

# UTILISATION DE LA CARBOXYPEPTIDASE AU COURS DE SURDOSAGE PAR METHOTREXATE CHEZ DEUX PATIENTS OBESES

C Bardin, E Huet, S Potin, M Babiard, J Chidiac\*, F Chast

Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie, \*Département d'Onco-Hématologie, Hôtel-Dieu, 1 Place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris



## INTRODUCTION

Le méthotrexate (MTX) possède une marge thérapeutique étroite et peut induire une **néphrotoxicité aiguë** ou d'autres complications sévères (hématalogiques, mucites...) en cas de surdosage. La **carboxypeptidase G2 (CBP)** est une protéine enzymatique (Voraxase®) indiquée dans la prise en charge des surdosages massifs en MTX susceptibles d'engager le pronostic vital. La CBP hydrolyse la fraction libre du MTX extracellulaire et circulant (résidu glutamate C-terminal) en un dérivé inactif (DAMPA: acide 2,4-diamino Nméthyl ptéroïque).

L'**obésité** est un facteur de variabilité pharmacocinétique souvent sous-estimé et associé à une modification du volume de distribution et de la clairance plasmatique. Son influence comme co-variable n'a jamais fait l'objet d'étude spécifique dans le cas du MTX ou de la CBP.

## OBJECTIF

Nous rapportons ici deux cas de surdosage en MTX chez des patients obèses traités par CBP avec suivi pharmacocinétique des concentrations plasmatiques de MTX par deux techniques analytiques différentes.

## PATIENTS ET METHODES

### Patient 1

- Mme F..., âgée de 62 ans (103kg, IMC 39, SC = 2m2), fonction rénale normale.
- Adénocarcinome mammaire bifocal classé T2N0M0, HER2+.
- Traité par chimiothérapie adjuvante par 6 cures de carboplatine/docétaxel/trastuzumab suivies de 2 cures de MTX haute dose (3g/m2, soit 6g) afin de prévenir les localisations neuroméningées.

### Patient 2

- M B... âgé de 38 ans (111kg, IMC 35), fonction rénale normale.
- Lymphome B à grandes cellules osseuses stade I. Traité par 4 cures d'ACVBP suivies de 2 cures de MTX haute dose (3g/m2, soit 6g).

### Dosages plasmatiques de MTX :

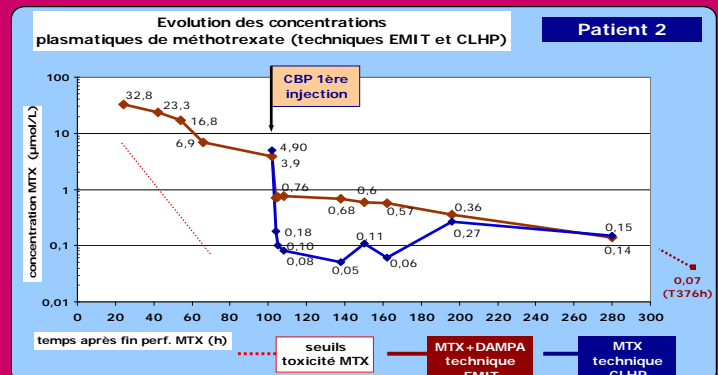
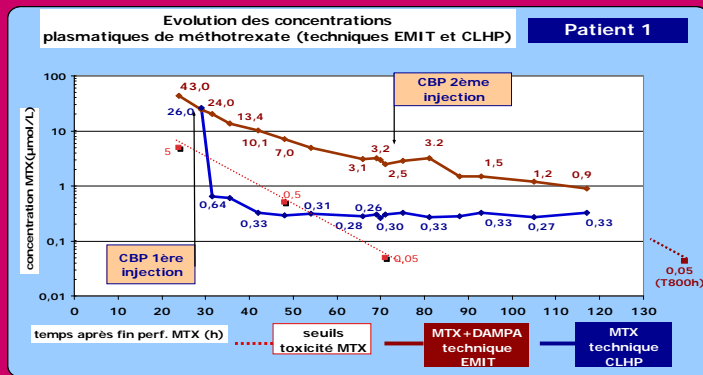
Les dosages plasmatiques de MTX ont été réalisés parallèlement par technique immuno-enzymatique EMIT® (Enzym Multiplied Immunoassay Technique, Dade Behring) sur Cobas Mira+ et par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) couplée à une détection UV.

