

Année Universitaire 2009-2010

N° _____

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES
/THESE DU DIPLOME D'ETAT EN PHARMACIE**

**IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU FACTEUR DE RISQUE
DE RETARD D'ELIMINATION ET D'INTOXICATION
AU METHOTREXATE :
LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS**

Raoul Santucci

JURY

Président : Mme Geneviève Ubeaud-Séquier, Pharmacien, Professeur des Universités Praticien Hospitalier

Directeur : M Raoul Herbrecht, Médecin, Professeur des Universités Praticien Hospitalier

Membres : M Dominique Levêque, Pharmacien, Praticien Hospitalier

M Gilles Aulagner, Pharmacien, Professeur des Universités Praticien Hospitalier

Remerciements

« ...Vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage :
Polissez-le sans cesse et le repolissez ;
Ajoutez quelquefois, et souvent effacez... »

Extrait de L'art poétique, **Nicolas Boileau**, 1674

A Magali, Diane et son petit frère,

A mes parents et ma sœur,

A ma famille,

A mes Maîtres (par ordre d'apparition), Pr Goichot, Pr Vinzio, Dr Danielou, Dr Meunier, Dr Levêque, Pr Herbrecht, Pr Fischbach, Pr Laugel, Dr Fothergill, Pr Helwig,

A mes collègues,

A tous ceux qui ont participé à ce projet, Levêque Dominique, Herbrecht Raoul, Lutz Patrick, Lescoute Aurélie, Kimmel Véronique, N'Guyen Aurélia, Beretz Laurence, Bergerat Jean-Pierre, Gérout Anne-Cécile, Schneider Francis, Denimal Damien,

A tous ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler, Adamiec O, Aubé M, Bennani A, Beuriot K, Bientz J, Bilger K, Claudon A, Coliat P, De Blay F, De Saint Martin A, Desprez P, De Seze C, Duclos B, Duhr M, El Aatmani, Ferrero F, Fohrer C, Fornecker M, Freyd A, Gairard-Dory A, Garcia S, Goldberg V, Gonzalez E, Hamman de Compte A, Hanser S, Hernandez S, Herrmann F, Huck V, Kuntzmann X, Kurtz JE, Lemachatti J, Lioure B, Litique V, Mesli N, Meunier V, Nivoix Y, Ott M, Pavillet J, Pervillé A, Quelennec B, Reitenbach S, Schlienger JL, Serra S, Triepel S, Ubeaud-Séquier G, Untereiner C,

Et à moi...

Plan

Introduction

1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie du méthotrexate
2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons
3. Méthotrexate haute dose : prévention et prise en charge d'une intoxication
4. Etude 1 : Identification des facteurs de risque d'intoxication grave au méthotrexate à haute dose
5. Etude 2 : Evaluation du risque de retard d'élimination du méthotrexate après administration des inhibiteurs de la pompe à protons

Conclusion

Abréviations

7OH-MTX : 7-hydroxyméthotrexate

AICARFT : 5-aminoimidazole-4-carboxamine ribonucléotide formyltransférase

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Anti-H2 : antihistaminique H2

ATP : adénosine triphosphate

AUC : area under curve

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

BHE : barrière hémato-encéphalique

C : génotype sauvage du gène codant pour la MTHFR

CO2 : dioxyde de carbone

CPG2 : carboxypeptidase G2

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CYP : cytochrome

DAMPA : 2,4 diamino-10-méthylptéroïque

DHFR : dihydrofolate réductase

DTMP : déoxythymidine monophosphate

DUMP : déoxyuridine monophosphate

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

F' : filtration

F : biodisponibilité

FH2 : acide dihydrofolique

FH4 : acide tétrahydrofolique

FPI : Fluorescence Polarization Immunoassay

GART : phosphoribosylglycinamide-formyltransférase

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

LCR : liquide céphalo-rachidien

MRP : multi resistant protein

MTHFR : 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase

MTX : méthotrexate

MTX HD : méthotrexate haute dose
N : nombre de patients
n : nombre de cycles
OAT : organic anion transporteur
OATP : organic anion transporting polypeptide
PCR : polymerase chain reaction
PG : prostaglandine
P-gp : p-glycoprotéine
RFR : récepteur de FH2
RFT : transporteur de FH2
S : sécrétion
SHMT : sérine hydroxyméthyltransférase
SNC : système nerveux central
SNpΣ : système nerveux parasympatique
T : mutation C677T du gène codant pour la MTHFR
T' : mutation A1298C du gène codant pour la MTHFR
Voie SC : voie sous-cutanée
Voie IM : voie intramusculaire
Voie IT : voie intra-thécale
Voie IV : voie intraveineuse

Introduction

L'étroitesse de l'index thérapeutique des médicaments cytotoxiques constitue une difficulté majeure de la chimiothérapie anticancéreuse. Administrer ces médicaments à doses trop faibles peut entraîner un échappement de la pathologie cancéreuse. Administrer ces médicaments à des doses trop élevées provoque des toxicités aiguës sévères, parfois létales. Afin d'obtenir une activité antinéoplasique optimale, le méthotrexate (MTX), analogue de l'acide folinique, peut être administré à des doses élevées (1 à 12g/m²) dans certains types de cancer. Son administration se fait selon des règles strictes de prescription, d'hydratation, d'alcalinisation des urines, de suivi de la méthotrexatémie et de neutralisation par l'acide folinique. A ces posologies, le risque de toxicité est plus élevé et se manifeste principalement par une aplasie médullaire, des infections, des fibroses (hépatique et pulmonaire), une atteinte cutanéomuqueuse sévère, une neurotoxicité (périphérique et/ou centrale) et une insuffisance rénale aiguë.

Parmi les différents facteurs pouvant être à l'origine d'un retard d'élimination et/ou d'intoxication du MTX on distingue les facteurs génétiques (MTHFR C677T/A1298C; RFTAA), les erreurs de schéma thérapeutique (surdosage, insuffisance rénale préexistante, insuffisance d'hydratation, de neutralisation par l'acide folinique, ou d'alcalinisation des urines) et les interactions médicamenteuses. Les interactions médicamenteuses potentielles sont nombreuses. Ainsi, une diminution des capacités de filtration rénale, mécanisme le plus fréquemment impliqué dans les cas de surdosage au MTX, peut être observée lors de l'association du MTX avec le triméthoprim, les AINS, la ciclosporine, la vancomycine, la ciprofloxacine, le probénécide, les pénicillines et plus récemment les inhibiteurs de la pompe à protons. Les IPP interagissent avec les Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), transporteurs à haute capacité et faible affinité pour le MTX et son métabolite le 7-hydroxyméthotrexate (7OH-MTX) impliqués dans l'élimination tubulaire rénale et biliaire du MTX.

L'objectif de notre travail était dans un premier temps de rechercher l'existence d'une association MTX/IPP dans les cas d'intoxication grave au MTX ayant nécessité l'administration de son antidote (Carboxypeptidase G2, Voraxaze®). Dans un second temps, nous avons évalué le risque relatif de retard d'élimination du MTX lors de la co-administration d'IPP dans une étude de cohorte.

Partie I :

Pharmacocinétique et pharmacodynamie du méthotrexate

Le MTX ou améthoptérine (Méthotrexate®, Ledertrexate®, Novatrex®, Metoject®) est indiqué en cancérologie dans les choriocarcinomes (15 à 30 mg/m²/j pendant 3 jours), les adénocarcinomes du sein et de l'ovaire, le carcinome bronchique à petites cellules, les cancers des voies aéro-digestives supérieures (40 à 50 mg/m²/1 à 4 semaines), les lymphomes malins non hodgkiniens (MTX HD le plus souvent), les sarcomes ostéogéniques (MTX HD), les leucémies aiguës lymphoblastiques (MTX-HD dans les cures de consolidation et 15 à 25 mg/m²/semaine pendant la phase d'entretien) et par voie intra-thécale dans la prévention des rechutes à localisation neuro-méningée des leucémies aiguës lymphocytaires (10 à 15 mg/m²/1 à 4 semaines). Le MTX à faible dose est également utilisé dans des pathologies auto-immunes (polyarthrite chronique évolutive notamment).

Le MTX peut être administré par voie orale, intramusculaire, intraveineuse, intra-thécale, intra-vitréenne ou sous-cutanée. La biodisponibilité (F) du MTX par voie intramusculaire et sous cutanée paraît comparable et est de l'ordre de 90% [1]. Administré par voie orale, il présente d'importantes variabilités de son absorption selon la dose et l'individu [2]. Les laitages réduisent son absorption intestinale [3]. Une mauvaise absorption a été corrélée à une augmentation des rechutes dans les leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant. Dans l'intestin, le MTX est partiellement clivé par des enzymes bactériennes en 2,4 diamino-10-méthylptéroïque (DAMPA) qui sera en partie résorbé. La fixation aux protéines plasmatiques est très variable (25 à 70%). Le MTX est rapidement distribué dans tous les tissus sauf le cerveau (diffusion de l'ordre de 3%).

La faible biodisponibilité du MTX dans le LCR s'explique par une forte activité des protéines d'efflux présentes au niveau du pôle basal des cellules de la BHE ayant pour substrat le MTX (P-gp, BCRP, MRP1-3 et OATP1A2) [4-6].

De la même manière, l'élimination du MTX après administration intrathécale semble être régulée par les protéines d'influx présentes au niveau de la membrane apicale (OATP3) et des

protéines d'efflux présentes au niveau du pôle basal (P-gp, BCRP, OATP1A2, MRP1-3) des cellules de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Figure 1) [4-6]. Il a été démontré que certaines mutations du gène codant pour l'OATP1A2 est susceptible d'augmenter (variant Ile13Thr) ou de diminuer (variant Asn278DEL) ses capacités de transport induisant un risque d'accumulation du MTX [6].

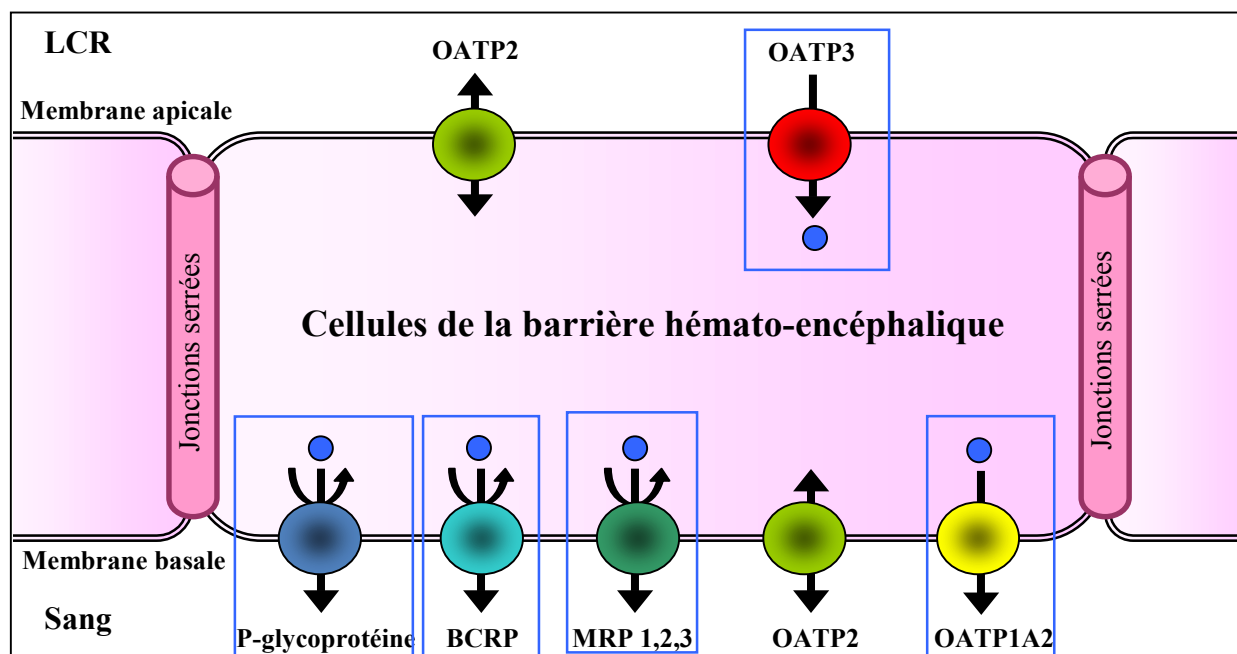


Figure 1 : Protéines d'efflux et d'influx régulant le passage des agents anticancéreux au niveau des cellules de la barrière hémato-encéphalique. □ Protéines ayant pour substrat le MTX.

Le MTX est métabolisé par les hépatocytes (1 à 20%), majoritairement en 7OH-MTX et en DAMPA par un système enzymatique oxydant soluble [7,8]. Le MTX est transformé en polyglutamate par la folate polyglutamate synthase dans les hépatocytes et les cellules cancéreuses. Les polyglutamates sont retenus plus longtemps dans les cellules que le MTX et ses autres métabolites. Il présente 3 demi-vies (5 minutes, 2 à 3 heures et 8 à 10 heures). Elles peuvent être prolongées en cas d'insuffisance rénale ou de rétention aqueuse (ascite, épanchement pleural) [9]. Le MTX utilise le transporteur des folates (RFT) et le récepteur des folates (RFR) pour passer dans le cytoplasme cellulaire (Figure 2). La mutation G80AA du gène codant pour les RFT augmente l'affinité du transporteur pour les folates. Les patients porteurs de ce gène présentent une médiane de survie significativement plus faible et une méthotrexatémie plus importante [10,11]. L'élimination du MTX se fait dans l'urine (55 à 88%), majoritairement sous forme non métabolisée et dans la bile (10%) [12]. Il est filtré au niveau du glomérule rénal et sécrété au niveau du tubule rénal par un transporteur dépendant de la pompe H-K ATPase (Figure 2).

La cytotoxicité du MTX est liée à sa durée d'exposition et à sa concentration sanguine [13]. Le MTX inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), bloquant ainsi la production d'acide tétrahydrofolique (FH4) et donc la synthèse de bases puriques et pyrimidiques par la thymidilate synthase. Trois voies de production de l'FH4 ont été identifiées : la DHFR, la 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) couplée à la méthionine synthase et la phosphoribosylglycinamide-formyltransférase (GART) ou la 5-aminoimidazole-4-carboxamine ribonucléotide formyltransférase (AICARFT) [10]. La mutation C677T (T) et la mutation A1298C (T') du gène codant pour la MTHFR se traduit par une diminution de son activité. Le génotype TT (16% de la population) présente 30% de l'activité enzymatique du variant sauvage (CC), et le génotype CT (42% de la population) présente 60% de l'activité enzymatique du variant sauvage [14]. Une diminution de l'activité de la MTHFR est considérée comme un facteur de risque d'intoxication au MTX indépendant de la dose administrée [14-16].

Les fortes doses de MTX sont utilisées afin d'augmenter la diffusion du MTX au niveau de la membrane des cellules cancéreuses [13]. En effet, une concentration intracellulaire élevée permet de surmonter partiellement la résistance due à une augmentation de la DHFR ou due à une diminution de l'affinité de la DHFR pour le MTX (deux modalités de résistance de la cellule cancéreuse au MTX) [17]. Ces fortes doses augmentent la proportion de polyglutamates dans les cellules et ainsi la durée d'action du médicament [14].

