



CAS D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE SOUS MÉTHOTREXATE HAUTE DOSE : UTILISATION DE LA GLUCARPIDASE

M. Rannou (1); S. Bourget (1); J. Liu (2); S. Logerot (3); I. Dufrêne (1); H. Hassan (1)

(1) Pharmacie, C.H. Valence, Valence; (2) Service d'hématologie-oncologie, C.H. Valence, Valence; (3) CRPV, Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, Grenoble.



INTRODUCTION

Le méthotrexate (MTX) est un antagoniste des folates utilisé à hautes doses en oncologie. Principalement éliminé par voie rénale, il peut précipiter et provoquer des lésions tubulaires responsables d'une insuffisance rénale (IR). En cas d'IR aiguë induite par le MTX, la prise en charge peut inclure le recours à un antidote, la glucarpidase (CPG2).

OBSERVATION

Profil du patient

- Femme de 78 ans
- Lymphome de Burkitt
- Créatininémie à 49µmol/L avant la cure
- 2^{ème} cure de R-COPADEM (Rituximab-cyclophosphamide-vincristine-cytarabine-MTX) associée à une hyperhydratation avec alcalinisation des urines, et administration d'acide folinique.
- Dose de MTX réduite de 45% soit 1,1g/m² compte tenu de l'âge de la patiente.

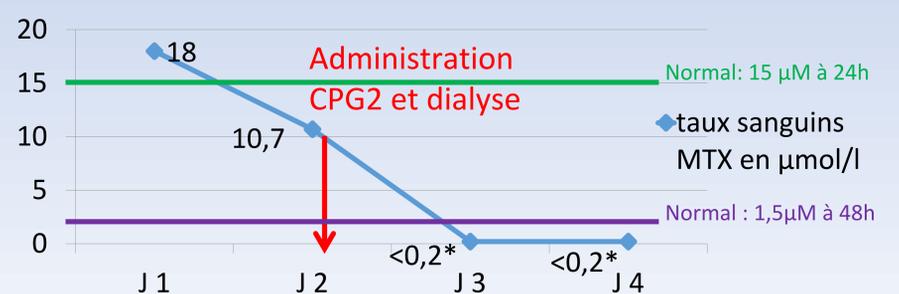
Présentation du cas clinique

La patiente présente une détérioration de sa fonction rénale avec anurie au J2 de l'administration du MTX, entraînant l'arrêt des chimiothérapies. La patiente est alors dialysée et devant un retard d'élimination du MTX une administration de CPG2 en fin de J2 est effectuée. Les jours suivants, la patiente est dialysée et l'hydratation alcaline ainsi que les doses d'acide folinique sont augmentées. Au J15, la patiente va cliniquement bien et l'acide folinique est arrêté au J21. Par la suite, la patiente sera incluse dans un nouveau protocole de chimiothérapie ne comportant pas de MTX.

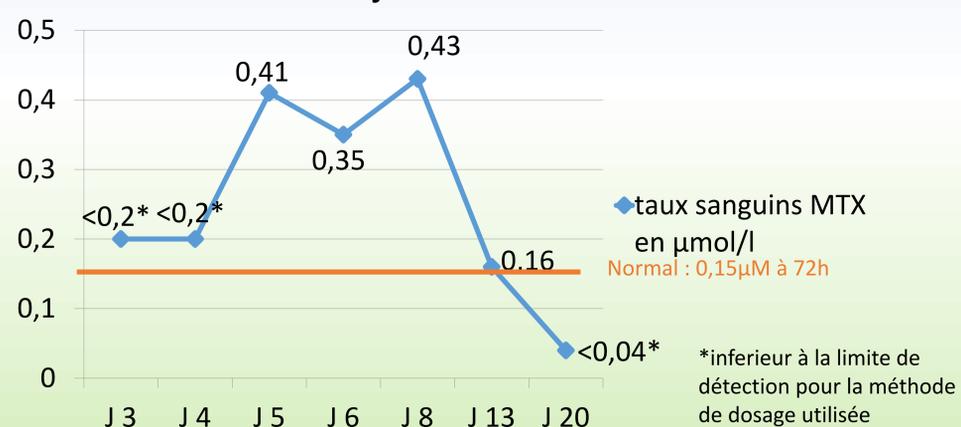
Evolution de la créatininémie (en µmol/L)



Evolution des taux sanguins de MTX en µmol/l AVANT l'injection de la CPG2



Evolution du taux sanguins MTX en µmol/l APRES injection de la CPG2



La CPG2 : VORAXAZE

La CPG2 est une enzyme qui hydrolyse le MTX circulant en métabolite non toxique et inactif. Son administration implique l'arrêt transitoire de l'acide folinique (substrat de la CPG2), et le dosage du MTX par HPLC afin de séparer le MTX de son métabolite. De plus, un phénomène de relargage tissulaire du MTX est possible. La CPG2 est disponible sous ATU nominative ce qui engendre certaines difficultés d'approvisionnement.

Commentaires

Dans le cas de notre patiente, une hypoalbuminémie est suspectée devant une protidémie basse, qui peut être à l'origine d'une élimination retardée¹. Lors de la prescription, un avis pharmaceutique non pris en compte, avait été émis sur les interactions médicamenteuses (IM) avec le MTX et l'ésoméprazole et le valaciclovir.

CONCLUSION

Le cas a été déclaré au CRPV de Grenoble, qui a enregistré l'effet indésirable du MTX avec comme facteurs favorisants une probable hypoalbuminémie et les IM avec le MTX. Suite à ce cas, nous envisageons de revoir notre organisation afin qu'un dosage de l'albumine soit effectué avant toute administration de MTX haute dose et toute IM détectée par le pharmacien avec le MTX sera enregistrée dans le logiciel de prescription et en plus téléphonée.

¹Reutenauer et al. Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention. Réanimation, 18 (7) : 654-658 (2009).