



## Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

### Prise en charge antidotique d'une surexposition au méthotrexate Suivi biologique

Service de Toxicologie et de Génopathies

Institut de Biochimie et de Biologie Moléculaire

Pôle de Biologie et Pathologie Génétique, CHRU Lille

Dr Benjamin HENNART - 03 20 44 49 69 - [benjamin.hennart@chru-lille.fr](mailto:benjamin.hennart@chru-lille.fr)

Pr Delphine ALLORGE – 03 20 44 49 60 – [delphine.allorge@chru-lille.fr](mailto:delphine.allorge@chru-lille.fr)

#### 1. Généralités

Le méthotrexate haute dose (MTX-HD,  $>1\text{g/m}^2$ ) est indiqué dans le traitement du lymphome malin non hodgkinien, des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant ou des ostéosarcomes. Son administration par perfusion se fait sur une durée variable selon le protocole utilisé. Des bilans biologiques de suivi permettent de dépister précocément les risques de surexposition au MTX (méthotrexatémies H24 à H72, créatininémie, ionogramme, bilan hépatique, numération et pH urinaire). Certaines situations à risque (en cas d'interactions médicamenteuses ou de méthotrexatémie H48  $> 0,5 \mu\text{M}$ ) nécessitent la mise en place d'une prévention des accidents toxiques imputables au MTX, par administration d'acide folinique ou d'acide lévofolinique. Cependant, ces molécules ne font pas office de traitement antidotique pour les surdosages importants ou le retard à l'élimination.

#### 2. Indications du traitement par antidote : VORAXAZE®

##### a. Dépistage d'un surdosage

Le suivi des méthotrexatémies et de la fonction rénale (créatininémie) permettent de dépister précocément les surexpositions au MTX.

- *Concentrations en MTX critiques nécessitant une administration de l'antidote :*

Dose de MTX	1 g/m <sup>2</sup>	2 g/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>	4 g/m <sup>2</sup>	8 g/m <sup>2</sup>	12 g/m <sup>2</sup>
Durée d'administration		24 heures			4 heures	
Heures de prélèvement après le début de l'administration du MTX (T <sub>0</sub> )	Concentration plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )					
12 h	$\geq 50$	$\geq 100$	$\geq 250$	$\geq 160$	$\geq 310$	$\geq 470$
24 h	$\geq 50$	$\geq 100$	$\geq 250$	$\geq 25$	$\geq 50$	$\geq 75$
36 h	$\geq 7,5$	$\geq 15$	$\geq 35$	$\geq 5$	$\geq 10$	$\geq 16$
42 h	$\geq 3$	$\geq 6$	$\geq 16$	$\geq 3$	$\geq 6$	$\geq 9$
48 h	$\geq 1,5$	$\geq 3$	$\geq 7,5$	$\geq 2$	$\geq 4$	$\geq 6$
> 60 h	$\geq 1$	$\geq 1$	$\geq 2,5$	$\geq 1$	$\geq 2$	$\geq 3$

- *Tableau décisionnel proposé par l'OMÉDIT (2008) :*

	Méthotrexatémie H48	
	3 µM < MTX < 10 µM	MTX > 10 µM
Créatininémie	< 1,5 fois valeur basale	> 1,5 fois valeur basale
Interprétation	Retard d'élimination	<b>Surexposition</b>
Conduite à tenir	<b>Surveillance</b> -créatininémie -renforcement des mesures de sauvetage (hydratation, doses d'acide folinique)	<b>Prescription de l'antidote</b> (carboxypeptidase – VORAXAZE®)

#### b. Utilisation du VORAXAZE®

En cas de surdosage avéré, l'administration de la glucarpidase ou carboxypeptidase G2 (VORAXAZE®) doit être instaurée au maximum dans les 96h suivant le début d'administration du MTX-HD, et plus de 2h après arrêt de l'acide (lévo)folinique. Cette enzyme recombinante hydrolyse la fraction libre du MTX circulant (98% en 15 minutes) en métabolite inactif (DAMPA, responsable des interférences qui rendent inutilisable toute technique de dosage par immuno-analyse). La posologie recommandée est de 50 UI/kg en bolus lent IV (flacon de 1000 UI reconstitué par 1 mL de NaCl 0,9%, disponible par ATU nominative), en association à une hyperhydratation (3L/m<sup>2</sup>/24h) avec alcalinisation des urines. Le coût estimé est d'environ 28000 euros pour le traitement d'un adulte de 70 kg.

#### 3. Suivi de la méthotrexatémie post-antidote

Le suivi doit être effectué par méthode chromatographique de manière à doser séparément le MTX et ses métabolites : T0 (avant administration), T+30min et T+24h. En cas de méthotrexatémie >0,20 µM à T+30min, une hémodialyse complémentaire doit être envisagée.

Le laboratoire de toxicologie du centre de biologie pathologie du CHRU de Lille propose ce dosage 24h/24h par méthode chromatographique couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UPLC-MS/MS). Les échantillons T0, T+30min et T+24h doivent être prélevés sur tube sec 5 mL sans gel séparateur puis centrifugés (1920 g / 4°C / 10min). Une préparation préanalytique est requise pour les laboratoires extérieurs : ajout de 100 µL HCl 1N à 900 µL de sérum (inactivation enzymatique) puis congélation immédiate du sérum décanté dans l'attente de l'envoi en carboglace. Une fiche de prescription et renseignements cliniques est à joindre aux échantillons (disponible sur le catalogue en ligne du site internet du centre de biologie pathologie : <http://biologiepathologie.chru-lille.fr>).

#### 4. Tarifification

Le dosage du méthotrexate et de ses métabolites est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale remboursables par la sécurité sociale : code NABM 1656 – B120 – 32,40€.

#### 5. Références

- Balloy T. *et al.* « Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose. » *Journal de Pharmacie Clinique*, Novembre 2007.
- Blasco H. *et al.* « Les critères d'utilisation de la carboxypeptidase dans les surexpositions au méthotrexate doivent être mieux définis. » *Thérapie*, Février 2008.
- Buchen S. *et al.* « Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. » *Br J Cancer*, Février 2005.
- OMÉDIT : [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5102.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5102.pdf)