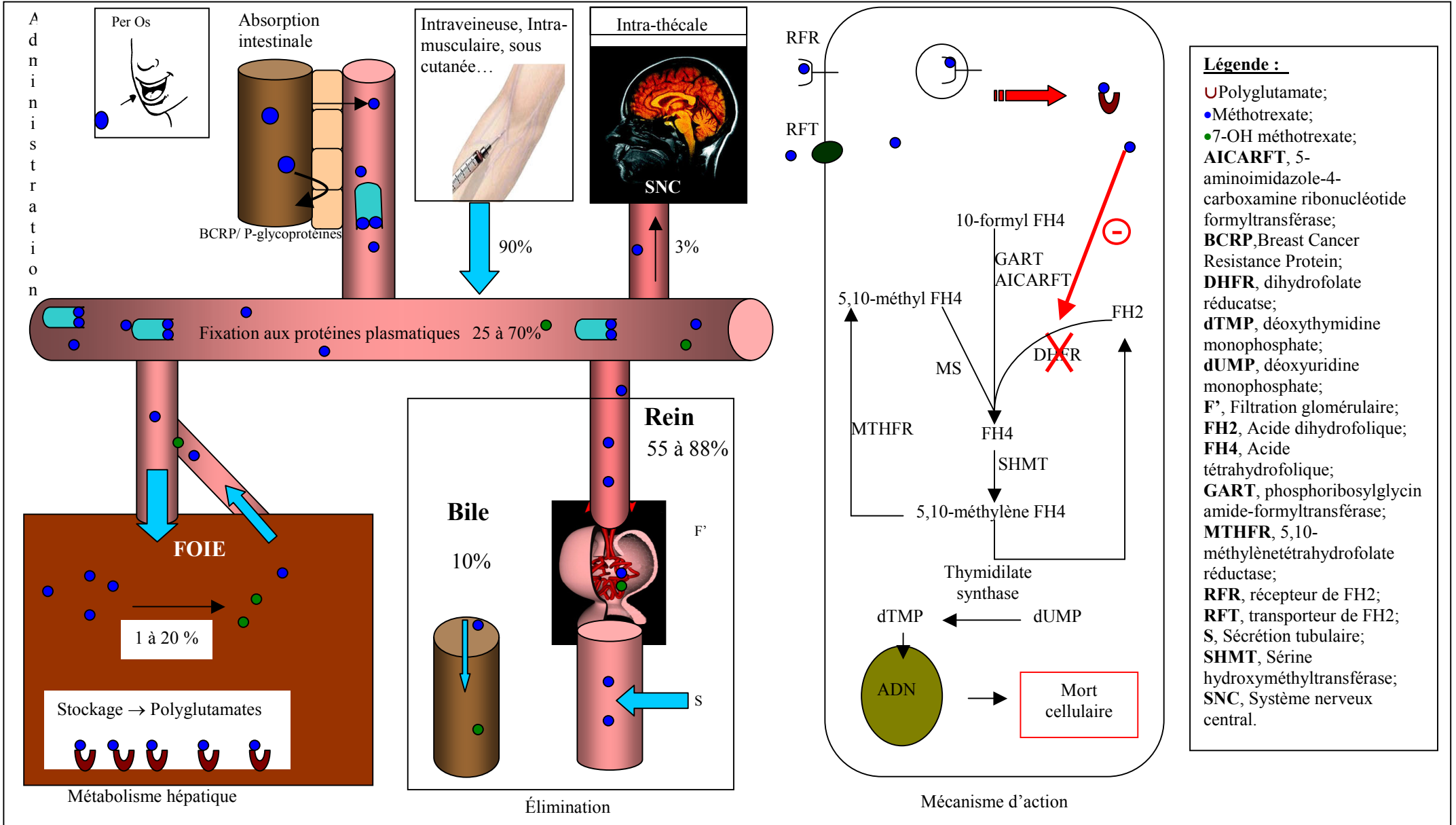


Figure 2 : Pharmacocinétique et pharmacodynamie du méthotrexate

Partie II :

Pharmacocinétique et pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP sont des anti-enzymes bloquant l'ATPase de la cellule pariétale gastrique, véritable pompe à protons. Les différents principes actifs commercialisés constituant le groupe des benzimidazolés sont : le lanzoprazole (LANZOR®, OGAST®, OGASTORO®, LANSOPRAZOLE®), l'oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®, OMEPRAZOLE®), l'ésoméprazole (INEXIUM®), le pantoprazole (INIPOMP®, EUPANTOL®, PANTOPAN®, PANTOPRAZOLE®, PANTOZOL®) et le rabéprazole (PARIET®). Une spécialité, le PANTOZOL® (pantoprazole) est disponible en pharmacie d'officine sans ordonnance. Les IPP ont de nombreux points pharmacologiques communs : à partir d'un même noyau benzimidazole substitué, ils ont une structure propre variant selon la nature du substitut (Figure 3).

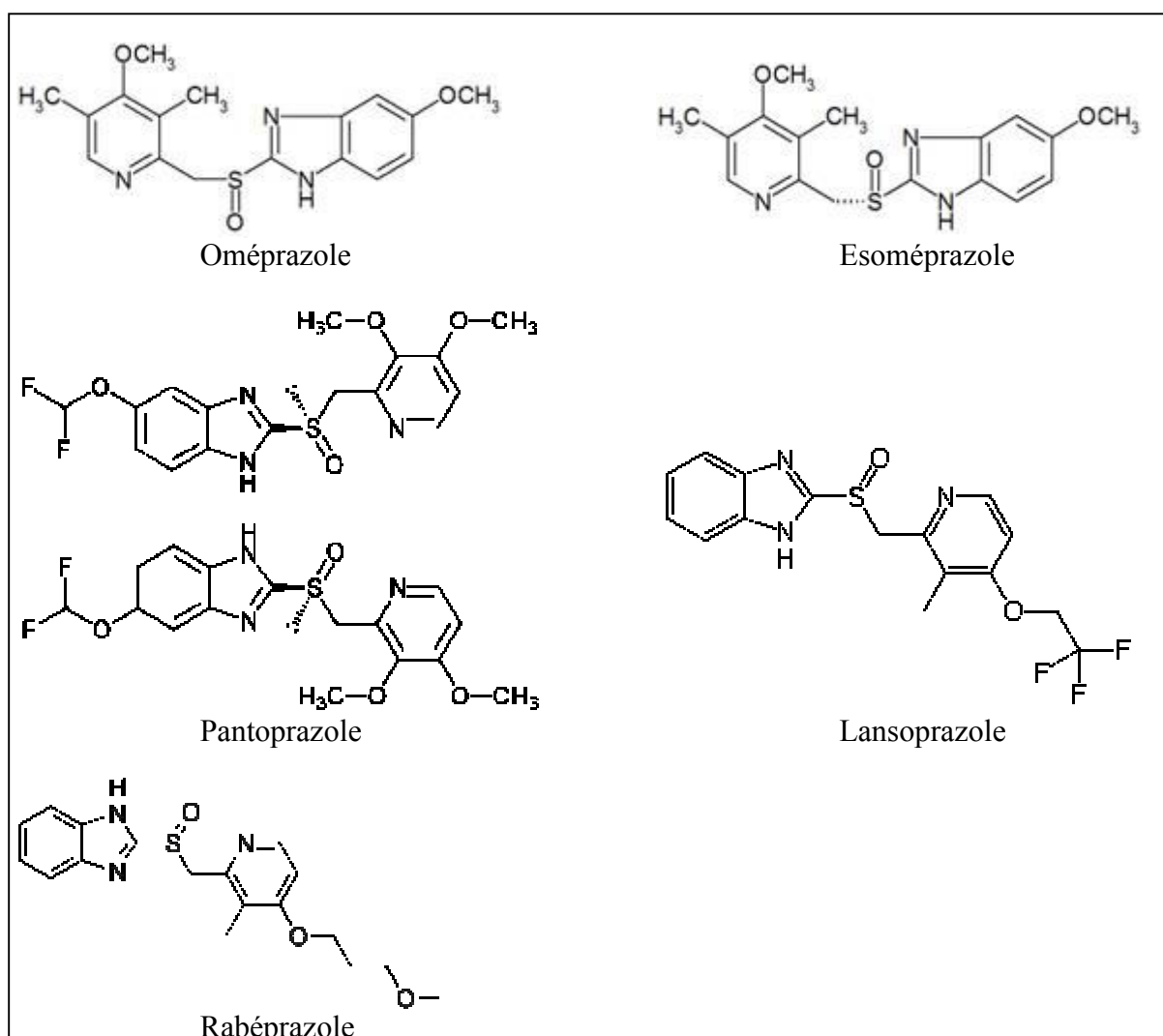


Figure 3 : Structure chimique des IPP

L'omeprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole sont des dérivés benzimidazolés, inhibant la sécrétion acide gastrique. L'oméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole sont très solubles dans l'eau au contraire du lansoprazole qui est quasiment insoluble dans l'eau. La stabilité des IPP est fonction du pH. Ils sont rapidement dégradés dans un milieu acide et restent stables en milieu alcalin.

Les IPP sont des inhibiteurs irréversibles de la pompe à protons. Ils n'agissent pas directement par contact avec la muqueuse gastrique mais après absorption intestinale puis distribution dans l'organisme sous forme non ionisée et sécrétion dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastriques. Dans le micro-canal où le pH est bas, voisin de 2, ces inhibiteurs sont ionisés et transformés en molécules actives qui établissent des liaisons covalentes avec le groupe SH de la cystéine de la sous-unité α de la pompe. La pompe est ainsi inhibée d'une manière irréversible. La reprise d'activité de pompage nécessite la synthèse de nouvelles pompes (Figure 4).

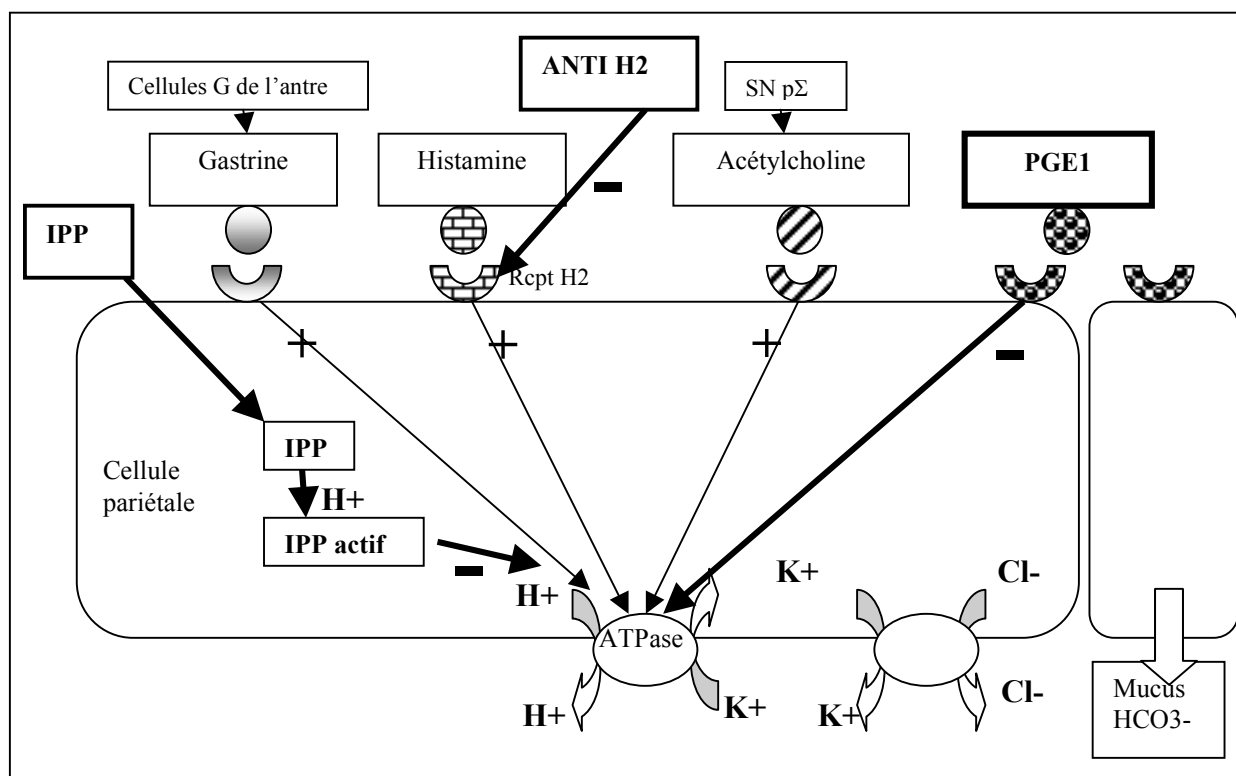


Figure 4 : Schéma représentatif du mode d'action des principaux médicaments capables de diminuer la sécrétion acide des cellules pariétales ou de renforcer les capacités de défense de la muqueuse digestive.

Comme la demi-vie de renouvellement des pompes est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique permet une inhibition de près de 24 heures. Le fait que les inhibiteurs ne soient actifs qu'en milieu acide, après protonation, explique qu'ils ont peu d'effets sur la H^+/K^+ ATPase extra-gastrique située au niveau du rein et du colon. Si ces inhibiteurs étaient administrés sous forme non gastro-résistante, ils se transformeraient en métabolite actif dans l'estomac, mais sans pour autant atteindre au niveau du micro-canal une concentration suffisante pour inhiber la pompe à protons.

La sécrétion de Cl^- qui est parallèle à celle de H^+ pour donner HCl , n'est pas directement modifiée par les inhibiteurs de la H^+/K^+ ATPase. Le mécanisme de la sécrétion de Cl^- reste mal connu. Il paraît couplé à celle du potassium, ce qui permet le recyclage de ce dernier. Une conséquence de l'inhibition de la H^+/K^+ ATPase gastrique est l'élévation réactionnelle de la gastrinémie, très importante chez le rat, mais faible chez l'homme (Figure 4). L'hypergastrinémie pourrait entraîner une hyperplasie des cellules entérochromaffines.

Son effet, dose dépendant, résulte en l'inhibition des taux basaux et stimulés d'acides gastriques. Les études animales effectuées ont montré une élimination rapide des IPP dans le plasma et une présence dans l'estomac pendant 24 heures [19-23].

Les IPP sont présentés sous forme de gélules ou granules gastrorésistants. Après délitement, dans l'intestin, ils sont rapidement absorbés (T_{max} : 0,5-3,5 mg/ml; F : 30-90%). La C_{max} des IPP augmente proportionnellement à la dose administrée. Il en est de même avec l'aire sous la courbe qui est multipliée par 3 lorsque la dose d'oméprazole passe de 20 à 40 mg. Après administration répétée de 40 mg, la biodisponibilité est d'approximativement 90%, comparée à 64% après une administration unique de 40 mg pour l'oméprazole (**Tableau I**). L'aire sous la courbe de l'ésoméprazole (40 mg/j) augmente de 4,32 mmol*heure/L à J1 à 11,2 mmol*heure/L à J5 [24-26].

Tableau I : Données chimiques et pharmacocinétiques des IPP [19-23].

