

INGESTION ACCIDENTELLE DE CAPSULES DE TIOTROPIUM

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Responsable scientifique en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

Monique Dorval, B. Sc. (inf.), CSPI

Infirmière clinicienne, Centre antipoison du Québec

RÉSUMÉ

Les erreurs thérapeutiques suivant l'ingestion non intentionnelle de capsules de tiotropium destinées à être administrées par inhalation sont plus fréquentes qu'on pourrait le croire. En effet, le Centre antipoison du Québec a reçu 455 appels à ce propos de 2008 à 2013, et la majorité des patients étaient des femmes âgées de 65 ans et plus. Malgré le fait que l'ingestion de ces capsules ne comporte pas un risque significatif de toxicité, il ne faut pas oublier qu'elle peut causer un échec thérapeutique et augmenter les coûts de santé.

DESCRIPTION DE CAS

Cas 1

Une dame de 89 ans asymptomatique appelle le Centre antipoison du Québec (CAPQ) 45 minutes après avoir avalé sa capsule de tiotropium par distraction. Elle explique qu'elle gère elle-même l'administration de sa médication et qu'en trois ans, c'est la première fois qu'une telle erreur survient. Elle raconte qu'elle a l'habitude de déposer la capsule dans son assiette avant de la mettre dans le dispositif permettant l'inhalation du produit.

Cas 2

Une femme de 47 ans asymptomatique contacte son pharmacien communautaire à la suite d'une erreur thérapeutique. Il y a 15 minutes, alors qu'elle parlait à une autre personne, cette femme aurait avalé sa capsule de tiotropium en même temps que sa capsule de sertraline, placée juste à côté. Ne connaissant pas les risques associés à l'ingestion d'une capsule de tiotropium, le pharmacien adresse alors sa patiente au CAPQ.

Cas 3

Un lundi matin, le pharmacien responsable de la validation des ordonnances d'un centre hospitalier de soins de longue durée intercepte une prescription suspecte rédigée pendant la fin de semaine; les soins infirmiers avaient déjà commencé le traitement. Le médecin d'une dame de 93 ans lui avait prescrit « *Deux capsules de tiotropium une fois par jour le matin, ouvrir les capsules et mettre sur de la compote* ». Le pharmacien avise immédiatement les soins infirmiers de ne pas respecter cette ordonnance jusqu'à nouvel avis et contacte le médecin. Ce dernier lui mentionne que la patiente n'était pas capable d'inhaler adéquatement la capsule. Pour cette raison, il avait décidé de lui faire prendre les capsules par voie orale. Le pharmacien en profite alors pour faire de l'enseignement auprès du médecin et des soins infirmiers et modifier l'ordonnance pour de l'ipratropium en nébulisation.

DISCUSSION

Les capsules de tiotropium (Spiriva^{md}) destinées à l'inhalation sont indiquées dans le traitement d'entretien unique quotidien prolongé du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.⁽¹⁾ Les capsules doivent être utilisées seulement avec le dispositif pour inhalation fourni et ne doivent pas être avalées.⁽¹⁾

De 2008 à 2013, le CAPQ a reçu 455 appels suivant l'ingestion non intentionnelle de capsules de tiotropium, soit une moyenne de 76 appels annuellement. Dans la majorité des cas, soit 65 % (n = 296/455), il s'agissait de femmes. La répartition des appels selon le groupe d'âge était : 16 à 44 ans, 1 % (n = 5/455); 45 à 64 ans, 25 % (n = 112/455); 65 à 74 ans, 27 % (n = 122/455); 75 ans et plus, 24 % (n = 109/455); âge inconnu, 23 % (n = 107/455). La plupart des patients étaient asymptomatiques au moment de l'appel (n = 449/455; 99 %), et lorsqu'ils étaient symptomatiques, ce n'était pas en lien avec le tiotropium. Dans tous les cas, l'ingestion était jugée non toxique. La grande majorité des patients ont pu demeurer à leur domicile (n = 446/455; 98 %). Quant aux 2 % d'appels restant, il s'agissait d'appels provenant de professionnels de la santé qui exercent dans un centre hospitalier.

