



## 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@chu-lille.fr](mailto:benjamin.hennart@chu-lille.fr)

Dr Marie LENSKI – 03 20 44 49 51 – [marie.lenski@chu-lille.fr](mailto:marie.lenski@chu-lille.fr)

### 1. Généralités

Le méthotrexate haute dose (MTX-HD, soit  $> 500\text{mg}/\text{m}^2$ ) est indiqué dans le traitement du lymphome malin non hodgkinien, des leucémies aiguës lymphoblastiques (enfant / adulte) ou des ostéosarcomes. Son administration par perfusion se fait sur une durée variable selon le protocole utilisé, avec une élimination principalement rénale. 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 :**

- **LAL DE L'ENFANT** (Données INCa – Avis d'experts - protocole CAALL-F01 (version 9 – 25/06/2021))

Si une **méthotrexatémie  $> 10 \mu\text{mol}/\text{L}$**  est constatée chez un enfant atteint de LAL **au-delà de 42 heures après le début de la perfusion de MTX-HD**, la glucarpidase doit être administrée dans les 96 heures suivants le début de la perfusion de MTX-HD.

- **OSTÉOSARCOME** (Données INCa – Avis d'experts – protocole Sarcome-13 (version 3 – 28/09/2021))

Si une **méthotrexatémie  $> 10 \mu\text{mol}/\text{L}$**  est constatée chez un enfant ou un adulte atteint d'un ostéosarcome **au-delà de 42 heures après le début de la perfusion de MTX-HD**, la glucarpidase doit être administrée dans les 96 heures suivants le début de la perfusion de MTX-HD, et l'acide folinique doit être poursuivi jusqu'à une concentration  $< 0,15 \mu\text{mol}/\text{L}$ .

- **LYMPHOME NON-HODGKINIEN / LAL ADULTE / CHORIOCARCINOME : voir les seuils de méthotrexatémies mentionnés dans le RCP du VORAXAZE (tableau ci-dessous)**

Dose de MTX :	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1-8 g/m <sup>2</sup>	8-12 g/m <sup>2</sup>
Durée de la perfusion :	36 à 42 heures	24 heures	≤ 6 heures
Heures suivant le début de la perfusion de MTX	Concentration plasmatique seuil de MTX (µM)		
<b>24 heures</b>	-	-*	≥ 50
<b>36 heures</b>	-	≥ 30	≥ 30
<b>42 heures</b>	-	≥ 10	≥ 10
<b>48 heures</b>	≥ 5	≥ 5	≥ 5

\* instaurer les soins de support en cas de valeur ≥ 120 µM.

- **Tableau décisionnel proposé par l'OMÉDIT Centre-Val de Loire (Avril 2022) :**

	Concentration de méthotrexate à H48	
	5 µM < MTX < 10 µM	MTX > 10 µM
<b>Créatinémie</b>	< 1,5 fois valeur basale	> 1,5 fois valeur basale
<b>Interprétation</b>	Retard d'élimination	Surexposition
<b>Conduite à tenir (CAT)</b>	<b>Surveillance</b> - Mesure de la créatininémie - Renforcement des mesures de sauvetage (hydratation, adaptation des doses d'acide folinique)	<b>Prescription de carboxypeptidase (VORAXAZE®)</b> en complément de l'hyperhydratation alcaline

\* en dehors de ces indications, il existe des situations qui peuvent être discutées au cas par cas (dégradation très rapide de la fonction rénale à H24...)

#### 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 IV pendant 5 minutes (ampoule de 1000 UI reconstitué par 1 mL de NaCl 0,9%, disponible par ATU nominative), sans excéder 4000 UI, en association à une hyperhydratation (3L/m<sup>2</sup>/24h) avec alcalinisation des urines. Le coût estimé est d'environ 23375 euros par ampoule de 1000 UI (soit par tranche de poids de 20 kg). La réinjection de l'antidote est reconnue comme inutile.

#### 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 – T+24h (T+48h envisageable si rebond)

déecté). 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 CHU 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 : <https://biologiepathologie.chu-lille.fr>).

<https://biologiepathologie.chu-lille.fr/catalogue-analyses/Detail.php?codeCatalogueAnalyses=4786>

#### 4. Tarifcation

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. » Therapie, Février 2008.
- Buchen S. *et al.* « Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. » Br J Cancer, Février 2005.
- Fiche de bon usage Omédit Centre Val de Loire : <https://www.omedit-centre.fr/medias/Carboxypeptidase-G2-Voraxaze.pdf>
- Communiqué de l'ANSM MTX-HD et néphrotoxicité : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/methotrexate-haute-dose-mtx-hd-lansm-rappelle-les-mesures-generales-de-prevention-du-risque-de-nephrotoxicite - 03/01/2022>
- INCa Avis d'experts : Mesures de prévention et de gestion de la toxicité rénale induite par le MTX-HD – 04/07/2023
- Monographie RCP VORAXAZE®