	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esoméprazole
Dénomination IUPAC	5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthylsulfinyl]-3H-benzimidazole	2-[(3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl)méthylsulfinyl]-1H-benzimidazole	5-(difluorométhoxy)-2-[(3,4-diméthoxy-pyridin-2-yl)méthylsulfinyl]-3H-benzimidazole	2-[(4-(3-méthoxypropoxy)-3-méthylpyridin-2-yl)méthylsulfinyl]-1H-benzimidazole	(S)-5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthylsulfinyl]-3H-benzimidazole
Formule chimique	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ OS	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₃ NaO ₄ S	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ NaO ₃ S	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
Poids Moléculaire	345.4	369.4	383.4	359.4	345.4
Biodisponibilité	30–40%	>80%	77%	52%	50–90%
Métabolisation	Hépatique (CYP2C19)	Hépatique (CYP2C19, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19, CYP3A4)
Demi-vie	1 – 1.2 heures	1 – 1.5 heures	1 heure	1 – 1.5 heure	1–1.5 heure
Tmax (mg/ml)	0.5-3.5	1.7	2.5	2-5	0.5-3.5
Elimination	80% Rénale 20% Fécale	33% Rénale 66% Fécale	71% Rénale (forme métabolisée) 18% Fécale (forme métabolisée)	90% Rénale (forme métabolisée) 10% Fécale (forme métabolisée)	80% Rénale 20% Fécale
Nom commercial	MOPRAL®, ZOLTUM®, OMEPRAZOLE®	LANZOR®, OGAST®, OGASTORO®, LANSOPRAZOLE®	INIPOMP®, EUPANTOL®, PANTOPAN®, PANTOPRAZOLE®, PANTOZOL®	PARIET®	INEXIUM®

La liaison des IPP aux protéines plasmatiques est de plus de 95%. Le rabéprazole, l'oméprazole et le lansoprazole sont excrétés dans le lait maternel humain. Le volume de distribution du pantoprazole est de 11 à 23,6 L (moyenne : 0,16 L/kg) indiquant une distribution majoritaire dans le liquide extracellulaire. L'oméprazole a été identifié dans les tissus fœtaux à des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques. Certaines études animales montrent des concentrations élevées d'oméprazole dans le foie, les reins, le duodénum, l'estomac et la glande thyroïde après administration intraveineuse. Le taux de pénétration dans les globules rouges et au travers de la barrière hémato-encéphalique est faible.

Après administration orale, l'estomac et le duodénum présentent les taux les plus élevés d'oméprazole. Le volume de distribution de l'oméprazole est de 0,24 L/kg chez les personnes âgées et 0,34-0,37 L/kg chez l'adulte. Le volume de distribution du lansoprazole est de

0,39L/kg. L'esoméprazole est lié à 97% aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (steady state) chez les volontaires sains est d'environ 16L [19-23].

Tous les IPP sont métabolisés par les enzymes hépatiques en métabolites inactifs. Certaines populations présentant un déficit de CYP2C19 présentent un métabolisme faible du pantoprazole et donc une demi-vie d'élimination supérieure [27]. Les IPP sont éliminés dans les urines et les fèces majoritairement sous forme de métabolite avec une demi-vie d'élimination allant de 1 à 1,5 heures.

Les benzimidazolés sont métabolisés par les cytochromes P450, sources d'interactions médicamenteuses (**Tableau II**). L'oméprazole présente de nombreuses interactions avec des principes actifs substrats des CYP450 (2C19) comme le diazépam, la warfarine et la phénytoïne. Le lansoprazole substrat des CYP450 (1A1) interagit avec la théophylline (induction enzymatique). De plus, les benzimidazolés modifient l'absorption de certains principes actifs suite à la modification de l'acidité gastrique [26-29].

Tableau II : Tableau récapitulatif des différentes interactions médicamenteuses (prouvées ou suspectées) des IPP [19-29].

Principe(s) actif(s) en interaction	Nature de l'interaction
IPP	
Kétoconazole, voriconazole, posaconazole, itraconazole	-Augmentation des concentrations plasmatiques des IPP (voriconazole). -Diminution de l'absorption par modification du pH gastrique de l'itraconazole, le kétoconazole et le posaconazole. -Augmentation de la Cmax et l'ASCtau du voriconazole de 15 et 41 % respectivement
Clopidogrel, prasugrel	Diminution de l'activité des principes actifs par inhibition des CYP450 2C19
Digoxine	Avec le rabéprazole, augmentation de la biodisponibilité (19%), des concentrations plasmatiques (20%) et de la Cmax(29%) de la digoxine.
Ampicilline, Sels Ferreux	Diminution de l'absorption de ces principes actifs par modification du pH gastrique.
Millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques des IPP
Atazanavir	Diminution de l'absorption de l'atazanavir par modification du pH gastrique
Fluvoxamine	Augmentation des concentrations plasmatiques des IPP.
OMEPRAZOLE	
Clarithromycine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'oméprazole, de la clarithromycine et de son métabolite la 14-hydroxycarithromycine.
Sucralfate	Retard d'absorption et diminution de la biodisponibilité de l'oméprazole (administrer à 30 minutes avant le sucralfate).
Diazepam	Diminution de la clairance du diazepam (25-50%); augmentation de la demi-vie (130%) et des concentrations plasmatiques du diazepam.
Phénytoïne	Diminution de la clairance (15-20%), et augmentation de l'aire sous la courbe (18-25%) et de la demi-vie (17%) de la phénytoïne.
Warfarine	Diminution de la vitesse d'élimination de la warfarin.
Atazanavir, indinavir, nelfinavir	Diminution de la biodisponibilité (de 75% pour l'atazanavir).
Clozapine, dasatinib, lapatinib, cefpodoxime, dipyridamole, vitamine B12	Diminution des concentrations plasmatiques des principes actifs associés
Citalopram, escitalopram, moclobémide, cilostazol, tacrolimus, ciclosporine, saquinavir, raltégravir	Augmentation des concentrations plasmatiques des principes actifs associés
Association tipranavir/ritonavir	Diminution des concentrations plasmatiques des IPP
LANSOPRAZOLE	
Théophylline	Augmentation de la clairance (10%) et diminution de l'AUC (13%) de la théophylline.
Sucralfate	Retard d'absorption et diminution de la biodisponibilité de l'oméprazole (à administrer 30 minutes avant le sucralfate).
PANTOPRAZOLE	
Pas d'interactions cliniquement significative <i>a contrario</i> des autres IPP. Les études <i>in vivo</i> n'ont pas démontré d'interaction cliniquement significative avec la digoxine, l'éthanol, la glyburide, les antipyrines et la caféine.	
RABEPRAZOLE	
Kétoconazole	Diminution de la biodisponibilité (30%) du ketoconazole.
Ciclosporine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine.
ESOMEPRAZOLE	
Diazepam	Diminution de la clairance (45%) du diazepam.
Warfarin	Augmentation de l'INR et du taux de prothrombine.
Association tipranavir/ritonavir	Diminution des concentrations plasmatiques des IPP

Partie III :

Méthotrexate à haute dose : prévention et prise en charge d'une intoxication

A. Voie intra-veineuse

Les indications du méthotrexate à haute dose (MTX HD) sont la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant au cours du traitement de consolidation et en prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central (3 à 8 g/m²/jour), l'ostéosarcome en administration préopératoire en cures hebdomadaires (8 à 12 g/m²) et en post-opératoire en cas de bonne réponse (6 cycles), et le lymphome malin non hodgkinien (1 à 3 g/m²). Chez les enfants, la dose est adaptée systématiquement en fonction du poids idéal [15, 28].

L'administration du MTX HD se fait selon des conditions rigoureuses d'hydratation, de surveillance clinique, biologique (méthotrexatémie, créatinémie, pH urinaire) et de neutralisation par l'acide folinique [1,3,7,11].

L'hydratation est de 2,5 à 3,5 L/m²/j, 12 heures avant et 24 à 72 heures après. Elle favorise l'élimination du médicament. Le MTX étant un acide faible (pKa = 4,8 et 5,5), l'alcalinisation des urines est indispensable ; elle prévient la précipitation glomérulaire et la réabsorption tubulaire du MTX (Figure 2). La précipitation intra-glomérulaire du MTX entraîne une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et un retard d'élimination du produit. On surveille le débit de filtration glomérulaire par la clairance estimée de la créatinine (formule de Cockcroft ou MDR). Le pH urinaire sera estimé à chaque miction ou lors d'un sondage urinaire en cas d'anurie. Un pH urinaire acide justifie l'administration de gélules de bicarbonate de sodium (210 mmol/kg/j en 4 prises per os).

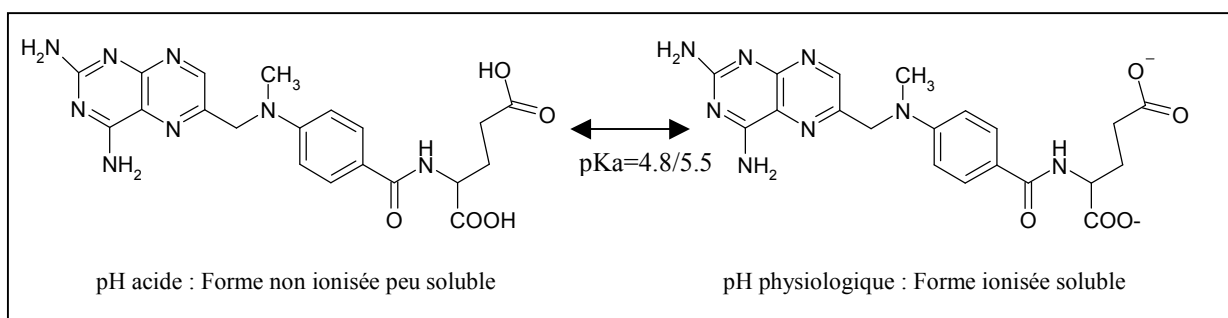


Figure 5 : Equilibre entre forme non ionisée et forme ionisée du méthotrexate selon le pH.

L'acide folinique permet de bloquer l'activité intracellulaire du MTX en shuntant son site d'action (Figure 6). Il est donc administré 24 heures après l'administration du MTX, afin de protéger préférentiellement les tissus sains. La posologie de l'acide folinique est adaptée en fonction de la méthotrexatémie à l'aide de la formule suivante : dose d'acide folinique = 40 x (taux MTX observé/taux MTX autorisé) [29-31]. La méthotrexatémie est surveillée toutes les 24 heures. Si les taux sanguins de MTX ne baissent pas comme prévu (valeurs de référence : 20 $\mu\text{mol/L}$ à H24, 2 $\mu\text{mol/L}$ à H48 et 0,2 $\mu\text{mol/L}$ à H72) et que le patient présente une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle avec des signes cliniques d'intoxication, une épuration extra-rénale (dialyse, hémodialyse ou hémoperfusion sur charbon activé) est recommandée [3]. Enfin, l'administration de carboxypeptidase G2 (enzyme dont le substrat est le MTX) peut être effectuée dans les intoxications les plus sévères à la posologie de 50 UI/kg en une injection [29, 32-35]. Le facteur limitant de son utilisation reste son prix (6762 € les 1000 unités).

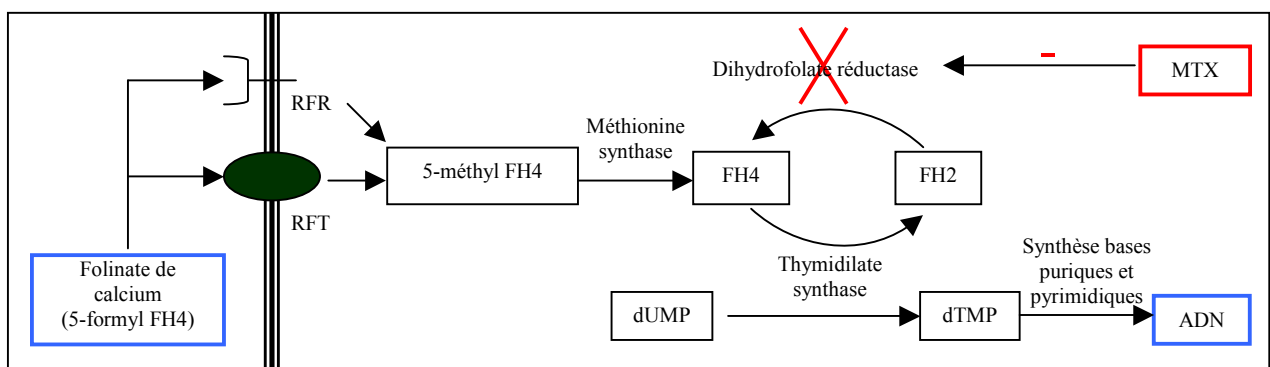


Figure 6 : Mécanisme d'action du méthotrexate et du folinate de calcium

La carboxypeptidase ou glucarpidase (CPG2) est soumise en France à une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative délivrée par l'AFSSaPS. Elle est produite par le laboratoire IDIS (Angleterre) sous le nom de spécialité Voraxaze®. Elle est délivrée par pack de 2 flacons de 1000 unités. La CPG2 hydrolyse le glutamate en position terminale du MTX. Le produit de la réaction est le DAMPA, métabolite non toxique (Figure 7). L'enzyme hydrolyse 99% des molécules de MTX circulantes en 15 minutes [36]. La CPG2 n'a aucune activité sur le MTX intracellulaire, c'est pourquoi il est nécessaire de poursuivre l'administration d'acide folinique après son utilisation. Une seconde injection ne présente que peu d'intérêt, le DAMPA (présent après une première injection en grande quantité) entrant en compétition avec le MTX au niveau de la CPG2. De plus, le patient peut présenter une immunisation à la CPG2 en cas d'administrations répétées.

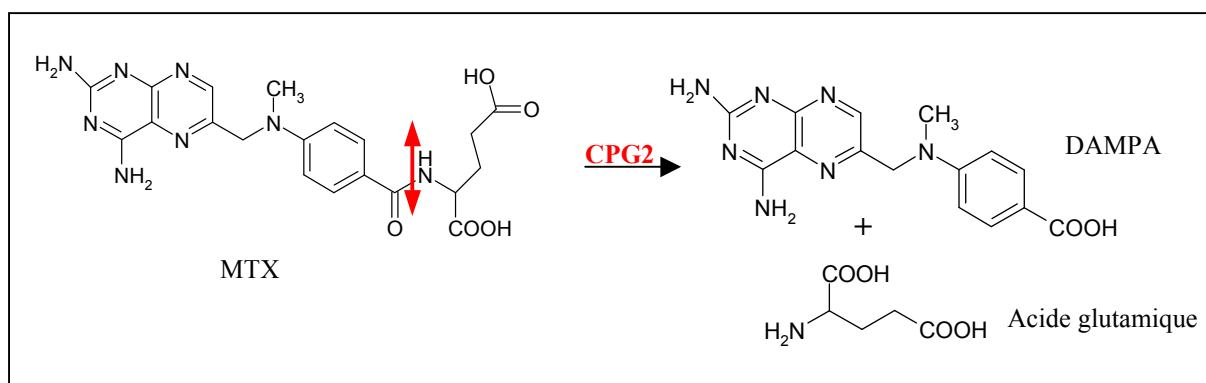


Figure 7 : Equation bilan de la réaction de la carboxypeptidase G2 sur le méthotrexate.