Très peu de littérature scientifique existe concernant l'ingestion accidentelle de tiotropium. En effet, seulement cinq résumés d'affiches de congrès ont été répertoriés, et tous ont trait à des cas déclarés à des centres antipoison.⁽²⁻⁶⁾

En 2010, le National Poisons Information Service (NPIS) de Grande-Bretagne mentionnait que l'ingestion de capsules de tiotropium représentait 3,2 % de tous les appels reçus en raison d'une erreur thérapeutique sur une période de 18 mois.⁽⁴⁾ Un an plus tard, le NPIS a déclaré un cas d'ingestion accidentelle de 8 capsules de tiotropium (dose totale de 144 mcg) par une petite fille de 2 ans.⁽²⁾ Cette dernière aurait présenté un toxidrome anticholinergique comprenant : bouche sèche, mydriase, tachycardie et bouffées congestives; elle a reçu son congé après six heures d'observation dans un centre hospitalier. Ce cas chez une fillette semble hors du commun, puisque selon une autre étude rétrospective du NPIS sur 3 ans, l'âge médian des patients ayant fait une erreur de voie d'administration de leur capsule de tiotropium était de 72 ans (50-84 ans). Les indications usuelles pour cette médication, telles que pour le traitement de la bronchite chronique et de l'emphysème, peuvent expliquer ce biais apparent relié à l'âge.⁽³⁾

Deux résumés issus de centres antipoison américains (Louisiane et New York) font également état d'une augmentation annuelle des cas d'ingestion accidentelle de capsules de tiotropium.^(5,6) L'analyse des données statistiques du Centre antipoison de Louisiane compilées sur 5 ans (2005-2009) permet de conclure que le nombre d'appels concernant l'ingestion de capsules de tiotropium n'a cessé d'augmenter chaque année depuis que son usage a été approuvé. Dans la majorité des cas (n = 334/411; 81,3 %), l'appelant déclarait connaître la façon adéquate de prendre le médicament et avoir avalé la capsule soit par distraction soit dans un moment de confusion, souvent au moment de la prise d'autres médicaments. Les 77 autres personnes mentionnaient qu'elles croyaient que la capsule devait être avalée. En tout, 19 personnes (n = 19/334; 5,7 %) ont présenté des effets légers tels que des nausées, des vomissements, de la tachycardie, de l'agitation, de la sécheresse

buccale, de la douleur abdominale et de l'anxiété, dont la durée ne dépassait pas 8 heures selon la codification des données.⁽⁵⁾ De son côté, le Rocky Mountain Poison & Drug Center présentant une plus grande incidence des cas, conclut, à la suite de l'analyse des données du National Poison Data System, que l'ingestion de capsules destinées à l'inhalation comme le tiotropium survient plus souvent que le nombre de cas qui sont rapportés à la Food and Drug Administration; de plus, elle est en augmentation.⁽⁶⁾

Selon la monographie du produit : « [la] biodisponibilité orale absolue du tiotropium est de 2 à 3 % pour une dose de 64 µg [soit le contenu de 3,5 capsules]. Le faible degré d'absorption et la faible biodisponibilité orale ont été prédits à partir d'expériences sur des animaux à l'aide du médicament radiomarqué. [...] La faible biodisponibilité orale est un avantage définitif pour limiter l'absorption systémique après l'ingestion obligatoire d'une portion d'un médicament pour inhalation ».⁽¹⁾

En 2009, l'Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP Canada) a publié une déclaration d'incidents liés aux capsules de tiotropium et au dispositif permettant de l'inhaler. Ces incidents s'étaient produits dans des établissements de soins de courte durée, des établissements de soins de longue durée et chez des patients soignés en clinique externe.⁽⁷⁾ Il a été informé de 24 cas d'ingestion de capsules de tiotropium. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'ingestions non intentionnelles, puisque la capsule avait été apportée au patient dans un gobelet à médicaments généralement utilisé pour la prise orale de médication. ISMP Canada avait alors émis les recommandations suivantes :

- « Toute prescription ou délivrance de [tiotropium] doit être accompagnée de directives claires à l'intention du patient et du personnel soignant en ce qui concerne le mode d'administration du médicament, soit l'inhalation.
- Inscrire des messages connexes en caractères dominants dans les registres d'administration des médicaments, p. ex., POUR INHALATION SEULEMENT. POUR ADMINISTRATION À L'AIDE D'UN DISPOSITIF D'INHALATION SEULEMENT ».⁽⁷⁾

En juillet 2013, ISMP Canada a publié un second bulletin, cette fois-ci destiné aux consommateurs, ayant pour titre « Certaines capsules ne sont pas conçues pour être avalées ».⁽⁸⁾ Ce bulletin contient quelques conseils pour prévenir ce type d'erreur :

