

PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE DU METHOTREXATE



N° 8

HAUTE DOSE (MTX HD) AU CHU de NÎMES



M.Berruyer¹, A.Marlas¹, M.Knight¹, C.Cousin¹, M.Favier¹
¹Pharmacie, CHU Carémeau, Place Pr Debré 30029 Nîmes

Introduction

Le méthotrexate, cytotoxique anti-métabolite, est prescrit à haute dose ($>1g/m^2$) dans les cancers hématologiques.

Sa toxicité dépend de la dose administrée et non de la dose cumulée et peut conduire rapidement à une insuffisance rénale sévère.

Le but de cette démarche est d'actualiser, d'homogénéiser les pratiques et d'assurer leur diffusion afin d'optimiser la prise en charge de cette toxicité.

Résultats

Création de 2 protocoles d'hyperhydratation alcaline dans le logiciel PHARMA (CHIMIO non adapté pour ce type de prescriptions):

- sujets jeunes
- sujets nécessitant une réduction du volume d'hyperhydratation (sujets âgés, et/ou à fonction cardiaque limite)

Adaptations des posologies du MTX en fonction de la clairance rénale (Cl) :

- $40 \leq Cl < 60$ ml/min → demi dose de MTX
- $Cl < 40$ ml/min → le MTX n'est pas justifié, l'effet dose recherché n'étant plus atteint.

Homogénéisation des schémas d'administration d'acide folinique

→ **Choix d'une dose fixe = 50mg en IV toutes les 6h**

simplifie les pratiques et limite les risques d'erreur pour les infirmières.

Surveillance des paramètres biologiques/pharmacocinétiques définie:

- créatinémie
- clairance rénale
- PH urinaire
- méthotrexatémie

En fonction de l'évolution de ces paramètres, le comité détermine les mesures à prendre concernant l'hyperhydratation, l'alcalinisation et l'augmentation des doses d'acide folinique

Ces éléments sont précisés dans la surveillance des protocoles MTX HD au sein du logiciel de prescription de chimiothérapies CHIMIO.

Le Voraxaze® peut être prescrit en cas d'atteinte rénale sévère et/ou Méthotrexatémie élevée → Rédaction d'une fiche spécifique intégrée au logiciel PHARMA précisant :

- les critères de prescription
- la posologie
- le mode d'administration
- les modalités d'approvisionnement

Matériel et méthode

Un comité du médicament regroupant : pharmaciens, prescripteurs, biologistes a été organisé.

Objectifs → définir :

- les protocoles d'hyperhydratation,
- les adaptations posologiques du MTX,
- les schémas d'administration d'acide folinique,
- les surveillances des paramètres biologiques et pharmacocinétiques
- les critères de prescription du Voraxaze® = carboxypeptidase, antidote du MTX, en ATU nominative, (coût moyen du traitement 22500€ environ pour un patient de poids standard).

Dans ce but une recherche bibliographique* a été menée à partir de données de la littérature et d'études cliniques en hématologie.

CRITERES DE PRESCRIPTION DU VORAXAZE®

Créatininémie > à 1.5 fois la valeur basale du patient au décours de l'administration du Méthotrexate

ET/OU

Méthotrexatémie H 48 > 3 µM/L

INTERPRETATION DES VALEURS METHOTREXATEMIE

Méthotrexatémie H 48	$3 < MTX < 10$ µM/L	$MTX > 10$ µM/L
Créatinémie	< 1.5 fois valeur basale	> 1.5 fois valeur basale
Interprétation	Retard d'élimination	Surexposition
Conduite à tenir	Surveillance : créatininémie et renforcement des mesures de sauvetage (hydratation, adaptation des doses d'acide folinique)	Prescription de carboxypeptidase (Voraxaze®)

PRÉVENIR EN URGENCE LA PHARMACIE pour déclencher la commande auprès du laboratoire Idis (livraison en 24 heures) ou dépannage

Discussion/Conclusion

L'objectif d'actualisation, d'homogénéisation des pratiques avec mise à disposition dans les logiciels de prescription est atteint. L'analyse pharmaceutique des prescriptions de MTX HD (CHIMIO) est corrélée à la vérification de l'hyperhydratation (PHARMA).

Le suivi médico-pharmaceutique des paramètres biologiques et pharmacocinétiques optimise la prise en charge et anticipe les besoins en Voraxaze®. Compte tenu du coût de celui-ci et du caractère urgent de la prescription, la mise en place d'un stock avancé régional est demandée à l'OMEDIT, afin d'optimiser le délai de prise en charge des patients.

* **Bibliographie** : [1] S. Reutenauer. Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention. Réanimation (2009) 18, 654-658 [2] ICAR-Néphrologie: www.sifegpr.com
[3] C. Le Guellec. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate au décours de son administration à haute dose. Journal Thérapie 2010 Mai-Juin 65(3) 163-169
[4] H. Blasco. Les critères d'utilisation de la carboxypeptidase dans les surexpositions au méthotrexate doivent être mieux définis. Journal Thérapie 2008 Janvier-Février 63(1): 19-28.