Les causes d'intoxication au MTX peuvent être un non respect du protocole d'administration (hydratation trop faible, non suivi du pH urinaire...), une insuffisance rénale initiale, la présence d'un troisième compartiment (ascite, épanchement pleural), une obstruction gastro-intestinale, une prédisposition génétique (MTHFR C677T/A1298C, RFT G80AA), l'alimentation ou certaines interactions médicamenteuses [10, 37-41].

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. L'absorption du MTX peut être modifiée par la prise de probénécide [42]. Son métabolisme hépatique semble être augmenté par la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital [43]. La liaison du MTX aux protéines plasmatiques peut être déplacée par les sulfamides antibactériens, l'aspirine et, selon les premières observations, par la ciprofloxacine [44]. L'élimination rénale du MTX, mécanisme impliqué majoritairement dans les cas de surdosage au MTX, est diminuée par la phénylbutazone, le triméthoprim, les AINS, la ciclosporine, la vancomycine, les inhibiteurs de la pompe à protons, la ciprofloxacine, le probénécide ou les pénicillines [2,18, 44-48]. Les inhibiteurs de la pompe à protons interagiraient avec les protéines BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), transporteurs à haute capacité et faible affinité du MTX et de son métabolite le 7OH-MTX. Les BCRP ont été identifiées au niveau rénal (tubules rénaux) et hépatique (canaux biliaires). Elles sont impliquées dans l'élimination du MTX dans les 5 à 10 minutes après l'administration IV du MTX HD (phase 1 de l'élimination) [28].

Enfin, le probénécide, le dipyridamole et le triméthoprim présentent un effet additif inhibiteur de la DHFR, site de l'action anticancéreuse et immunomodulatrice du MTX [49]. Le **tableau III** récapitule les mécanismes de ces interactions selon qu'elles sont prouvées (AMM) ou suspectées (cas cliniques, modèle animal ou cellulaire).

Tableau III : Tableau récapitulatif des différentes interactions médicamenteuses (prouvées ou suspectées) du méthotrexate.

Mécanisme d'interaction	Interaction	Recommandation/Modèle d'étude	Réf.
Trouble de l'absorption :			
Augmentation (jéjunum) et diminution (iléon) de l'absorption	probenécide	Aucune/Modèle animal	42
Liaison aux protéines plasmatiques :			
Déplacement de la liaison du méthotrexate aux protéines plasmatiques	triméthoprime	Contre indication	2
	aspirine	Contre indication	2
	sulfamides antibactériens	Précautions d'emploi	2
	ciprofloxacine	Aucune/Rapport de cas cliniques	44
Trouble du métabolisme hépatique :			
Augmentation de la métabolisation hépatique	phénytoïne	Aucune /Rapport de cas cliniques	43
	carbamazépine	Aucune /Rapport de cas cliniques	43
	phénobarbital	Aucune /Rapport de cas cliniques	43
Mécanisme d'action :			
Inhibition additive de la dihydrofolate réductase	probenécide	Contre indication	2
	dipyridamole	Aucune /Modèle animal	49
	triméthoprime	Contre indication	18
Protéines d'efflux :			
BCRP, P-glycoprotéine	lansoprazole	Aucune /Modèle cellulaire	62
	oméprazole	Aucune /Modèle cellulaire et animal	28,62
	pantoprazole	Aucune /Modèle cellulaire et animal	28,62
Trouble de l'élimination :			
Diminution de la clairance rénale du méthotrexate	phénylbutazone	Contre indication	2
	triméthoprime	Contre indication	2
	AINS	Utilisation déconseillée	2,46
	ciclosporine	Précautions d'emploi	2,47
	vancomycine	Aucune /Rapport de cas cliniques	45
	ciprofloxacine	Aucune /Rapport de cas cliniques	44
	oméprazole	Aucune /Rapport de cas cliniques	48
	lansoprazole	Aucune /Rapport de cas cliniques	48
Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate	probenécide	Contre indication	2
	pénicillines	Utilisation déconseillée	2,13,18,61
	oméprazole	Aucune /Rapport de cas cliniques	63-65
	pantoprazole	Aucune /Rapport de cas cliniques	66

Parmi les interactions alimentaires, le Coca-Cola® fait partie des boissons à haut risque d'acidification des urines et donc de retard d'élimination du MTX. De Vries et al. ont montré sur 5 groupes de volontaires l'impact de différentes boissons (eau/thé, yaourt, lait, Coca-cola® et jus d'orange) sur le pH urinaire [37]. Dans cette étude le Coca-cola® et le jus d'orange sont les boissons les plus acides (pH ≈ 3). Cependant, il apparaît que le Coca-cola® acidifie le pH urinaire alors que le jus d'orange le maintient à un pH neutre. Cette différence peut être expliquée par les différentes modifications métaboliques subies par ces deux boissons. Les solutions tampons impliquées dans la régulation du pH urinaire sont H₂CO₃/HCO₃⁻ (pKa= 6.4), H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻ (pKa= 6.8) and NH₄⁺/NH₃ (pKa= 9.2) [50]. Le Coca-cola® contient de hautes doses de CO₂, caféine, acide oxalique et acide phosphorique (H₃PO₄: 550 mg/L). Les concentrations élevées d'acide phosphorique et

l'absence d'ammoniaque sont responsables de l'acidification des urines après une prise de Coca-cola®.

A contrario, les jus de fruits et de légumes sont riches en acides organiques dont le catabolisme produit de faibles quantités de CO₂, de soufre et de phosphore, et, riches en dérivés alcalins et minéraux (calcium, potassium et magnésium). Ces aliments entraînant un maintien ou une augmentation du pH urinaire ne requièrent pas de recommandations particulières lors d'une cure de MTX HD.

Ainsi l'alimentation apparaît comme un facteur important de régulation du pH urinaire. Il peut être distingué trois catégories d'aliments ayant un impact sur le pH urinaire : les aliments alcalins alcalinisant les urines, les aliments acides alcalinisant les urines et les aliments acides acidifiant les urines. Lors d'une cure de MTX HD, il est ainsi préférable de réduire les aliments acidifiant les urines (fromage, viande, riz blanc...) [51]. Les boissons acidifiant les urines doivent être évitées (comme le café, jus de canneberge, alcool et Coca-cola®) [51].

Nous rapportons un cas de retard d'élimination du MTX dû à une acidification récurrente des urines en dépit des traitements alcalifiants chez un patient (âge : 56 ans, poids: 75 kg, surface corporelle: 1,96 m²), consommant régulièrement du Coca-Cola® [51].

Le patient est traité par HD MTX (3 g/m²) perfusé sur 30 minutes en prophylaxie d'une atteinte du SNC (lymphome). L'hyperhydratation (3L /24h de glucose 5%) et l'alcalinisation des urines (210 mmol de bicarbonate de sodium/24h) est administré selon les protocoles standard. Avant le début de la chimiothérapie, un premier épisode d'acidité urinaire (pH=6,5) est corrigé par perfusion de 40 mmoles de bicarbonate (Figure 8). Les fonctions rénales et hépatiques avant administration du MTX sont normales. Une insuffisance rénale (créatinine: 191 µmol/L, clairance estimée de la créatinine –formule de Cockcroft et Gault- : 40.6 mL/min) est diagnostiquée 24 heures après l'administration du MTX entraînant un retard d'élimination à 48 heures (taux de MTX: 3,76 µmol/l ; mesuré par la technique EMIT®, valeurs limites : 15 µmol/L à 24h, 1,5 µmol/l à 48h et 0,15 µmol/L à 72h).

Des épisodes récurrents d'acidité urinaire sont observés nécessitant l'augmentation des doses de bicarbonate de sodium à 500 mmol/ 24h (figure 8). Le pH urinaire diminue de façon brutale (8.5 à 6.5) après consommation de 33 cL de Coca-Cola®). Parallèlement, le sauvetage par folinate de calcium est augmenté de 50 mg/6h à 200 mg/4h deux jours après l'administration du MTX. Le pH urinaire reste alcalin après arrêt de la consommation de Coca-Cola®. Le patient recouvre une fonction rénale normale 70 jours plus tard. Le seul facteur de risque identifié est la prise régulière de Coca-cola®. Permettant d'expliquer la survenue d'un retard d'élimination chez ce patient. En raison de ses propriétés acidifiantes des

urines nous recommandons d'éviter toute prise de Coca-cola® durant une chimiothérapie à HD MTX.

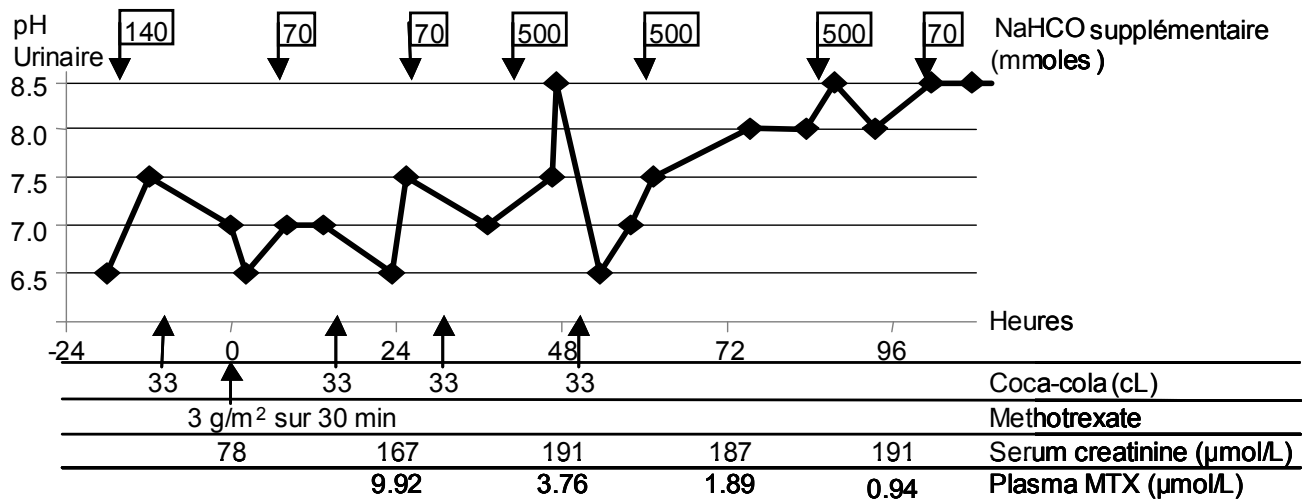


Figure 8: Evolution du pH urinaire, de la créatinine et du taux plasmatique du MTX du patient en fonction de l'alcalinisation et de la prise de Coca-cola®

B. Voies d'administration particulières

1. Voie intraveineuse et irradiation cérébrale

L'irradiation cérébrale augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique au MTX d'un facteur 3 à partir de 20 Gy [52]. La BHE dont le rôle est de protéger les tissus cérébraux centraux des toxiques présents dans le sang est très efficace sur le MTX (moins de 3% de biodisponibilité cérébrale). Ceci rend le MTX à dose standard inactif sur les cellules tumorales présentes dans le LCR après administration IV. La diminution des capacités de la BHE provient d'une atteinte des capillaires cérébraux dont la perméabilité augmente de façon proportionnelle à la dose d'irradiation par un relâchement des jonctions serrées qui s'écartent suffisamment pour laisser passer le MTX (Figure 9). L'administration de MTX HD après irradiation du SNC peut être responsable d'une toxicité neurologique.

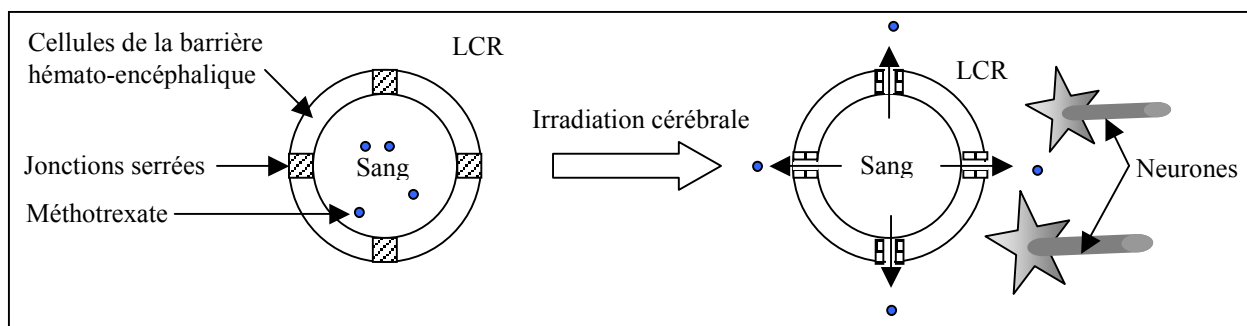


Figure 9: Effets de l'irradiation cérébrale sur la barrière hémato-encéphalique et la biodisponibilité du MTX IV dans le LCR.

2. Voie intra-thécale

L'administration intra-thécale de MTX à des doses allant de 6 à 15mg est usuellement utilisée afin de traiter et prévenir l'atteinte tumorale des méninges. Les surdosages d'administration intra-thécale de MTX résultant d'une erreur de préparation du médicament ou de l'administration intra-thécale d'une dose prévue pour administration intraveineuse, est rare et susceptible d'entraîner des effets indésirables graves voire le décès du patient [53,54].

La toxicité du MTX après administration intra-thécale se manifeste par des convulsions, une dépression cardio-pulmonaire sévère, une confusion, une tachycardie, des maux de tête et de dos, de l'hypertension, des nausées et des vomissements.

La sévérité de la neurotoxicité aiguë lors d'un surdosage lors de l'administration intra-thécale dépend de la dose administrée et de la rapidité et de l'efficacité de la prise en charge du surdosage visant à diminuer les concentrations sub-arachnoïdiennes. Le traitement de ce type de surdosage comprend un drainage du liquide cérébro-spinal par ponction lombaire et/ou perfusion ventriculo-lombaire de liquide cérébro-spinal et administration systémique de corticoïdes et de folinate de calcium.

Le traitement standard du patient présentant un surdosage intra-thécal de MTX inclus une ponction lombaire visant à drainer le MTX dans le LCR, le placement d'un cathéter ventriculaire et une perfusion ventriculo-lombaire (lorsque cela est possible) dans le cas d'aggravation de la toxicité neurologique, l'administration intra-thécale de CPG2 et enfin l'administration de folinate (4 doses de 100 mg/6 heures) afin de diminuer la toxicité systémique et de dexaméthasone (4 doses de 4 mg/6 heures) afin de diminuer la toxicité arachnoïdienne.

Le drainage du LCR diminue de 32 à 58% les concentrations de MTX dans le LCR.

Certaines interactions médicamenteuses sont aussi susceptibles d'interagir avec l'élimination cérébrale du MTX (**Tableau IV**). Ainsi, une inhibition des protéines d'influx et d'efflux impliquées dans l'élimination cérébrale du MTX administré en intra-thécal est susceptible de provoquer un retard d'élimination et présente donc un risque de toxicité neurologique accru [4, 55].

L'administration de CPG2 intra-thécale chez les primates, après administration intra-thécale de haute dose de MTX montre une hydrolyse du MTX dans le LCR en quelques minutes.

