

Intérêt Du Suivi Thérapeutique Du Méthotrexate Administré A Forte Dose

DJAFER R., ASSOUS D., RACHEDI R., SELIM I.
Service De Toxicologie & Centre Anti Poison CHU ANNABA (ALGERIE) djafertox@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le méthotrexate (MTX), breveté en 1950, est un cytostatique à effet anti métabolique qui est un analogue de l'acide folique, donné à fortes doses, est le premier médicament ayant permis l'obtention de rémissions de leucémies et ayant été efficace dans le traitement du choriocarcinome. Bien que d'une grande utilité et d'un coût modique, le MTX présente de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment liés à la pharmacocinétique de la molécule. Ce traitement peut se révéler dangereux par méconnaissance, voire banalisation de certaines précautions d'emploi. Les effets indésirables du MTX, parfois graves, voire mortels (effets rénaux, digestifs, hépatiques, cutané-muqueux, pulmonaires ou hématopoïétiques) apparaissent dès les faibles posologies et augmentent en fonction de la dose, d'une insuffisance rénale, de certaines associations médicamenteuses ou en fonction de la présence d'un certain nombre de facteurs de risques. Ces troubles peuvent survenir également à la suite d'une erreur de prise (journalière au lieu d'hebdomadaire), d'une carence en acide folique ou bien d'une surveillance inadaptée. Ces effets inhérents aux propriétés du MTX surviennent malheureusement encore à l'heure actuelle, parfois à la suite d'erreurs dans la mise en route du traitement, mais aussi lors de toutes les étapes de la prise en charge du patient. Afin de limiter ce type d'erreur et l'apparition d'effets indésirables, chaque professionnel de santé doit se sentir concerné par les règles de vigilance au cours de ce traitement.

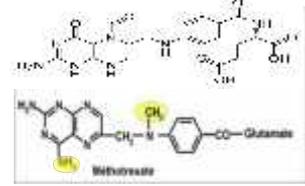


Figure 1. Structure chimique ac. folinique et Méthotrexate

Le méthotrexate: acide (S)-2-[4-[[2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl] méthylamino]benzoylamino]pentanedioïque.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective descriptive mono centrée au CHU Annaba,

Population d'étude:

Il s'agit des patients atteints d'hémopathies malignes et traités par MTX à forte dose et hospitalisés au niveau du service d'hématologie (CHU Annaba),

Critères d'Inclusion:

Tous les patients adultes (plus de 15 ans), des deux sexes traités par MTX, administré par voie IV, dans le cadre d'un traitement d'anti hémopathies malignes.

Critères de non inclusion:

- Les enfants
- L'administration du MTX par voie intra trachéale ou IM
- Patients traités par MTX pour d'autres pathologies (Psoriasis, maladie de Crohn...)

Protocole du traitement :

Chez les patients qui ont reçu du MTX-HD (>500mg/m²), les 18 patients (soit 60%) traités par le protocole LINKER, étaient sous MTX-HD seul tandis que les 3 restants ont reçu une poly chimiothérapie (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine).

La moitié de ces patients, soit 50% ont reçu des corticoïdes en association au traitement par le MTX-HD.

Modalités du prélèvement et d'analyse :

Au niveau du service d'hématologie quelques minutes avant la fin de la perfusion, puis toutes les 24h jusqu'à élimination du MTX. Le prélèvement recueilli a été récupéré sur tube hépariné de 5mL étiqueté et recouvert d'aluminium pour le protéger de la lumière et aussitôt acheminé vers le laboratoire de toxicologie, CHU Annaba. L'analyse a été réalisée par méthode immuno-enzymatique (système EMIT®) sur automate DADE BEHRING Dimension Xpand Plus®.

Méthotrexate: comprimés dosés à 2,5 mg de MTX. Boîte de 20 cp.

Prix Unitaire : 10,13 DA (0,75 cts en euro).

Méthotrexate: Forme injectable

- dosé à 500mg/20mL, Boîte de 10 ampoules, Prix unitaire:

508,50 DA (4,40 euros)

- dosé à 50mg/2mL, Boîte de 5 ampoules, Prix unitaire : 259,40

DA (2,20 euros)

Acide folinique: Forme injectable

- dosé à 50mg/5mL, Boîte de 5 ampoules

Prix unitaire: 167,81 DA (1,46 euros)

- dosé à 100mg/10mL, Boîte d'1 ampoule

Prix unitaire: 708,79 DA (6,16 euros)



MTX-HD >500mg/m²

Seuil toxique:

[MTX] < 5µmol/l à 24h

[MTX] < 1µmol/l à 48h

[MTX] < 0,1µmol/l à 72h

RÉSULTATS et DISCUSSION

La moyenne d'âge de la population d'étude est de l'ordre de 37 ± 16 ans avec des extrêmes [17 – 60] ans.

