

Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite utilisé notamment dans la prise en charge de plusieurs pathologies Malignes et notamment des lymphomes cérébraux.

Son emploi à Haute Dose (HD) nécessite une hyperhydratation alcaline afin de maintenir une diurèse alcaline avant et pendant l'administration mais également lors de son élimination pour éviter sa précipitation dans les tubules rénaux.

En cas d'insuffisance rénale induite par le MTX (MTXémie 48 heures après administration supérieure à 3 µM et/ou créatininémie supérieure à 1,5 fois son niveau pré-cure), il est possible d'administrer de la glucarpidase (Voraxaze®), enzyme disponible en ATU capable de dégrader le MTX.

DÉTECTER LES SITUATIONS RELEVANT DU TRAITEMENT ANTIDOTE = 2 SIGNES D'ALERTE		
Créatininémie devenant, au décours de l'administration, supérieure à 1,5 fois la valeur basale du patient ET/OU Méthotrexatémie à H 48 supérieure à 3 → Tableau		
Méthotrexatémie à H 48		
	3 < MTX < 10 µM	MTX ≥ 10 µM
Créatininémie	< 1.5 fois valeur basale	> 1.5 fois valeur basale
Interprétation	Retard d'élimination	Surexposition
Conduite à tenir (CAT)	Surveillance - Mesure de la créatininémie - Renforcement des mesures de sauvetage (hydratation, adaptation des doses d'acide folinique)	Prescription de carboxypeptidase

Matériels et méthodes

Suite à la survenue d'un nombre important d'utilisation de glucarpidase dans notre service de neuro-oncologie (4 en 2014):

- Analyse des prescriptions dans le logiciel PHARMA pour examiner les co-médications.
- Analyse des bilans hépatiques, rénaux et de la méthotrexatémie dans le logiciel VISUAL PATIENT®.
- Analyse des dossiers infirmiers des patients.

Résultats

Description de la population :

Nombre total de patients	39
• Dont ayant reçu du glucarpidase	3
Nombre total de cures	181
• Dont ayant nécessité du glucarpidase	4
Age moyen de la population	69,9 ans
Age moyen des patients ayant reçu du glucarpidase	67,3 ans
Age médian de la population	68 ans
Age médian des patients ayant reçu du glucarpidase	66 ans

Créatininémie par rapport à la valeur basale pour les 2 groupes :

	Créatininémie > 1,5 fois la valeur basale	Créatininémie < 1,5 fois la valeur basale
Cures sans glucarpidase	8	169
Cures avec glucarpidase	3	1

8 cas de souffrance rénale ont été rencontrés sans qu'il n'y ait d'administration de glucarpidase.

Concernant les co-médications :

Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM pour le Methotrexate	Cures avec glucarpidase	Cures sans glucarpidase
Acide acetylsalicylique	0	0
Acitretine	0	0
AINS	0	0
Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP)	4	90
Ciclosporine	0	0
Ciprofloxacine	0	7
Pénicilline	0	0
Probenecide	0	0
Sulfamides antibactériens	0	3
Triméthoprime	0	0

Sur tous les médicaments déconseillés par l'ANSM, seuls les IPP ont été pris lors des cures avec prise de glucarpidase

Conformité des prises de glucarpidase :

Méthotrexatémie pour nos 4 prises de glucarpidase :

- Pour 1 prise la MTXémie était **conforme** aux recommandations : MTX > 3µM à H48.
- Pour les 3 autres prises elle était **non conforme** aux recommandations :
 - MTX < 3µM à H32.
 - MTX à H24 = 4,83 µM
 - MTX à H48 = 0,16 µM

Créatininémie pour nos 4 prises de glucarpidase :

- Seules **3 prises sur 4** avaient une créatininémie **conforme** aux recommandations (>1,5 fois la valeur basale).

➔ Seule 1 cure sur les 4 était conforme aux recommandations.

Méthotrexatémie à 48H pour les 2 groupes :

	MTXémie < 3 µM	Mtxémie > 3µM
Cures sans glucarpidase	176	1
Cures avec glucarpidase	3	1

➔ Glucarpidase a été administré 2 fois malgré un taux de MTX < 3 µM. 1 patient présentant un taux de MTX > 3 µM n'a pas reçu de glucarpidase.

Zoom sur les IPP :

	Prise d'IPP lors de cures avec une créatininémie > 1,5 fois la valeur basale	Prise d'IPP lors de cures avec une créatininémie < 1,5 fois la valeur basale
Cures sans glucarpidase	8 (75%)	82 (48%)
Cures avec glucarpidase	3 (100%)	1 (100%)

➔ Plus de 50% de l'ensemble des cures ont un IPP en co-médication. On peut noter cependant que l'IPP apparaît dans 75% des cures avec une souffrance rénale induite. De plus, lors des 4 cures avec prise de glucarpidase, toutes ont reçu un IPP.

Conclusion et discussion

A l'issue de ce travail préliminaire, il apparaît que si l'ensemble des patients qui ont reçu du glucarpidase présentaient bien une souffrance rénale, ils ne présentaient pas l'ensemble des critères conduisant à l'emploi de celui-ci.

Le rôle des IPP dans ces retards d'élimination pourrait être majeur même s'il ne peut les expliquer à lui seul, des patients ayant reçu des IPP n'ont pas présenté d'intoxication. Dès maintenant, un travail de remise à plat et d'informatisation des séquences d'hyperhydratation alcaline est en cours dans le logiciel CHIMIO®.

Enfin, une étude plus approfondie et multicritère sera menée afin de mieux définir, si possible, le profil patient concerné par ces intoxications dans le service de Neuro-oncologie.