Widemann *et al.*, ont développé une procédure de prise en charge chez les patients ayant reçu une administration accidentelle d'une haute dose (>100 mg) de MTX en intra-thécale. La CPG2 est administrée en intra-thécale à la posologie de 2000 UI reconstituées extemporanément dans 12 ml de NaCl 0.9% sur une période de 5 minutes. Aucun effet indésirable du à l'injection de CPG2 en intra-thécale n'a été rapporté. De plus, il semblerait que la CPG2 ne puisse être détectée dans le plasma après injection intra-thécale de MTX [54].

Tableau IV: Tableau récapitulatif des différents principes actifs et molécules chimiques susceptibles d'inhiber un transporteur ayant comme substrat le MTX [4, 5, 6, 56].

Gène	Transporteur	Inhibiteurs
ABCB1(MDR1humain)	P-glycoprotéine	Vérapamil, nifédipine, ciclosporine A, quinidine, quinine, amiodarone, trifluoperazine, triflupromazine, chlorpromazine, prométhazine, azidopine, fluphenazine, pimozide, ketoconazole, tamoxifène, reserpine, céphalosporines, yohimbine, propranolol, détergents contenant du cremophore EL, Tween 80, Triton X-100, PSC-833(valsopodar), GF120918(elacridar), VX-710(biricodar), dexvérapamil, OC 144-093 (ONT-093), LY335979 (zosuquidar), XR9576 (tariquidar), R101933 (laniquidar), GF120918.
ABCC1 (MRP1)	MRP1	Sulfinyprazone, probénécide, MK-571, LTC4, benzbromarone, SCH66336 (lonafarnib), ciclosporine A, vérapamil, PSC 833, biricodar (VS-710).
ABCC2 (MRP2)	MRP2 (cMOAT)	Leukotriène C4, probénécide, MK-571
ABCC3 (MRP3)	MRP3	Sulfinyprazone, indométhacine, probénécide
ABCC4 (MRP4)	MRP4	probénécide
ABCG2 (BCRP, MXR)	BCRP	GF120918 (elacridar), funitremorgin C (FTC), inhibiteurs de la pompe à protons
Slco1a5	OATP-A (OATP1A2)	6',7'-dihydroxybergamottine, furanocoumarines, bioflavonoïdes, rifamycine, rifampicine.
SLC22A8	OAT3	Céphalosporines, sulfobromophthléine, pravastatine, cimétidine, probénécide, indocyanine green, kétoprofène, piroxicam, furosémide, benzylpénicilline, acyclovir, baclofène, 6-mercaptopurine, bumétanide.

3. Voie intra-vitréenne

L'administration intra-vitréenne de MTX (400 à 800 µg/0,05-0,1 mL) a été rapportée dans le lymphome primaire intraoculaire et le lymphome vitréorétinien secondaire à une atteinte du système nerveux central à la fréquence de deux administrations par semaine pendant 4 semaines, suivie d'une administration par semaine pendant 4 à 8 semaines et enfin une à deux administrations par mois pendant 9 mois. Le traitement et la prévention des kératinopathies et

d'érosions épithéliales locales nécessitent l'administration de goutte de folinate 0,003% et de lubrifiants oculaires [57, 58].

Partie IV

Etude 1 :

Identification des facteurs de risque d'intoxication grave au méthotrexate à haute dose

But de l'étude

- Evaluer les causes potentielles d'intoxication sévère au MTX.
- Evaluer les pratiques de prise en charge d'une intoxication sévère.
- Présenter un profil des patients à risque.

Patients et méthodes

Nous avons effectué une étude rétrospective mono-centrique des dossiers des patients traités par carboxypeptidase G2 entre 2002 et 2008 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg suite à une intoxication sévère au MTX. Les cycles de traitements par MTX HD ont été identifiés avec l'aide du Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire parmi les patients ayant bénéficié d'un dosage de MTX entre 2002 et 2008.

Les patients ont été inclus sur la base d'une intoxication au MTX et des modalités de la prise en charge. La prise en charge de l'intoxication comprend une adaptation des doses d'acide folinique à la méthotrexatémie, une alcalinisation des urines, une hyperhydratation et l'administration de carboxypeptidase.

Les différents facteurs pouvant être à l'origine d'une intoxication au MTX ont été recherchés : facteurs génétiques (MTHFR C677T/A1298C), erreur de schéma thérapeutique (surdosage, insuffisance rénale préexistante, hydratation, acide folinique, alcalinisation des urines) et interactions médicamenteuses (tableau III).

L'identification de la mutation C677T du gène codant pour la MTHFR est faite par PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative. La méthode de suivi de la méthotrexatémie est un dosage immuno-enzymatique en phase homogène destiné à l'analyse quantitative du MTX dans le sérum ou le plasma humain (EMIT®). Le dosage repose sur la compétition entre le MTX dans l'échantillon et le MTX marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate

déshydrogénase (G6PDH) pour l'occupation des sites de liaison des anticorps. La concentration du médicament dans l'échantillon est mesurée par la diminution de l'activité enzymatique. Les données statistiques ont été obtenues à l'aide du logiciel Sigma Stat 3,5 (Systat Software Inc, Chicago Illinois, USA).

Résultats

Huit cent quatre vingt deux cures de MTX HD ont été administrées entre 2002 et 2008 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le taux d'incidence brut est de 118,8 intoxications graves au MTX haute dose toutes indications confondues pour 100 000 cures-années. Le risque d'intoxication grave lors d'une cure de MTX HD est de 0,713% (6/842). Les patients étaient pris en charge dans les services d'oncologie hématologie adulte et pédiatrique. Six patients de 30 ans de moyenne d'âge (extrêmes : 4-74 ans) ayant tous reçu de la CPG2 ont été inclus dans l'étude. Les indications du MTX HD étaient un ostéosarcome (n = 3), un lymphome (n = 2) et un neuroblastome (n = 1). La dose de MTX a été adaptée au poids idéal pour les patients de moins de 18 ans. Le schéma thérapeutique comportait une hydratation, un sauvetage par acide folinique et une alcalinisation des urines. Tous les patients ont présenté un retard d'élimination du MTX dès la 24^{ème} heure (Figure 10).

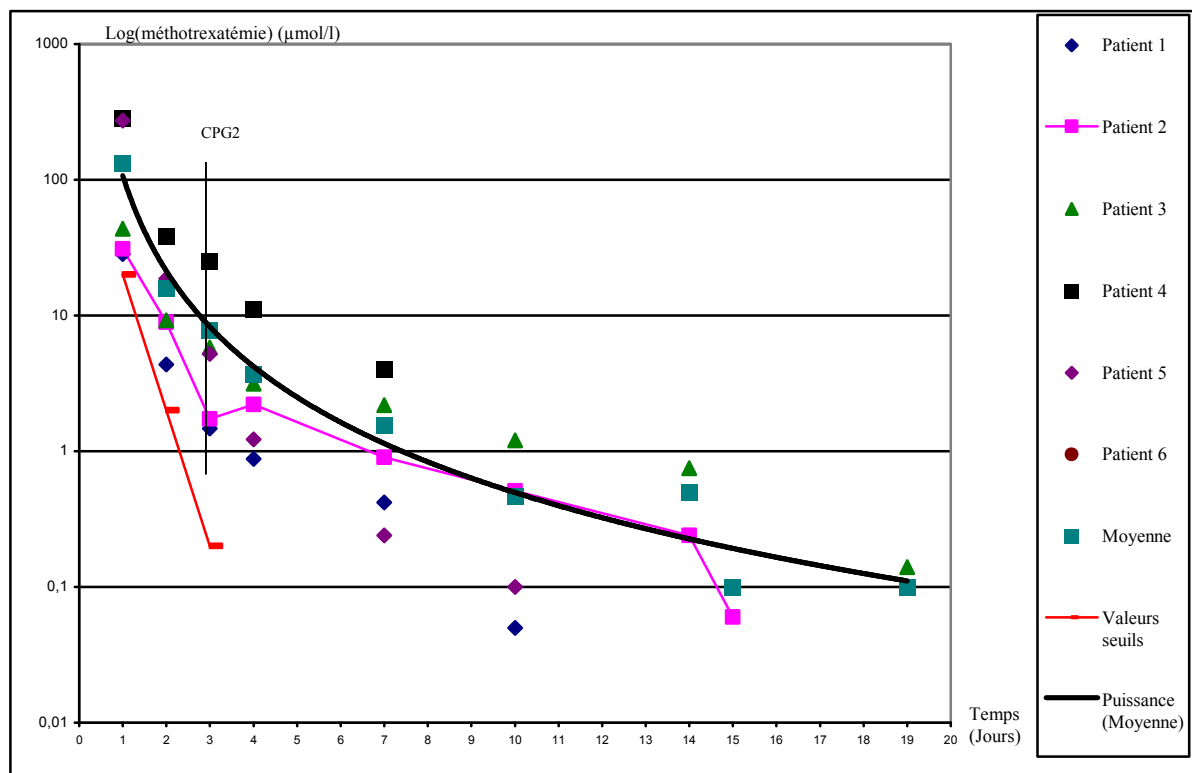


Figure 10 : Méthotrexatémie en fonction du temps par immunodosage (EMIT®).

Tous les patients ont reçu de la CPG2 à la dose de 45 à 79 UI/kg dans les 72 heures qui ont suivi l'administration du MTX HD en une (n = 4) ou deux (n = 2) injections à 24 heures d'intervalle. Une hémodialyse a été effectuée chez 2 patients avant et après l'administration de CPG2 (5 et 7 dialyses). Les conséquences cliniques et biologiques de l'intoxication étaient : une phase d'aplasie médullaire (n = 6), une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (n = 6) (Figure 11), un syndrome de lyse (n = 6), des diarrhées profuses (n = 2), une infection bactérienne (n = 2), une infection fongique (n = 1), une cholestase (n = 1), une neurotoxicité périphérique (n = 1), des troubles du rythme cardiaque (n = 1), un épanchement pleural (n = 1). Aucun patient n'est décédé ou n'a présenté de séquelles suite à l'intoxication au MTX. Deux patients ont été transférés dans un service de réanimation où ils ont été hospitalisés pendant 8 et 16 jours. Suite à l'intoxication, les patients ont été hospitalisés 16,5 jours en moyenne (extrêmes : 4-37 jours).

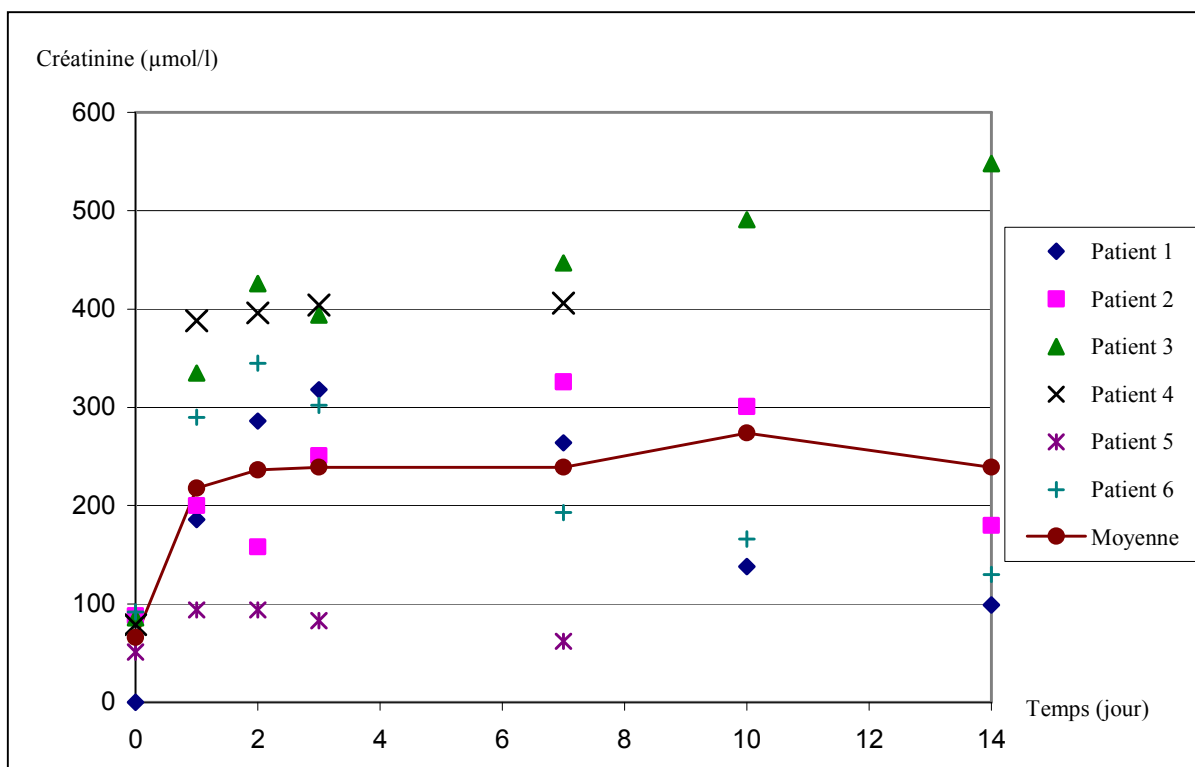


Figure 11 : Evolution de la créatinine (µmol/l) en fonction du temps (jours).

Les causes d'intoxications relevées sont : une prédisposition génétique (n = 2), une interaction médicamenteuse (n = 5) et une mauvaise prise en charge du patient (n = 1). Deux patients ont fait l'objet d'une recherche de mutation du gène codant pour la MTHFR. Un patient présente le génotype CT et un patient présente le génotype T'T' (**Tableau V**). Les médicaments incriminés dans l'intoxication au MTX sont : l'esoméprazole INEXIUM® (n = 2),

l'oméprazole MOPRAL® (n = 2), et, l'association pipéracilline/tazobactam TAZOCILLINE® et oméprazole (n = 1).

Trois patients ont fait l'objet d'une cure de MTX HD après l'intoxication. Lors des cures suivantes, les médicaments interagissant avec l'élimination du MTX ont été arrêtés. Aucun patient n'a présenté un second retard d'élimination.

Tableau V : Tableau de données patients.

Patient	1	2	3	4	5	6	
Année de l'intoxication	2007	2006	2008	2002	2002	2005	
Age (ans)	19	74	45	17	4	19	
Sexe (F/M)	F	M	M	M	F	M	
Poids (kg)	70	72	82	63	14	110	
Taille (cm)	168	173	171	179	102	167	
Pathologie	Neuroblastome	Lymphome		Ostéosarcome			
Ligne de traitement	2	3	3	1	1	1	
Dose de MTX administrée (g)	1800	1800	6000	20000	8000	20000	
Posologie MTX (g/m ²)	1	1	3	12	12	12	
Dose de CPG2 administrée (UI)	4000	4000	4000	5000	700	5000	
Posologie CPG2 (UI/kg)	57	56	49	79	50	45	
Dialyse (oui/non)	non	oui	oui	non	non	non	
Causes d'intoxication potentielles	MTHFR C677T (ND, CC, CT, TT)	ND	ND	ND	CC	ND	CT
	MTHFR A1298C (ND, CC, CT', T'T')	ND	ND	ND	T'T'	ND	CC
	Insuffisance rénale pré-existante.	0	0	0	0	0	0
	Interaction médicamenteuse	1	1	1	1	0	1
	Surdosage	0	0	0	0	0	0
	Hydratation insuffisante	0	0	1	0	0	0
	Troisième compartiment (ascite, tissus lipidiques...)	0	0	0	0	0	0
Interactions médicamenteuses	Esoméprazole	1	1	0	0	0	0
	Oméprazole	0	0	1	1	0	1
	Pipéracilline/tazobactam	0	0	0	1	0	0
Cures suivantes	Administration de MTX	non	non	non	oui	oui	oui
	Cause(s) d'intoxication encore présente(s)				T'T'		CT
	Intoxication au MTX				non	non	non
	Retard d'élimination du MTX				non	non	non

Légende : CC, génotype sauvage; CPG2, carboxypeptidase; CT, hétérozygote C677T; CT', hétérozygote A1298C; M, masculin; F, féminin; MTHFR, 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase; MTX, méthotrexate; ND, absence de données; TT, homozygote C677T; T'T', homozygote A1298C.

