Lorsque la fraction de méthémoglobine se situe au-dessus de 10 %, on peut observer une légère décoloration de la peau (pâle, bleu gris). Entre 15 et 25 % de méthémoglobine, le patient peut être encore relativement asymptomatique, mais la cyanose est souvent présente. Par la suite, à des concentrations de 25 à 50 %, le patient peut souffrir de maux de tête, de dyspnée, d'étourdissements, de faiblesse, de tachycardie et de confusion. De l'acidose, des arythmies cardiaques, des convulsions et le coma peuvent survenir à des concentrations de méthémoglobine au-delà de 50 %. Une fraction de méthémoglobine au-delà de 70 % peut être fatale^{4,8}. Dans les cas présentés, les patients étaient symptomatiques, malgré des valeurs de méthémoglobinémie inférieures à 20 %. Ceci peut s'expliquer par l'anémie que présentaient les patients lors de leur admission à l'hôpital.

Le mécanisme d'action de méthémoglobinémie causé par la dapson n'est pas encore élucidé. La corrélation entre la dose de dapson et la fréquence d'administration n'a pas été établie. Williams et coll. ont récemment suggéré qu'il pouvait y avoir une corrélation entre les niveaux de l'enzyme cytochrome b5 reductase (Cb5R) et le risque de méthémoglobinémie lorsqu'il y a prise de dapson. Cette enzyme est un élément important responsable de la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine

(voir figure 1). Les chercheurs ont suivi les concentrations de méthémoglobine chez quinze patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique sous traitement avec la dapson à raison de 5 à 10 mg/kg/semaine (maximum 100 mg par dose) divisés en trois doses administrées le lundi, le mercredi et le vendredi. Trois des quinze patients (20 %) ont souffert d'une méthémoglobinémie symptomatique avec une concentration de méthémoglobine moyenne de 11,67 %. Les chercheurs ont ensuite mesuré les niveaux de Cb5R chez dix des quinze patients étudiés, dont les trois qui avaient souffert de méthémoglobinémie. Le groupe de patients symptomatiques avait un niveau de Cb5R plus faible et les sept autres patients avaient un niveau de Cb5R normal et n'ont pas développé de méthémoglobinémie. Les auteurs ont donc conclu qu'un niveau plus faible de Cb5R et/ou un état hétérozygote de cet enzyme pouvaient prédisposer les enfants atteints d'une LAL à développer une méthémoglobinémie s'ils étaient traités avec de la dapson.

On a également pensé que la méthémoglobinémie pourrait être causée par le métabolite actif de la dapson, soit la dapson hydroxylamine, obtenue à la suite de son métabolisme par l'intermédiaire du cytochrome P450. Puisque la demi-vie d'élimination de la dapson et de ses métabolites semble plus longue chez les enfants âgés de quatre à douze mois, l'accumulation de ce métabolite pourrait expliquer le développement de méthémoglobinémie chez ces patients^{5,8}. Finalement, puisque la dapson est un agent

Tableau III : Niveaux de méthémoglobine et symptômes associés^{4,8}.

Méthémoglobine %	Symptômes	Notes
< 15 %	Asymptomatique	Symptomatique si tableau d'anémie présent
20-30 %	Fatigue, mal de tête, cyanose, altération de l'état mental	Des conditions telles que : anémie, maladies cardio-vasculaire, sepsis etc. peuvent amplifier les conséquences de l'hypoxémie causée par la méthémoglobinémie
30-50 %	Mal de tête, dyspnée	
50-70 %	Léthargie, convulsion, coma	
> 70 %	Mort	

oxydant, elle peut interférer dans la réduction du glutathion, qui affecte la conversion d'hémoglobine en méthémoglobine^{6,7} (figure 1). Par contre, aucune corrélation entre la dose ou la fréquence d'administration n'a pu être établie⁵.