### Technique CLHP :

Extraction Liquide/Solide sur cartouche Sep Pak® C18 500mg avec étalon interne (théophylline) puis élution par méthanol. Analyse chromatographique sur colonne Inertsil® ODS3 C18 250x4,6mm (débit 1mL/min, phase mobile: KH2PO4 0.05M pH 5,6 /Acétonitrile 90/10, v/v) à 303 nm.

- Les dosages (n=25 par patient) ont été effectués par technique EMIT concomitamment au suivi du surdosage et du traitement par CBP.
- Les aliquotes ont été analysées a posteriori par technique CLHP (après neutralisation de la CBP par ajout d'acide chlorhydrique puis congélation à -20°C).

## RESULTATS



Élimination plasmatique du MTX. Suivi des concentrations plasmatiques de MTX par technique EMIT et CLHP

**Patient 1 :** La concentration plasmatique de MTX 24h après la fin de perfusion est de 43 µmol/L (seuil toxique à 5 µmol/L) avec une créatininémie à 175 µmol/L s'élevant à 310 µmol/L à J3. Une première injection IV de CBP est réalisée (50 UI/kg) associée à de l'acide folinique haute dose. Les concentrations plasmatiques de MTX (technique EMIT) diminuent modérément à 7,2 ; 2,5 et 1,2 µmol/L respectivement à J2, J3 et J5. Les concentrations des mêmes prélèvements déterminées ultérieurement par CLHP montrent une diminution beaucoup plus intense avec des valeurs respectivement de 0,3 ; 0,26 et 0,29 µmol/L, illustrant une action rapide de la CBP. Une deuxième injection de CBP à J3 n'induit quasiment pas de modification des concentrations de MTX. Trente jours sont nécessaires pour retrouver une fonction rénale normale et des concentrations en MTX non toxiques.

**Patient 2 :** la concentration de MTX à H24 est de 33 µmol/L associée à une insuffisance rénale aiguë (créatininémie de 410 µmol/L). L'injection de CBP est réalisée tardivement à J4 et les concentrations passent de 3,9 à 0,7 µmol/L dans les deux heures qui suivent. Comme pour le patient 1, l'analyse ultérieure par CLHP des mêmes prélèvements montre une diminution beaucoup plus importante (de 3,9 à 0,2 µmol/L). Quoi qu'il en soit, 20 jours seront nécessaires pour l'obtention de concentrations non toxiques et la reprise d'une fonction rénale normale.

## DISCUSSION - CONCLUSION

Dans les deux cas, la fonction rénale avant injection de MTX était normale. Pour le patient 1, l'origine du surdosage est due à un déficit d'hyper-hydratation et d'alcalinisation urinaire normalement préconisés avant l'injection de MTX. Pour le patient 2, la seule explication est une variation importante de poids chez un patient obèse dans les jours précédents l'injection de MTX.

L'importante dissociation des résultats de concentration (facteur 10) entre les deux techniques de dosage (EMIT et CLHP) s'explique par un manque de spécificité de la technique EMIT (réaction croisée de l'Ac du kit réactif avec le DAMPA et le MTX). La technique CLHP est-elle une technique spécifique. La dissociation des résultats de concentrations plasmatiques de MTX pose le problème de la faisabilité des dosages par technique CLHP pour une évaluation précise de l'action de la CBP. Au fur et à mesure de l'élimination du DAMPA dans le temps, on note un rapprochement des courbes de concentration du MTX selon les deux techniques, et le dosage par technique EMIT s'avère à nouveau une technique satisfaisante.

Dans les deux cas, la CBP permet la dégradation de plus de 90% du MTX circulant même lorsque l'injection est faite tardivement à J4. Les deux profils montrent une deuxième phase d'élimination très prolongée, possiblement renforcée par l'obésité (relargage à partir du tissu adipeux). On note une efficacité très limitée de la deuxième injection de CBP (patient 1), phénomène décrit dans la littérature. La présence d'un compartiment profond plus important chez le patient obèse et inaccessible à l'action de la CBP doit-être évoquée. L'évolution des concentrations plasmatiques de DAMPA (non représentées) montrent des profils pharmacocinétiques en miroir.

Ces deux observations confirment l'efficacité rapide de la CBP chez des patients obèses. Elles confirment également la nécessité d'utiliser une technique par CLHP pour une évaluation correcte l'action de la CBP et de la toxico-cinétique du MTX.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Balloy et al. Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose. J Pharm Clin 2007, 253-60.
- Widemann et al. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist, 2006 11: 694-703.
- Widemann et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Cancer 2004, 100: 2222-32.
- Buchen et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. Br J Cancer 2005, 92: 480-7.