Discussion

Les schémas d'administration du MTX HD comportent une hydratation (2,5 à 3,5 L/m² par jour), une surveillance clinique (neurotoxicité, troubles du rythme cardiaque...), une surveillance biologique (méthotrexatémie, créatinine, pH urinaire), une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium et une neutralisation de l'effet du MTX par du folinate de calcium. Ils ont pour but de favoriser une élimination rapide du MTX et de limiter son activité sur les cellules saines après un temps d'exposition (24 à 48 heures) nécessaire à son action sur les cellules tumorales.

L'incidence du nombre d'intoxications graves au MTX HD (1 à 12 g/m²) toutes indications confondues est de 0,12% [11]. D'après les données de la littérature, et pour la seule indication de l'ostéosarcome, la mortalité lors d'une intoxication grave au MTX HD est de 4,4% [11]. Les taux de MTX plasmatique peuvent être dosés par immuno-dosage (EMIT®, FPI®) ou par HPLC. Les méthodes d'immuno-dosage actuelles sont impropres au suivi de la méthotrexatémie après utilisation de la CPG2 [59]. En effet, la sensibilité des anticorps utilisés est la même pour le DAMPA et le MTX [60]. La [figure 10](#) présente les taux de MTX et de DAMPA chez les 6 patients, sans qu'il soit possible d'évaluer la part du métabolite. Dans le cadre de l'utilisation de la CPG2, seule l'HPLC couplée à un spectrophotomètre ou à un spectromètre de masse permet un suivi de la méthotrexatémie.

Si biologiquement il est impossible d'observer, à l'aide de la méthode employée, l'efficacité de la CPG2, cliniquement, aucun patient n'a présenté de séquelles de cette intoxication. Deux patients ont été hémodialysés.

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une intoxication au MTX. La toxicité du MTX est fonction de la dose administrée. Or, la pathologie définit la posologie et la fréquence d'administration du MTX. Associant des doses élevées (12 g/m²) à une fréquence d'administration hebdomadaire, les schémas d'administration nécessaires au traitement de l'ostéosarcome sont fréquemment associés à une intoxication au MTX. Le risque de stockage du médicament dans un troisième compartiment (ascite, tissus lipidique) nécessite une adaptation de la posologie. Le suivi strict des procédures d'administration du MTX HD permet l'utilisation de doses élevées de MTX. Une erreur à ce niveau expose le patient à une intoxication grave évitable [18]. Un patient a présenté un défaut d'hydratation : 2L par 24 heures au lieu de 2,5 à 3,5 L/m² par 24 heures. Certaines mutations ont été identifiées comme augmentant le risque de toxicité du MTX. Les mutations C677T et A1298C du gène codant pour la MTHFR provoquent une diminution de l'activité de cette dernière. On assiste alors à

une exacerbation de la toxicité cellulaire du MTX avec une amplification de la chute des taux de FH4 cellulaire. Les patients hétérozygotes et homozygotes doivent faire l'objet d'une attention particulière. Il n'existe pas de consensus définissant une adaptation de la posologie du MTX chez les patients présentant ce gène. Dans notre série, un patient présente le génotype T'T' et un patient le génotype CT. Ces 2 patients présentaient comme autre facteur de risque des interactions médicamenteuses. L'arrêt de ces médicaments a suffi à prévenir chez ces patients tout retard d'élimination lors des administrations suivantes de MTX.

Les interactions médicamenteuses possibles avec le MTX sont nombreuses. Un patient a été traité par une association MTX et piperacilline/tazobactam (12 g/j). Il est déconseillé d'associer le MTX (à dose faible ou élevée) et les pénicillines (forte dose), en raison de l'augmentation de la toxicité hématologique et hépatique du cytotatique qui en résulte. Le mécanisme de cette interaction correspond à la diminution de la sécrétion tubulaire du MTX par les pénicillines (effet compétitif) [13,61]. Cette interaction connue est évitable.

Cinq patients ont présenté l'association du MTX avec un IPP (oméprazole n = 3 ; esoméprazole n = 2). Pour 3 d'entre eux, aucune autre cause de retard d'élimination ou de majoration de la toxicité n'a été relevée. Les effets des IPP sur la clairance du MTX sont connus. Les mécanismes d'interaction sont multiples et semblent toucher tous les niveaux de la pharmacocinétique : fixation aux protéines plasmatiques, métabolisme hépatique, élimination rénale et compétition avec les protéines d'efflux [28, 48, 62-69]. Une étude récente a permis d'attribuer à l'association du MTX et des IPP un retard d'élimination d'un facteur 2,45 du MTX [48]. Il semblerait que ces données trouvent ici une illustration clinique.

Une étude à grande échelle évaluant l'apparition d'une intoxication au MTX lors de son association avec un IPP devrait permettre de confirmer cette interaction. En attendant, le respect du principe de précaution suggère d'éviter la co-prescription d'un IPP avec le MTX et cette mesure a été mise en application aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Partie V

Etude 2 :

Evaluation du risque de retard d'élimination du méthotrexate après administration des inhibiteurs de la pompe à protons

But de l'étude

- Evaluation de la fréquence de retard d'élimination chez les patients présentant une co-administration MTX/IPP
- Evaluation du risque relatif de retard d'élimination du MTX lors de la co-administration MTX/IPP.

Patients et méthodes

Nous avons effectué une étude de cohorte rétrospective mono-centrique de tous les dossiers des patients traités par MTX HD entre 2005 et 2008 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Les cycles de traitements par MTX HD ont été identifiés avec l'aide du Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire parmi les patients ayant bénéficié d'un dosage de MTX entre 2005 et 2008.

Un retard d'élimination a été identifié à partir des taux plasmatiques du MTX à 24h ($>15\mu\text{mol/L}$), 48h ($>1.5\mu\text{mol/L}$) et/ou 72h ($>0.15\mu\text{mol/L}$). Chez les patients présentant une durée de perfusion du MTX supérieure à 24 heures, la valeur de la méthotrexatémie à 24 heures n'a pas été prise en compte dans le retard d'élimination.

Les différents facteurs pouvant être à l'origine d'un retard d'élimination au MTX ont été recherchés : erreur de schéma thérapeutique (surdosage, insuffisance rénale préexistante, hydratation insuffisante, alcalinisation insuffisante des urines), association d'IPP (oméprazole, esoméprazole, pantoprazole, lansoprazole) le jour de l'injection du MTX et autres interactions médicamenteuses à partir des données de la littérature (**Tableau I**). Les patients présentant une erreur de schéma thérapeutique ou une interaction médicamenteuse autre que l'association MTX/IPP ont été exclus de notre étude. Les caractéristiques des patients et les valeurs de la méthotrexatémie ont été comparées entre les groupes présentant une élimination normale ou un retard d'élimination et/ou l'administration de MTX seul ou en association avec les IPP par un test du χ^2 , des échantillons appariés et de Fischer. La valeur de l'Odd Ratio et

son intervalle de confiance à 95% ont été calculés à l'aide du logiciel Sigma Stat 3.5 (Systat Software Inc, Chicago Illinois, USA).

La méthode de suivi de la méthotrexatémié est un dosage immuno-enzymatique en phase homogène destiné à l'analyse quantitative du MTX dans le sérum ou le plasma humain (EMIT®).

Résultats

Nous avons identifié 230 cycles de MTX HD administrés entre 2005 et 2008 chez 82 patients à partir des concentrations plasmatiques du MTX. Pour 33 (14%) cycles, une autre interaction médicamenteuse (n=41) et/ou une erreur thérapeutique (n=2) ont été identifiées. Les interactions médicamenteuses potentielles étaient : l'association piperacilline/tazobactam (n=11), la pénicilline (n=8), le cotrimoxazole (n=8), la vancomycine (n=6), l'aspirine (n=6) et la ciprofloxacine (n=2).

Les patients inclus (N=79, n=197 cycles, âge médian : 53,4 ans, extrêmes : 16-76 ans) ont été traités pour un adénocarcinome (N=2), une tumeur germinale (N=1), un ostéosarcome (N=1), un cancer du sein (N=3), un carcinome (N=1), une leucémie (N=19), un lymphome (N=51) et un neuroblastome (N=1). La prise en charge thérapeutique incluait une hyperhydratation, un sauvetage par acide folinique et une alcalinisation adéquate des urines. Les doses de MTX administrées variaient de 1 à 12,35g.

Tableau VI: Données patients en fonction de l'existence d'un retard ou non d'élimination du MTX.

	Retard d'élimination	Elimination normale	P-value
Nombre de cycles	32	165	
Sexe (masculin/féminin) (n)	16/16	78/87	NS
Age (ans)	54 (17-74)	50 (16-76)	NS
Créatinine plasmatique avant l'administration du MTX (µmol/ L)	69 (58-110)	72 (54-102)	NS
Dose de MTX (mg)	5700 (1000-12350)	5000 (1000-12300)	NS
Temps de perfusion (h)	0.5 (0.5-24)	0.5 (0.5-24)	NS
Concentration plasmatique du MTX (µmol/ L)			
24 h	3.57 (0.63-43.6)	0.88 (0.1-9.8)	<0.01
48 h	0.695 (0.11-13.2)	0.12 (0.03-1.4)	<0.01
72 h	0.325 (0.15-8.2)	0.04 (0.02-0.14)	<0.01
Co-administration d'une IPP	17 (53.1)	24 (15.0)	<0.001

Les données sont présentées en nombre de cycles (%) ou en valeur médiane de la série (extrêmes). n, nombre de cycles; NS, non significatif.

Les concentrations plasmatiques du MTX dans le groupe présentant un retard d'élimination sont significativement supérieures à celles du groupe présentant une élimination normale (valeur médiane 3,57 vs 0,88 $\mu\text{mol/L}$ à 24 h après le début du traitement par MTXHD; 0,695 vs 0,12 $\mu\text{mol/L}$ à 48 h; 0,325 vs 0,04 $\mu\text{mol/L}$ à 72 h, $p < 0.01$, **Tableau VI**).

Les données générales des patients et les doses de MTX ont été comparées entre les groupes présentant un retard d'élimination et une élimination normale (**Tableau VI**). Le sexe, l'âge, la dose de MTX, le temps de perfusion et la clairance estimée de la créatinine entre le groupe présentant un retard d'élimination et le groupe avec une élimination normale ne sont pas différentes.

Le risque d'un retard d'élimination est de 16% (32/197) pour les patients traité par MTX HD. Ce risque est significativement plus élevé ($p < 10^{-6}$) lors de l'association MTX/IPP (41%) que lors de l'administration de MTX seul (10%). Les patients présentant l'association MTX/IPP présentent une cinétique d'élimination plasmatique du MTX significativement plus lente que chez les patients présentant une administration de MTX seul (Figure 12).

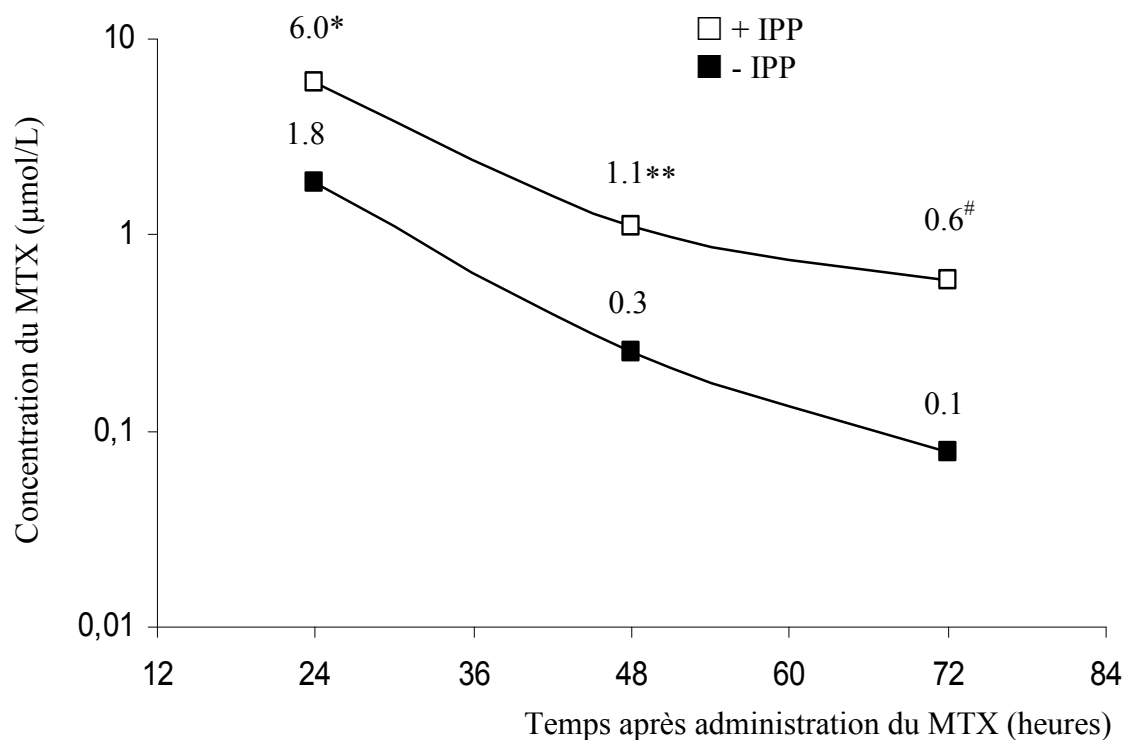


Figure 12: Concentration plasmatique du MTX avec ou sans association aux IPP. * Valeur de $p < 0.01$, ** Valeur de $p < 0.02$, # Valeur de $p < 0.05$. Groupe MTX $n = 156$, groupe MTX + IPP $n = 41$.

Treize pour cent (4/32) des retards d'élimination ont été identifiés 24 heures après l'administration du MTX, 9% (3/32) après 48 heures et 78% (25/32) après 72 heures. Tous les patients présentant un retard d'élimination à 24 heures et 2/3 patients à 48 heures présentaient l'association MTX/IPP. Pour les 3 patients présentant un retard d'élimination au MTX à 24 heures, l'évolution clinique a nécessité l'administration de carboxypeptidase (glucarpidase) dans les 72 heures suivant l'administration du MTX à 49-57 UI/kg. Une hémodialyse a été effectuée chez 2 patients avant et après l'administration de CPG2 (5 à 7 dialyses).