Discussion

La pneumonie à PCP est une infection potentiellement sérieuse chez les patients immunosupprimés¹. À l'Hôpital de Montréal pour Enfants, nous utilisons le triméthoprimsulfaméthoxazole comme agent de première ligne, à raison de 5 mg/kg/jour, divisés en deux doses journalières (maximum 160 mg par dose), trois jours consécutifs par semaine chez nos patients traités pour un cancer. Lorsque ce médicament n'est pas bien toléré (effets secondaires gastro-intestinaux, réaction allergique, neutropénie, résistance microbienne) ou s'il n'est pas permis dans le protocole de recherche dans lequel le patient est admis, la dapsonne (1-2 mg/kg/jour, maximum 100 mg par jour) constitue notre deuxième ligne de traitement. Nous évaluons qu'environ 30 % de nos patients reçoivent de la dapsonne comme méthode prophylactique contre le PCP. Nous avons retrouvé quelques rapports de cas de méthémoglobinémie associée à la dapsonne lorsqu'elle était utilisée à des doses prophylactiques. Mandrell et coll. ont rapporté quatre exemples similaires aux nôtres, soit trois enfants ayant un diagnostic de LAL et un enfant atteint d'une leucémie aiguë promyélocytaire⁶. Ces patients recevaient la dapsonne en raison d'antécédents d'allergie au TMP-SMX. Les auteurs n'ont pas mentionné la dose de dapsonne que recevaient ces patients, mais dans chacun des cas, la dapsonne a été interrompue, et les symptômes (pâleur, basse saturation en oxygène) ont été résolus deux à quatre jours suivant l'arrêt du médicament.

Une étude cas-témoin a été menée afin d'évaluer la toxicité et l'efficacité de la dapsonne chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse comme moyen prophylactique contre le PPC. Sur un total de 155 patients recevant de la dapsonne, les chercheurs ont rapporté quatorze cas d'hémolyse, dont cinq associés à de la méthémoglobinémie. On a cessé l'administration de dapsonne à onze de ces patients, et on a constaté une amélioration ou une résolution de leur état. Finalement, un cas de méthémoglobinémie a été rapporté chez un enfant de onze ans atteint de purpura thrombocytopénique auto-immun chronique, qui recevait un traitement de rituximab, prednisone et dapsonne, entamé sept jours auparavant⁹. On a remarqué une coloration bleutée de ses lèvres moins de 24 heures après le début de l'administration de la dapsonne. L'enfant présentait de la cyanose péri-orale, sa saturation à l'oxygène était de 89 %, sa fraction de méthémoglobine était élevée. On a cessé l'administration de la dapsonne, et l'état physique du patient s'est amélioré trois jours plus tard.

En nous basant sur la chronologie des événements, nous pensons que la prise de la dapsonne par nos deux patients a

probablement précipité les épisodes de méthémoglobinémie. L'utilisation de l'échelle de probabilité des effets indésirables aux médicaments de Naranjo¹⁰ a permis d'obtenir un lien probable entre les manifestations cliniques de méthémoglobinémie et l'utilisation de la dapsonne chez nos patients, puisque le score se situait entre 6 et 7.

Il n'existe pas d'algorithme pour le traitement de la méthémoglobinémie induite par la dapsonne prise à des doses prophylactiques. Selon les cas rapportés ainsi que notre propre expérience, l'arrêt de la dapsonne permet la résolution de la méthémoglobinémie en moins de quatre jours et sans aucun autre traitement spécifique. En l'absence d'un déficit en G6DP, l'administration intraveineuse de bleu de méthylène, un donneur d'électrons permettant une conversion plus rapide de la méthémoglobine en hémoglobine, constitue le traitement de première ligne pour les patients qui ont des signes et symptômes potentiellement mortels, des symptômes persistants ou encore chez qui la fraction de méthémoglobine demeure élevée malgré l'arrêt de la dapsonne. La dose est de 1 à 2 mg/kg de solution de bleu de méthylène 1 % par voie intraveineuse en cinq minutes. Cette dose peut être répétée deux à quatre heures plus tard au besoin, jusqu'à une dose maximale de 7 mg/kg^{5,9,11}. Il est intéressant de noter que le bleu de méthylène peut lui aussi induire une méthémoglobinémie³.