- « Si vous prenez un médicament ou aidez quelqu'un à prendre un médicament, ne présumez pas que toutes les capsules doivent être avalées. Lisez toujours attentivement l'étiquette et notez tout autre rappel indiqué sur l'emballage.
- Ne placez pas les capsules destinées à l'inhalation dans une dosette ou un pilulier. Conservez-les plutôt dans leur emballage original avec l'inhalateur. Pour ne pas oublier, vous pouvez demander à votre pharmacien d'apposer une étiquette de rappel sur l'emballage (par exemple, « Ne pas prendre par la bouche »).
- Lorsque vous recevez une nouvelle ordonnance, demandez au pharmacien de passer en revue les consignes avec vous et de vous expliquer comment vous devez prendre le médicament. Si vous avez besoin d'un inhalateur ou d'un autre dispositif, demandez au pharmacien de vous aider à vous exercer à l'utiliser. Ainsi, vous saurez comment prendre votre médicament une fois à la maison.

- Lisez toujours attentivement tous les renseignements fournis avec votre médicament. Si vous avez des questions, posez-les à votre pharmacien ou à un autre professionnel de la santé.
- Si vous ou un membre de votre famille avez accidentellement un de ces médicaments au lieu de le prendre au moyen d'un dispositif d'inhalation, demandez conseil à votre pharmacien ou à un autre professionnel de la santé ». ⁽⁸⁾

CONCLUSION

Tous les cas d'ingestion accidentelle de capsules de tiotropium ne sont évidemment pas déclarés aux centres antipoison. On peut donc émettre l'hypothèse que l'ampleur du problème est sous-estimée. Malgré le fait que l'ingestion de ces capsules ne comporte pas un risque significatif de toxicité, il ne faut pas oublier qu'elle peut causer un échec thérapeutique et augmenter les coûts de santé. Selon la *Liste de médicaments* publiée par la Régie de l'assurance maladie du Québec le 24 avril 2014, le Gouvernement du Québec rembourse 63 \$ pour 30 capsules aux personnes assurées, soit un coût minimum de 2,10 \$ par capsule (excluant les honoraires professionnels du pharmacien et les frais non couverts par les assureurs). Puisque la capsule ingérée n'a pas d'efficacité thérapeutique, la dose devra donc être prise de nouveau, mais cette fois par inhalation. L'échec thérapeutique se traduira pour le patient par un mauvais contrôle de sa maladie ou par un risque d'aggravation de celle-ci, une diminution de sa qualité de vie ainsi qu'une hausse de la consultation de professionnels de la santé. Le fabricant et les professionnels de la santé devraient donc s'assurer d'une utilisation optimale et sécuritaire du médicament.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers madame Lyse Lefebvre, pharmacienne au Centre antipoison du Québec pour l'extraction des données statistiques ainsi qu'envers le Dr René Blais, directeur médical du Centre antipoison du Québec pour la révision du présent document ainsi que pour ses précieux commentaires.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

RÉFÉRENCES

- (1) Monographie de produit - Spiriva. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée 2012-08-21. [En ligne] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00017478> (consulté le 2014-05-13).
- (2) Chincholkar V, James D, Cooper G, Thomas S. Accidental Tiotropium overdose in a child: a case report (abstract 306). Clin Toxicol (Phila) 2011;49(3):268-9.
- (3) Laing W, Good A, Bateman D. Therapeutic errors; enquiries to a scottish centre 2004-2007 (abstract 160). Clin Toxicol (Phila) 2008;46(5):387.
- (4) McGrory C, Laing W, Good A, Bateman D. Therapeutic errors involving spiriva® (Tiotropium Bromide): enquiries to UK national poisons information service (abstract 214). Clin Toxicol (Phila) 2010;48(3):289-90.
- (5) Ryan M, Arnold T, Ryan C. What Do You mean I'm not supposed to swallow SPIRIVA? (abstract 21). Clin Toxicol (Phila) 2010;48(6):608.
- (6) Varney S, Mrvos R, Bronstein A. Mistaken oral ingestion of inhalational medications for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (abstract 87). Clin Toxicol (Phila) 2008;46(7):606.
- (7) Déclaration d'incidents liés aux capsules et au dispositif d'inhalation Spiriva. Bulletin de l'ISMP Canada 2009;9(10):3-4. [En ligne] <http://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/BISMPC2009-10.pdf> (consulté le 2014-05-13).
- (8) Certaines capsules ne sont pas conçues pour être avalées. Bulletin de Médicamentssecrétaires ca 2013;4(5):1-2. [En ligne] <http://www.medicamentssecrétaires.ca/bulletins/dossiers/201307BulletinV4N5CapsulesNeSontPasConcues.pdf> (consulté le 2014-05-13).