Parmi les patients inclus dans notre étude, 13 ont eu une cure de MTX seul et une cure de MTX en association avec un IPP avec une dose de MTX administrée et une créatinine plasmatique dans les 24 heures précédents la chimiothérapie identiques. Il apparaît que chez le même patient, l'association MTX/IPP entraîne un retard d'élimination du MTX statistiquement significatif à partir de la 72^{ème} heure (Figure 13).

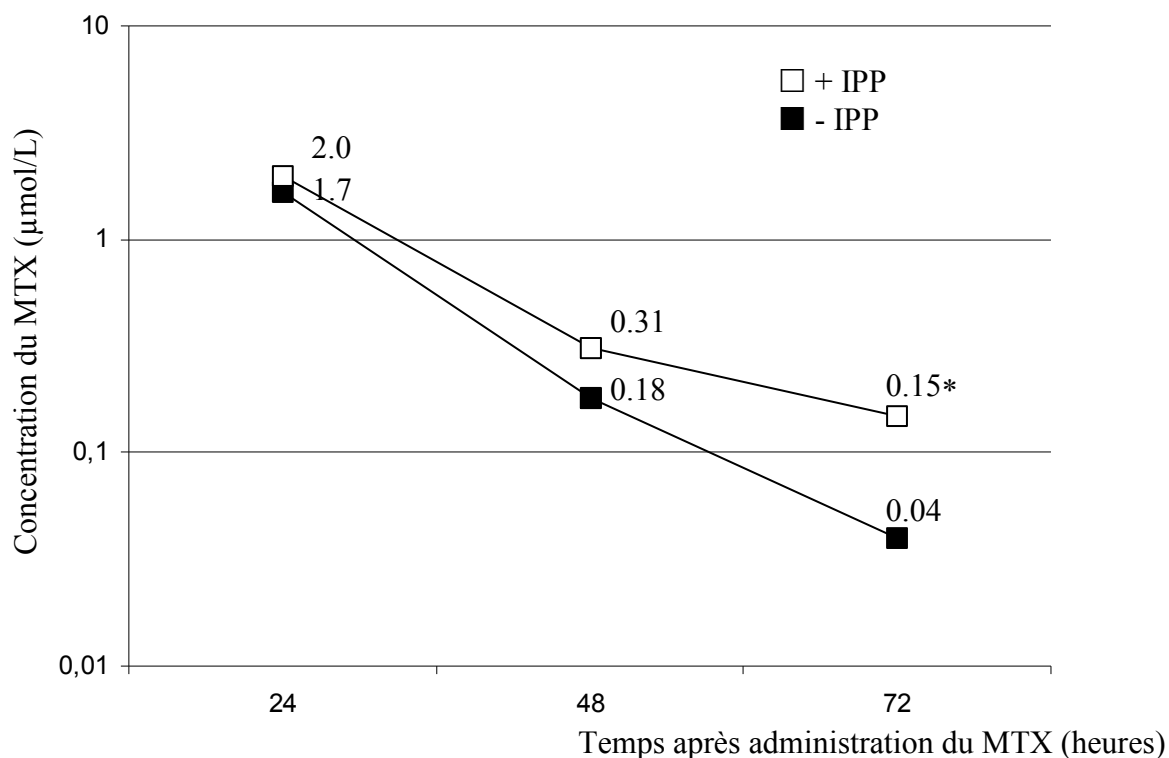


Figure 13: Concentrations plasmatiques moyennes du MTX chez 13 patients lors d'un cycle avec ou d'un cycle sans association aux IPP. * Valeur de $p < 0.05$. Nombre de patients appariés $n=13$ (dose de MTX administrée et créatinine plasmatique avant la chimiothérapie identiques).

Les conséquences cliniques et biologiques des retards d'élimination ($n=32$) étaient une insuffisance rénale aiguë ($n=18$), une aplasie médullaire ($n=5$), une diarrhée ($n=4$), une

infection bactérienne (n=9), une infection fongique (n=1), une cholestase (n=4) et une arythmie cardiaque (n=2).

Deux patients ont été transférés en réanimation médicale pendant 8 et 16 jours. Après la détection du retard d'élimination, les patients ont été hospitalisés en moyenne 4 jours supplémentaires (extrêmes : 1-16 jours). Aucun patient n'est décédé ou n'a présenté de séquelles suite au retard d'élimination du MTX.

L'association IPP/MTX multiplie par 6,66 le risque de retard d'élimination du MTX et devient ainsi un facteur de risque majeur de retard d'élimination (Odd-Ratio : 6,66 ; Intervalle de confiance à 95% : [3,13 ; 14,17]).

Discussion

Parmi les facteurs de risque de retard d'élimination du MTX HD pouvant être identifiés on distingue les erreurs de protocole d'administration (suivi de la méthotrexatémie, hydratation, alcalinisation des urines et sauvetage à l'acide folinique), une insuffisance rénale pré-existante, un troisième compartiment (ascite, épanchement pleural), une prédisposition génétique (MTHFR C677T/A1298C, G80AA RFT) et une interaction médicamenteuse. Le MTX présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Les AINS [32], les salicylés [70], les sulfonamides [71], les pénicillines [14], la probénécide [72], la ciclosporine [33], la vancomycine [31], la ciprofloxacine [30] et les benzimidazolés [39] sont susceptibles d'augmenter le temps d'exposition au MTX entraînant une majoration de son risque de toxicité.

La coadministration d'AINS (association contre-indiquée) a été associée à une diminution de la clairance du MTX de 16%. Comparativement, l'association MTX/IPP entraîne une diminution de la clairance du MTX estimée à 27% [34].

Dans notre étude, les patients avec un retard d'élimination étaient plus fréquemment traités par l'association MTX/IPP (53.1% vs 15.0%) (**Tableau VI**). Ces données sont confirmées par les valeurs plasmatiques du MTX significativement plus élevées lors de l'association MTX/IPP (Figure 12).

Il est admis que les BCRP sont responsables de la sécrétion tubulaire rénale et biliaire du MTX et du 7OHMTX. Les IPP sont identifiés comme des inhibiteurs des BCRP, cette fonction expliquant la diminution de l'élimination rénale du MTX lors de l'association MTX/IPP [73].

La coadministration d'IPP multiplie par 6,7 le risque de retard d'élimination du MTX. Ces résultats confirment les premières observations qui ont conclues à une augmentation des taux plasmatiques du MTX lors de l'association MTX/IPP [34] et l'augmentation de risque de retard d'élimination associé [73].

Le polymorphisme génétique des transporteurs du MTX permettrait d'expliquer la différence de risque de retard d'élimination observée dans notre étude (6,7) et par Suzuki et al (2,65) [73].

Une mutation du canal des folates (RFC1), codé par le gène A G80A, est susceptible d'augmenter le risque de retard d'élimination en raison de son implication majeure dans le transport du MTX. Le gène RFC1 (AA) code pour une protéine canal des folates par laquelle transite le MTX qui présente une plus grande affinité pour les folates que le phénotype sauvage [74]. Les patients ayant le génotype AA présentent un taux plasmatique du MTX plus élevé et un taux de réponse plus mauvais [75].

De la même façon, il existe un polymorphisme du gène codant pour la BCRP (chromosome 4 région q22; 16 exons/66 kb; protéines membranaire : 75 kDa/ 655 acides aminés).

L'augmentation de l'expression des BCRP a été corrélée à une augmentation de la résistance cellules cancéreuses aux agents cytotoxiques dont le MTX. Ainsi, une diminution de son expression, de son activité ou de ses capacités de transport cellulaires permettent de diminuer l'efflux actif des cellules et facilite le passage trans-cellulaire.

Les mutations les plus fréquemment rencontrées dans les différents groupes ethniques étudiés sont la mutation 34G>A codant pour la BCRP V12M et la mutation 421C>A codant pour la BCRP Q141K [76]. La BCRP Q141K est associée à une diminution de l'activité de la BCRP [77, 78]. La BCRP V12M n'a pas montré de diminution de l'activité ATPasique par rapport à la BCRP sauvage sur le MTX [78] par contre il semblerait que cette mutation affecte la localisation cellulaire de la protéine dénotant une diminution de l'efficacité du transport cellulaire [79].

Parmi les différents groupes ethniques étudiés par rapport à ces deux mutations majeures, on distingue la BCRP Q141K (prévalence chez les caucasiens : 14%, japonais 35%) et la BCRP V12M (prévalence espagnole 40%, asiatique 45%). Une diminution de l'activité des BCRP se traduit par une élimination du MTX par les protéines d'efflux moindre. Ainsi une interaction potentielle des IPP avec ce variant protéique se traduirait par un retard d'élimination moindre.

Cette hypothèse est confirmée par les taux de base de MTX plasmatique rapportés par Suzuki et al qui sont supérieurs dans les deux groupes (retard d'élimination/élimination normale) à ceux de notre étude malgré une dose de MTX moyenne administrée inférieure au patient de notre étude [73].

En raison des alternatives thérapeutiques existantes (ranitidine), nous recommandons une contre-indication des IPP 24 heures avant et 72 heures après l'administration du MTX (Déclaration des cas faite au centre régional de pharmacovigilance de Strasbourg, janvier 2010).

Conclusion

Afin d'obtenir une activité antinéoplasique maximale, le MTX, analogue de l'acide folinique, peut être administré à des doses élevées (1 à 12 g/m²). Son administration doit se faire selon des règles strictes de prescription, de suivi de la méthotrexatémie, de neutralisation par l'acide folinique, d'hydratation et d'alcalinisation des urines pour prévenir la toxicité potentiellement sévère de ces traitements.

Le risque d'intoxication grave lors d'une cure de MTX HD est de 0,713% (6/842) (étude 1). Parmi les patients présentant une intoxication grave au MTX ayant nécessité l'administration de carboxypeptidase G2, les causes d'intoxications relevées étaient: une hydratation insuffisante (n = 1), une prédisposition génétique (n = 2) et une interaction médicamenteuse (n = 5). Dans 5 cas sur 6, les patients présentaient l'association MTX/IPP. L'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons lors des cures suivantes de MTX HD chez les deux patients présentant une prédisposition génétique (mutation de la MTHFR) a permis de prévenir tout nouveau retard d'élimination et intoxication au MTX.

L'objectif principal de l'étude 2, était d'établir à partir d'une cohorte de patient le risque relatif de retard d'élimination du MTX prédictif d'une intoxication grave lors de l'association MTX/IPP. Il apparaît, au regard de nos données, que le risque d'un retard d'élimination est de 16% (32/197) pour les patients traité par MTX HD. Ce risque est significativement plus élevé ($p < 10^{-6}$) lors de l'association MTX/IPP (41%) que lors de l'administration de MTX seul (10%). Les patients associant MTX et IPP présentent une cinétique d'élimination plasmatique du MTX significativement plus lente que chez les patients présentant une administration de MTX seul ($p < 0,01$ à 24 heures, $p < 0,02$ à 48 heures, $p < 0,05$ à 72 heures). L'association MTX/IPP multiplie par 6,66 le risque de retard d'élimination du MTX et devient ainsi un facteur de risque majeur de retard d'élimination (Odd-Ratio : 6,66 ; Intervalle de confiance à 95% : [3,13 ; 14,17]).

Nous recommandons de contre-indiquer les IPP 24 heures avant et 72 heures après l'administration de MTX HD.

Bibliographie

1. Braun J, Kastner P, Flaxenberg J et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active reumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008, 58, 73-81.
2. Vidal 2010.
3. Anticancéreux : utilisation pratique 6ème édition. Revue d'évaluation sur le médicament. Dossier du CNHIM. 2008, XXIX, 5-6.
4. Löscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Progress in Neurobiol.* 2005, 76, 22-76.
5. Mori S, Ohtsuki S, Takanaga H et al. Organic anion transporter 3 is involved in the brain-to-blood efflux transport of thiopurine nucleobase analogs. *J Neurochem.* 2004, 90, 931-41.
6. Badagnani I, Castro RA, Taylor TR et al. Interaction of methotrexate with organic-anion transporting polypeptide 1A2 and its genetic variants. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006, 318, 521-29.
7. Neuman M, Cameron R, Haber J et al. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatotoxicity. *Clin Biochem.* 1999, 32, 519-36.
8. Widemann B, Sung E, Anderson L et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2, 4-diamino-N(10)-methylpteroic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 3, 894-901.
9. Chatelut E. Adaptation de la posologie des anticancéreux. *Rev Fr Lab.* 1998, 304, 55-57.
10. Ulrich C, Robien K, McLeod H. Cancer pharmacogenetics : polymorphisms, pathways and beyond. *Nature Rev Cancer.* 2003, 3, 912-920.
11. Widemann B, Balis F, Kempf-Bielack B et al. High dose methotrexate induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma : incidence, treatment and outcome. *Cancer.* 2004, 10, 2222-32.
12. Erttmann R, Gkanatsas A. Clinical significance of non-renal elimination mechanisms of methotrexate. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1985, 133, 516-19.
13. Ronchera C, Hernandez T, Peris J et al. Pharmacokinetic interaction between high dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit.* 1993, 15, 375-79.

14. Ulrich C, Yasui Y, Storb R et al. Pharmacogenetics of methotrexate : toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001, 98, 231-34.
15. Strunk T, Gottschalk S, Goepel W et al. Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism. *Med Pediatr Oncol*. 2003, 40, 48-50.
16. Turello R, Rentsch K, Di Paolo E et al. Renal failure after high-dose methotrexate in a child homozygous for the MTHFR C677T polymorphism. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, 10, 154-56.
17. Van Der Heijden J, Dijkmans B, Scheper R et al. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs--from bench to bedside. *Nature Clin Pract Rheumatol*. 2007, 3, 26-34.
18. Sathi N, Dawson J. Methotrexate-induced pancytopenia associated with co-prescription of penicillin and trimethoprim. *Clin Rheumatol*. 2007, 26, 134-35.
19. Mentions légales complètes Inexium®.
20. Mentions légales complètes Mopral®.
21. Mentions légales complètes Lanzor®.
22. Mentions légales complètes Inipomp®.
23. Mentions légales complètes Pariet®.
24. Richardson P, Hawkey C, Stack W. Proton pump inhibitors- pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 1998, 56, 307-35.
25. Israel D, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nut*, 1998, 27, 568-79.
26. Feret B, Quercia R, Cappa J. Rabeprazole: A proton pump inhibitor for the treatment of acid-related disorders. *Formulary*. 1999, 34, 313-23.
27. La Revue Prescrire. Supplément interactions médicamenteuses. 2009, 29, 134-39.
28. Breedveld P, Zelcer N, Pluim D et al. Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles : potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer Res*. 2004, 64, 5804-11.
29. Balloy T, Desroches M, Moussay C et al. Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose. *J Pharm Clin*. 2007, 26, 253-60.
30. Sterba J, Ladsislav D, Demlova R et al. Pretreatment plasma folate modulates the pharmacodynamic effect of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic

leukemia and non-hodgkin lymphoma: "Folate Overrescue" concept revisited. *Clin Chem.* 2006, 52, 692-700.

31. Cohen I. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation. *Med Hyp.* 2007, 68, 1147-53.

32. Schwartz S, Borner K, Müller K et al. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist.* 2007, 12, 1299-308.

33. Sieniawski M, Rimpler M, Herrmann R et al. Successful carboxypeptidase G2 rescue of a high-risk elderly Hodgkin lymphoma patient with methotrexate intoxication and renal failure. *Leuk Lymphoma.* 2007, 48, 1641-43.