Williams et coll. ont proposé un intéressant algorithme de suivi des patients recevant de la dapsonne en prévention de la PCP⁵. Ils recommandent d'évaluer initialement la présence de signes et symptômes de cyanose (saturation en oxygène, formule sanguine complète, fatigue, maux de têtes, étourdissements) toutes les semaines, puis une diminution de la fréquence du suivi après quatre à six semaines de traitement. Dans le cas de nos deux patients, aucun antidote n'a été administré. La gravité des signes et symptômes d'une méthémoglobinémie dépend du niveau de méthémoglobine. Il n'était donc pas indiqué de traiter les patients de manière plus agressive. Seul le retrait de la dapsonne a amélioré les signes et symptômes, et la méthémoglobinémie s'est progressivement normalisée dans les jours suivants. Évidemment, nous n'avons pas essayé de renouveler l'expérience.

Conclusion

Notre population de patients immunosupprimés étant à la hausse, l'utilisation de la dapsonne pourrait s'avérer plus fréquente. Il est donc important de se rappeler que la méthémoglobinémie est un effet secondaire possible de la dapsonne, même lorsque cette dernière est administrée à des doses prophylactiques, et que les manifestations de cette condition peuvent survenir rapidement après l'administration de cet agent. Cette présomption est plus sérieuse encore s'il existe une discordance importante entre la cyanose et la mesure de la pression partielle d'oxygène, qui est normale dans le cas d'une méthémoglobinémie. Un suivi des signes et symptômes liés à la méthémoglobinémie

mie ainsi que l'arrêt de la dapsone en cas de méthémoglobinémie constituent des interventions importantes du pharmacien.

Pour toute correspondance :

Jessika Truong

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital de Montréal pour enfants

2300, rue Tupper

Montréal (Québec) H3H 1P3

Téléphone : 514 934-1934, poste 22215

Télécopieur : 514 412-4361

Courriel : jessika.truong@muhc.mcgill.ca

Abstract

Purpose: To discuss the pathophysiology, diagnosis and treatment of methemoglobinemia caused by dapsone in children with cancer.

Case Summary: Two patients treated for cancer and also taking daily dapsone for prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia had episodes of desaturation, cyanosis and abnormally elevated methemoglobinemia levels. The diagnosis of methemoglobinemia secondary to dapsone use was made.

Discussion: Methemoglobinemia either can be of congenital or toxic etiology. Among the toxic causes, dapsone was found to be one of the causes of methemoglobinemia in our patients. The mechanism by which dapsone induces methemoglobinemia has not yet been elucidated. A few cases have been reported in the scientific literature.

Conclusion: Following the discontinuation of dapsone and without any additional intervention, there was resolution of methemoglobinemia soon after in our two patients.

Key Words: Dapsone, *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis, pediatric

Références

1. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in *Pneumocystis Pneumonia* (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655-64.
2. Hugues WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review. *Clin Infect Dis* 1998;27:191-204.
3. Micromedex Healthcare Series [En ligne]. New Jersey: Thomson Healthcare 2002-2007. <http://www.thomsonhc.com> (page consultée le 20 mars 2007).
4. Osterhoudt KC. Methemoglobinemia. Dans : Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, rédacteurs. *Clinical toxicology*, 1e éd. Philadelphia: S.B. Saunders Company; 2001. p. 202-17.
5. Williams S, MacDonald P, Hoyer JD, Barr RD, Harish Athale U. Methemoglobinemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving dapsone for *Pneumocystis Carinii* Pneumonia (PCP) prophylaxis: a correlation with cytochrome b5 reductase (Cb5R) enzyme levels. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:55-62.
6. Mandrell BN, McCormick JN. Dapsone -induced methemoglobinemia in pediatric oncology patients: case examples. *J Pediatr Oncol Nurs* 2001;18:224-8.
7. Ward KE, McCarthy MW. Dapsone-induced methemoglobin. *Ann Pharmacother* 1998;32:549-53.
8. Camp NE. Methemoglobinemia. *J Emerg Nurs* 2007;33:172-4.
9. Schiff DE, Roberts WD, Sue YJ. Methemoglobinemia associated with dapsone therapy in a child with pneumonia and chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:395-8.
10. University of Texas Health Science center. Clinical resources – Alert. [En ligne] www.clinical.uthscsa.edu/adr.shtml. (Page consultée le 20 mars 2007).
11. Taketomo CK, Hodding JH., Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 13e éd. Lexi-Comp Inc. 2006-2007:1810.