

Intoxication au méthotrexate : insuffisance d'efficacité d'un traitement par carboxypeptidase

Julien Jacquemoire¹, Marine Dell'Ova¹, Sylvain Lamure², Marie-Pierre Ponrouch¹, Isabelle Roch-Torreilles¹, Patrick Rambourg¹

¹ Pharmacie, Hôpital Saint-Éloi, CHRU Montpellier, 80 av A. Fliche 34295 MONTPELLIER cedex 5

² Service d'hématologie clinique, Hôpital Saint-Éloi, CHRU Montpellier, 80 av A. Fliche 34295 MONTPELLIER cedex 5

Contexte

Le méthotrexate (MTX) est utilisé à haute dose (HD) dans certaines hémopathies. En cas de surdosage, une Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn) de carboxypeptidase G2, antidote du MTX, peut être demandée à l'ANSM. La carboxypeptidase ou glucarpidase est une enzyme qui permet une dégradation du MTX en composés inactifs (ADAMP = acide 2,4-diamino N méthylptéroïque).

Objectif

Analyse d'un cas où la carboxypeptidase n'a pas eu l'efficacité attendue

Présentation du cas clinique

Profil du patient

- Homme de 69 ans – 1m69, 74kg
- Créatininémie = 77 μM (avant la cure) soit Clr = 85mL/min selon Cockcroft & Gault
- **Lymphome B diffus à grandes cellules stade IV, IPI 2**
- 2ème cure de **R-CHOP** (Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisolone) + **Méthotrexate HD** (3g/m²)

À partir de J3 de la 2^{ème} cure :

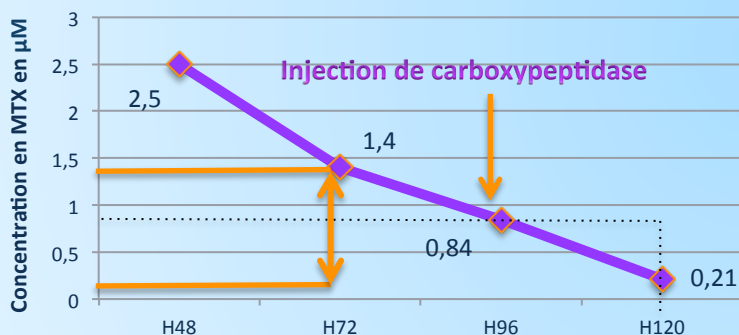
- Dégradation de la fonction rénale (Créatininémie x 1,7)
- Ralentissement de l'élimination du MTX (Normal : 1,5 μM à 48 heures et 0,15 μM à 72 heures (1))

Intoxication au MTX

Traitement par :

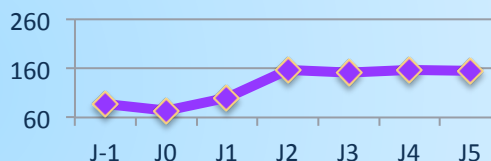
- Augmentation de l'hydratation alcaline
- Augmentation des doses de folinates de calcium (100mg/6h)

Évolution des concentrations en MTX sanguines



Diminution de 75% de la concentration de MTX en 24H

Créatininémie en μM



À J4 : demande d'ATUn de carboxypeptidase G2 acceptée

- Posologie : 50 UI/kg soit 3700 UI
- Dépannage de la carboxypeptidase par un autre établissement éloigné (notre centre ne possédant pas de stock d'urgence) : **décali d'approvisionnement important**
- **Injection juste avant la 96^{ème} heure après le début de la perfusion de MTX** (conformément à l'ATUn)

J5 à J8 :

- Pas de toxicité particulière pendant l'hospitalisation (apparition d'une conjonctivite bilatérale traitée par rifamycine)
- Sortie à J8 avec facteurs de croissance hématopoïétiques (EPO & G-CSF) et acide folique pendant 8 jours

Pendant l'intercure C2 et C3 :

- **Mucite de grade IV** (nécessitant une nutrition parentérale)
- Amélioration de la fonction rénale (créatininémie à 86 μM avant C3 soit Clr = 77mL/min selon Cockcroft & Gault)
- Reprise des cures à doses adaptées (MTX à 33% de la dose totale soit 1g/m²)

Conclusion

Après administration de carboxypeptidase, certains auteurs ont montré une diminution des concentrations en MTX de 98% en 15 min (2). Dans notre cas, nous constatons une **diminution de 75% en 24 heures** qui pourrait s'expliquer en partie par **l'administration tardive de la carboxypeptidase**. Buchen et al. préconisent de l'injecter dans les 72h après le début de l'administration du MTX (3). Une prolongation d'hospitalisation et une perte de chance pourraient être évitées par **une prise en charge plus précoce**. L'obtention d'un accord de l'ANSM pour disposer d'un **stock d'urgence de carboxypeptidase** est à envisager d'autant que notre établissement traite régulièrement des patients avec du MTX HD (enfants et adultes).

(1) Reutenauer et al. Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention. Réanimation 2009 ; 18-7 : 654-8

(2) Widemann et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Cancer 2004 ; 100 : 2222-32

(3) Buchen et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. Br J Cancer 2005 ; 92 : 480-7