34. Estève MA, Devictor-Pierre B, Galy G et al. Severe acute toxicity associated with high-dose methotrexate (MTX) therapy: use of therapeutic drug monitoring and test-dose to guide carboxypeptidase G2 rescue and MTX continuation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007, 63, 39-42.

35. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer.* 2005, 92, 480-87.

36. Snyder RL. Resumption of high-dose methotrexate after methotrexate-induced nephrotoxicity and carboxypeptidase G2 use. *Am J Health Syst Pharm.* 2007, 64, 1163-69.

37. De Vries EG, Meyer C, Strubbe M et al. Influence of various beverages on urine acid output. *Cancer Res.* 1986, 46, 430-32.

38. No authors listed. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. *Prescrire Int.* 2007, 16, 150-52.

39. Ackland S, Schilsky R. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol.* 1987, 5, 2017-31.

40. Varela C, McNamara J, Antaya R. Acral erythema with oral methotrexate in a child. *Ped Dermatol.* 2007, 5, 541-46.

41. Schellens J, Beijnen J. Management recommendations in patients with methotrexate intoxication. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007, 151, 337-41.

42. Yokooji T, Murakami T, Yumoto R et al. Role of intestinal efflux transporters in absorption of methotrexate in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2007, 59, 1263-70.

43. Vecht C, Wagner G, Wilms E. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2003, 2, 404-09.

44. Dalle J-H, Auvrignon A, Vassal G et al. Interaction between methotrexate and ciprofloxacin. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2002, 24, 321-22.

45. Blum R, Seymour J, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol.* 2002, 13, 3217-330.
46. El-Sheikh A, Van Den Heuvel J, Koenderink J et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP)2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007, 320, 229-35.
47. Xia C, Liu N, Miwa G et al. Interactions of cyclosporine a with breast cancer resistance protein. *Drug metab Dispos.* 2007, 35, 576-82.
48. Joerger M, Huitema A, Van den Bongard H et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2005, 62, 71-80.
49. Nelson J, Drake S. Potentiation of methotrexate toxicity by dipyridamole. *Cancer Res.* 1984, 44, 2493-96.
50. Gary HJ, Sluss P, Linke C. Changes in urinary magnesium citrate, and oxalate levels due to cola consumption. *Urology.* 1992, 39, 331-3.
51. Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2010, 70: 762-764.
- 52 : Qin D, Ma J, Xiao J et al. Effect of brain irradiation on blood-CSF barrier permeability of chemotherapeutic agents. *Am J Clin Oncol.* 1997, 20, 263-5.
53. Gosselin S, Isbister GK. Re: Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose. *J Natl Cancer Inst.* 2005, 97, 609-11.
54. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A et al. Treatment of Accidental Intrathecal Methotrexate Overdose With Intrathecal Carboxypeptidase G2. *JNCI.* 2004, 96, 1557-59.
55. Ghersi-Egea JF, Mönkkönen KS, Schmitt C et al. Blood-brain interfaces and cerebral drug bioavailability. *Rev Neurol (Paris).* 2009, 165 :1029-38.
56. Shinobu M and Sumio O. Organic anion transporter 3 is involved in the brain-to-blood efflux transport of thiopurine nucleobase analogs. *Journal of Neurochemistry.* 2004, 90, 931-941.
57. Kim E, Kim C, Lee J et al. A case of primary intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate. *Korean J Ophthalmol.* 2009, 23, 210-4.
58. Frenkel S, Hendler K, Siegal T et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2008, 92, 383-8.
59. Albertioni F, Rask C, Eksborg S et al. Evaluation of clinical assays for measuring high-dose methotrexate in plasma. *Clin Chem.* 1996, 1, 39-44.

60. Schwartz S, Borner K, Müller K et al. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist*. 2007, 11, 1299-1308.
61. Dean R, Nachman J, Lorenzana A. Possible methotrexate-mezlocillin interaction. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992, 14, 88-89.
62. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2001, 364, 551-557.
63. Reid T, Yuen A, Catolico M et al. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993, 33, 82-84.
64. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A et al. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother*. 2000, 34, 1024-27.
65. Natali F, Martin G, Zagnoli F et al. Myopathie douloureuse induite par l'association oméprazole-méthotrexate. *Douleurs*. 2004, 5, 128-31.
66. Troger U, Stotzel B, Martens-Lobenhoffer J et al. Drug points: Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ*. 2005, 324, 1497.
67. Andersson T, Rohss K, Bredberg E et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001, 15, 1563-69.
68. Abelo A, Andersson T, Antonsson M et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabo Dispos*. 2000, 28, 966-72.
69. Blume H, Donath F, Warnke A et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006, 29, 769-84.
70. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol*. 1985, 12, 15-20.
71. Ferrazzini G, Klein J, Sulh H et al. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J Pediatr*. 1990, 15, 375-9.
72. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002, 302, 666-71.
73. Suzuki K, Doki K, Homma M et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma méthotrexate in high-dose méthotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009, 67, 44-49.
74. Chango A, Emery-Fillon N, Potier de Courcy G et al. A polymorphism (G80A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab*. 2000, 70, 310-315.

75. Lavardiere C, Chiasson S, Costea I et al. Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to methotrexate plasma levels and outcome childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood*. 2002, 100, 3832-34.
76. Zamber CP, Lamba JK, Yasuda K et al. Natural allelic variants of breast cancer resistance protein (BCRP) and their relationship to BCRP expression in human intestine. *Pharmacogenetics*. 2003, 13, 19-28.
77. Imai Y, Nakane M, Kage K et al. C421A polymorphism in the human breast cancer resistance protein gene is associated with low expression of Q141K protein and low-level drug resistance. *Mol Cancer Ther*. 2002, 1, 611-6.
78. Kondo C, Suzuki H, Itoda M, et al. Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2. *Pharm Res*. 2004, 21, 1895-903.
79. Mizuarai S, Aozasa N, Kotani H. Single nucleotide polymorphisms result in impaired membrane localization and reduced ATPase activity in multidrug transporter ABCG2. *Int J Cancer*. 2004, 109, 238-46.

Liste des tableaux et figures

Figures

- Figure 1 : Protéines d'efflux et d'influx régulant le passage des agents anticancéreux au niveau des cellules de la barrière hémato-encéphalique *p8*
- Figure 2 : Pharmacocinétique et pharmacodynamie du méthotrexate *p10*
- Figure 3 : Structure chimique des IPP *p11*
- Figure 4 : Schéma représentatif du mode d'action des principaux médicaments capables de diminuer la sécrétion acide des cellules pariétales ou de renforcer les capacités de défense de la muqueuse digestive *p12*
- Figure 5 : Equilibre entre forme non ionisée et forme ionisée du méthotrexate selon le pH urinaire *p17*
- Figure 6 : Mécanisme d'action du méthotrexate et du folinate de Calcium *p18*
- Figure 7 : Equation bilan de la réaction de la carboxypeptidase G2 sur le méthotrexate *p19*
- Figure 8 : Evolution du pH urinaire, de la créatinine et du taux plasmatique du MTX du patient en fonction de l'alcalinisation et de la prise de Coca-cola® *p22*
- Figure 9 : Effets de l'irradiation cérébrale sur la barrière hémato-encéphalique et la biodisponibilité du MTX IV dans le LCR *p22*
- Figure 10 : Méthotrexatémie en fonction du temps par immunodosage (EMIT®) *p27*
- Figure 11 : Evolution de la créatinine ($\mu\text{mol/l}$) en fonction du temps (jours) *p28*
- Figure 12 : Concentration plasmatique du MTX avec ou sans association aux IPP *p35*
- Figure 13 : Concentration plasmatique du MTX chez le même patient avec ou sans association aux IPP. *p37*

Tableaux

- Tableau I** : Données chimiques et pharmacocinétiques des IPP *p14*
- Tableau II** : Tableau récapitulatif des différentes interactions médicamenteuses (prouvées ou suspectées) des IPP *p16*
- Tableau III** : Tableau récapitulatif des différentes interactions médicamenteuses (prouvées ou suspectées) du méthotrexate *p20*
- Tableau IV** : Tableau récapitulatif des différents principes actifs et molécules chimiques susceptibles d'inhiber un transporteur ayant comme substrat le MTX *p24*
- Tableau V** : Tableau des données patients *p30*
- Tableau VI** : Données patients en fonction de l'existence d'un retard ou non d'élimination du MTX *p34*

ANNEXE

Ce travail a donné lieu à :

1. **SANTUCCI R**, LEVEQUE D, KEMMEL V, LUTZ P, GEROUT AC, N'GUYEN A, LESCOUTE A, SCHNEIDER F, BERGERAT JP, HERBRECHT R. Severe Intoxication with methotrexate Possibly Associated with Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors. **Anticancer Research 2010**, 30: 963-65.
2. **SANTUCCI R**, LEVEQUE D, LESCOUTE A, KEMMEL V, HERBRECHT R. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. **Anticancer Research 2010**, 30: 3807-10.

Table des matières

<i>Remerciements</i>		<i>p3</i>
<i>Plan</i>		<i>p4</i>
<i>Abréviations</i>		<i>p5</i>
<i>Introduction</i>		<i>p7</i>
Partie I	Pharmacocinétique et pharmacodynamie du méthotrexate	p8
<u>Figure 1</u> :	Protéines d'efflux et d'influx régulant le passage des agents anticancéreux au niveau des cellules de la barrière hémato-encéphalique	<i>p9</i>
<u>Figure 2</u> :	Pharmacocinétique et pharmacodynamie du méthotrexate	<i>p11</i>
Partie II	Pharmacocinétique et pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons	p12
<u>Figure 3</u> :	Structure chimique des IPP	<i>p12</i>
<u>Figure 4</u> :	Schéma représentatif du mode d'action des principaux médicaments capables de diminuer la sécrétion acide des cellules pariétales ou de renforcer les capacités de défense de la muqueuse digestive	<i>p13</i>
Tableau I :	Données chimiques et pharmacocinétiques des IPP	<i>p15</i>
Tableau II :	Tableau récapitulatif des différentes interactions médicamenteuses (prouvées ou suspectées) des IPP	<i>p17</i>
Partie III	Méthotrexate haute dose : prévention et prise en charge d'une intoxication	p18
<u>Figure 5</u> :	Equilibre entre forme non ionisée et forme ionisée du méthotrexate selon le pH urinaire	<i>p19</i>
<u>Figure 6</u> :	Mécanisme d'action du méthotrexate et du folinate de Calcium	<i>p20</i>

<u>Figure 7</u> :	Equation bilan de la réaction de la carboxypeptidase G2 sur le méthotrexate	p20
Tableau III :	Tableau récapitulatif des différentes interactions médicamenteuses (prouvées ou suspectées) du méthotrexate	p21
<u>Figure 8</u> :	Evolution du pH urinaire, de la créatinine et du taux plasmatique du MTX du patient en fonction de l'alcalinisation et de la prise de Coca-cola®	p23
<u>Figure 9</u> :	Effets de l'irradiation cérébrale sur la barrière hémato-encéphalique et la biodisponibilité du MTX IV dans le LCR	p23
Tableau IV :	Tableau récapitulatif des différents principes actifs et molécules chimiques susceptibles d'inhiber un transporteur ayant comme substrat le MTX	p25
Partie IV	Etude 1 : Identification des facteurs de risque d'intoxication grave au méthotrexate à haute dose	p27
<u>Figure 10</u> :	Méthotrexatémie en fonction du temps par immunodosage (EMIT®)	p28
<u>Figure 11</u> :	Evolution de la créatinine ($\mu\text{mol/l}$) en fonction du temps (jours)	p29
Tableau V :	Tableau des données patients	p31
Partie V	Etude 2 : Evaluation du risque de retard d'élimination du méthotrexate après administration des inhibiteurs de la pompe à protons	p 34
Tableau VI :	Données patients en fonction de l'existence d'un retard ou non d'élimination du MTX	p35
<u>Figure 12</u> :	Concentration plasmatique du MTX avec ou sans association aux IPP	p36
<u>Figure 13</u> :	Concentration plasmatique du MTX chez le même patient avec ou sans association aux IPP.	p37
	<i>Conclusion</i>	p41
	<i>Bibliographie</i>	p42
	<i>Liste des tableaux et figures</i>	p48
	<i>Annexes</i>	p49

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : SANTUCCI Prénom : Raoul
Né(e) le 08/01/1981 à Saint Louis

TITRE DE LA THESE

IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU FACTEUR DE RISQUE DE RETARD D'ÉLIMINATION
ET D'INTOXICATION AU METHOTREXATE :
LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

Date et lieu de la soutenance : 23 juin 2010 à 16H00, salle Ledoux

N° d'ordre : _____

RESUME

Afin d'obtenir une activité antinéoplasique maximale, le méthotrexate (MTX), analogue de l'acide folinique, peut être administré à des doses élevées (1 à 12 g/m²). A ces posologies, le risque d'intoxication au MTX est élevé. Parmi les différents facteurs pouvant être à l'origine d'un retard d'élimination et/ou d'intoxication du MTX on distingue les facteurs génétiques (mutation C677T/A1298C de la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase et G80AA du transporteur des folates, surexpression des Breast Cancer Resistance Protein), les erreurs de schéma thérapeutique (surdosage, insuffisance rénale préexistante, hydratation, acide folinique, alcalinisation des urines) et les interactions médicamenteuses. Récemment, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été suspectés comme diminuant les capacités d'élimination rénale et biliaire du MTX.

L'objectif de notre travail était de rechercher l'association MTX/IPP dans les cas d'intoxication grave au MTX (i) et d'évaluer le risque relatif de retard d'élimination du MTX lors de la co-administration d'IPP (ii).

Le risque d'intoxication grave (i) lors d'une cure de MTX HD est de 0,7% (6/842). Les causes d'intoxications graves (n=6) identifiées sont : une hydratation insuffisante (n=1), une prédisposition génétique (n=2) et une interaction médicamenteuse (n=5). Dans 5 cas sur 6, les patients présentaient l'association MTX/IPP.

Le risque d'un retard d'élimination (ii) est de 16% (32/197) pour les patients traités par MTX haute dose. Ce risque est plus élevé ($p < 10^{-6}$) lors de l'association MTX/IPP (41%) que lors de l'administration de MTX sans IPP (10%). Les patients présentant l'association MTX/IPP ont une cinétique d'élimination plasmatique du MTX plus lente que chez les patients présentant une administration de MTX seul ($p < 0,01$ à 24 heures, $p < 0,02$ à 48 heures, $p < 0,05$ à 72 heures). L'association MTX/IPP multiplie par 6,7 le risque de retard d'élimination du MTX et apparaît ainsi comme un facteur majeur de risque de retard d'élimination (Odd-Ratio : 6,7 ; Intervalle de confiance à 95% : [3,1 ; 14,2]).

Nous recommandons de contre-indiquer les IPP 24 heures avant et jusqu'à 72 heures après l'administration de MTX HD.

Mots clés

méthotrexate, intoxication, retard d'élimination, inhibiteurs de la pompe à protons.

Nom du Directeur de Thèse : HERBRECHT Raoul