Selon le sexe: Femmes: 10 Hommes: 20 sexe ratio = 2/1

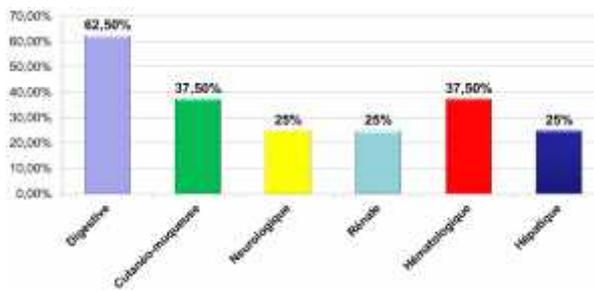


Figure 2: Profil de toxicité/MTX administré à fortes doses

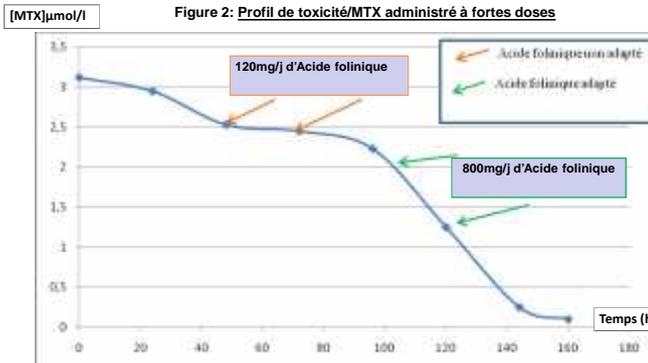


Figure 3: Cinétique d'élimination du MTX chez une patiente

> 50% des patients de notre étude ont présenté des MTXémies supérieures au seuil de cytotoxicité avec des intolérances sévères notamment 03 cas ont nécessité une réadaptation de la posologie d'acide folinique pour limiter la toxicité.

> L'adaptation du sauvetage folinique en fonction des Méthotréxatémies permet un meilleur contrôle du risque toxique sans compromettre l'efficacité du traitement. Le dosage du MTX doit être poursuivi jusqu'à ce que les taux diminuent à des niveaux permettant l'arrêt du sauvetage folinique (< 0,05 à 0,1µmol/L ,

Cette patiente a reçu, par perfusion, sur une période de 43 heures une dose cumulée de 906mg/m² (1,315g) de MTX seul (fig.3).

Malgré des D faibles du MTX → générations des effets toxiques: **Insuffisance rénale fonctionnelle, Aplasie médullaire, Ulcérations persistantes de la cavité buccale et Atteinte hépatique.**

Les dosages ultérieurs faits à 72h (2,45µmol/l) et 96h (2,23µmol/l) qui sont le reflet de la cinétique d'élimination du médicament étaient supérieures au seuil cytotoxique (0,1µmol/l).

-Le sauvetage folinique selon le protocole conventionnel a été mis en place précocement à 4h après la fin de la perfusion au lieu de 24h, avec une dose d'acide folinique de 120 mg/J au lieu de 400mg/J sur une durée de 48h. A 96h, le sauvetage folinique a été réadapté aux concentrations plasmatiques du MTX.

- L'élévation de la créatinine et des transaminases a été signalée dès les premières 24h post perfusion (Créatinine=125µmol/l, ASAT=50U/l, ALAT=48U/l) et atteignant leur maximum (Créatinine=337µmol/l, ASAT=85U/l, ALAT=155U/l) à 72h conduisant au renforcement de l'hyperhydratation alcaline.

-Ce cas démontre bien le rôle du suivi thérapeutique notamment en cas de perfusion longue, où la toxicité du MTX-HD peut s'avérer plus importante causant des atteintes rénales qui peuvent conduire à un retard d'élimination du médicament et des atteintes hépatiques responsables de l'élévation des méthotréxatémies, condition qui exige des posologies précises d'acide folinique car les doses conventionnelles ne couvrent plus les besoins réels pour limiter la toxicité.

- Les paramètres rénaux et hépatiques se sont normalisés après 10 jours du début de la perfusion. L'aplasie médullaire et les ulcérations buccales ont nécessité un traitement par le facteur de croissance hématopoïétique (Neupogène®), et un traitement par le Voriconazole en topique. La patiente a bien récupéré ensuite.

CONCLUSION

A la lumière de nos résultats, nous avons constaté que le STP du MTX présente en plus de son intérêt dans la détermination des personnes à risque de développer une toxicité, un rôle dans la prise en charge des patients par l'adaptation correcte de l'acide folinique, améliorant ainsi leur pronostic vital, sans compromettre pour autant l'efficacité du traitement. Nous recommandons donc que le STP du MTX devienne une pratique indissociable du protocole de chimiothérapie appliqué par le clinicien afin de prévenir au maximum l'incidence des toxicités imputables au Méthotrexate.