

MISE EN PLACE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU MÉTHOTREXATE CHEZ LES ENFANTS CANCÉREUX AU LABORATOIRE MÈRE-ENFANT- CHU BÉNI MESSOUS



Kenza. AIT HAMMOU^{1,2}, Chahinez. NEHAL^{1,3} Abdelhamid. BOUDOUEH¹, Fazia. DJENNANE^{1,3}

¹ Laboratoire de Biologie Médicale Mère-Enfant. CHU Béni Messous.

² Faculté de Pharmacie d'Alger. Université d'Alger 1.

³ Faculté de Médecine d'Alger. Université d'Alger 1.

kaitammou@yahoo.com, chahipharma@yahoo.f, tebiboudouh@hotmail.fr, djennane_fazia@hotmail.fr



INTRODUCTION

Chez l'enfant, le méthotrexate (MTX) est utilisé, dans le cadre de l'AMM, dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides à haute dose, il est associé à une administration séquentielle d'acide folinique sous couvert d'hyperdiurèse alcaline. Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du méthotrexate est recommandé et prévu par la plupart des protocoles actuels, vu sa variabilité pharmacocinétique interindividuelle. La méthotrexatémie étant le meilleur facteur prédictif de la toxicité [1].

OBJECTIFS

Mettre en place le STP du MTX au niveau du laboratoire Mère-Enfant du CHU Béni Messous pour les enfants atteints d'hémopathies malignes et hospitalisés en onco-pédiatrie et d'habituer les professionnels de la santé aux différentes phases de ce suivi.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

- Les modalités de mise en place du STP ont été discutées avec les onco-pédiatres. Le STP repose sur des mesures de concentrations plasmatiques réalisées à intervalles périodiques soit 24 h, 48 h, 36h, 48h, 72h, 90h, 120h, décrits par les différents protocoles de traitement.
- Le dosage du MTX s'effectue en respectant les Bonnes Pratiques de Laboratoire pour les trois phases : pré-analytique, analytique et post-analytique [1].

PHASE PRE-ANALYTIQUE

1. Prélèvement



- Prélèvement **veineux**, effectué en périphérie et non au niveau du cathéter par lequel le MTX a été perfusé.
- Sang total sur tube sec ou hépariné sans gel séparateur**



2. Acheminement

- A l'abri de la lumière: **couvrir le tube de papier aluminium** ;
- Rapide** : moins de 2h ;
- Réfrigéré de préférence.

3. Conservation

- Quelques heures à + 4°C et à l'obscurité ;
- Quelques jours à -20°C et à l'obscurité.

PHASE ANALYTIQUE

1. PREPARATION DU REACTIF SIEMENS Syva®

2. CALIBRATION

3. PASSAGE DES CONTROLES

4. MESURE DE L'AUTOMATE Dimension® RxL MAX selon la technique Emit®



PHASE POST-ANALYTIQUE

1. VALIDATION TECHNIQUE

2. VALIDATION BIOLOGIQUE

3. EDITION ET ENVOI DU COMPTE RENDU D'ANALYSE

Résultats et discussion

- La technique de dosage a été optimisée sur l'automate Dimension® RxL MAX en validant les paramètres suivants : spécificité, sensibilité, linéarité (0 – 1,4 µmol/L), reproductibilité et limite de quantification inférieure (1,5. 10⁻⁷mol/L).
- Le sauvetage à l'acide folinique est nécessaire tant que la concentration sérique en MTX est supérieure à 1,5.10⁻⁷mol/L en fonction du protocole adopté.

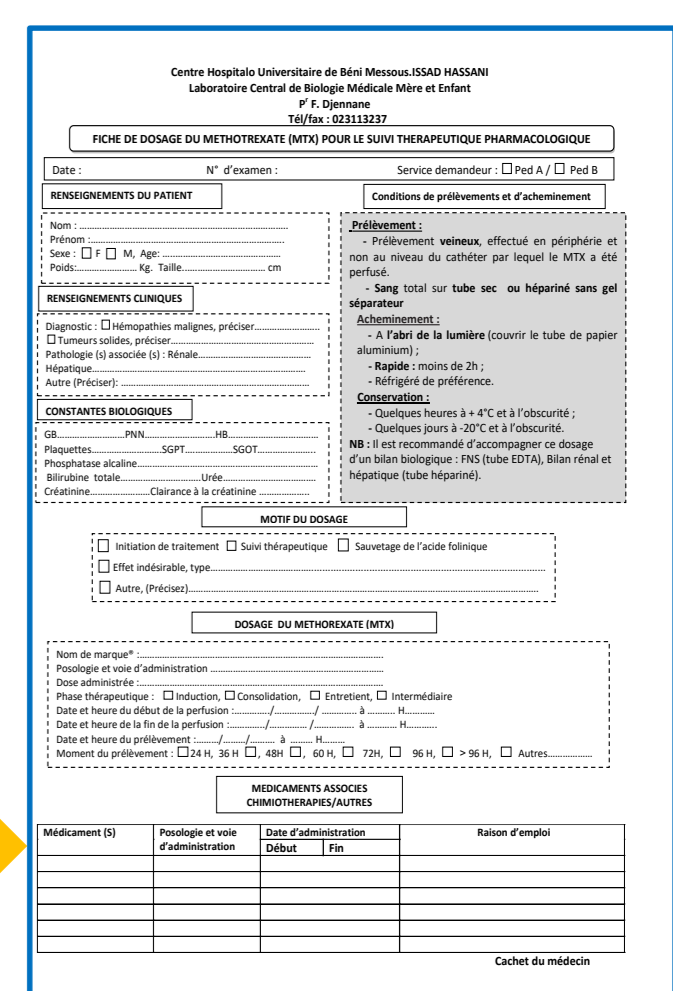
CLG 2010 [2]

MTX/T	48 H	60 H	72 H	96 H	>96 H
> 1 X 10 ⁻⁶ M (> 10 µMol)	4 X 50 mg/m ²	4 X 50 mg/m ²	4 X 200 mg/m ²	4 X 200 mg/m ²	4 X 200 mg/m ²
> 5 X 10 ⁻⁶ M (> 5 µMol)	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 100 mg/m ²	4 X 200 mg/m ²	4 X 200 mg/m ²
> 1 X 10 ⁻⁵ M (> 1 µMol)	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 50 mg/m ²	4 X 100 mg/m ²	4 X 200 mg/m ²
> 5 X 10 ⁻⁷ M (> 0,5 µMol)	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 100 mg/m ²	4 X 100 mg/m ²
> 2 X 10 ⁻⁷ M (> 0,2 µMol)	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 15 mg/m ²	4 X 50 mg/m ²
< 2 X 10 ⁻⁷ M (< 0,2 µMol)	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg

Leucémie Aiguë Lymphoblastique

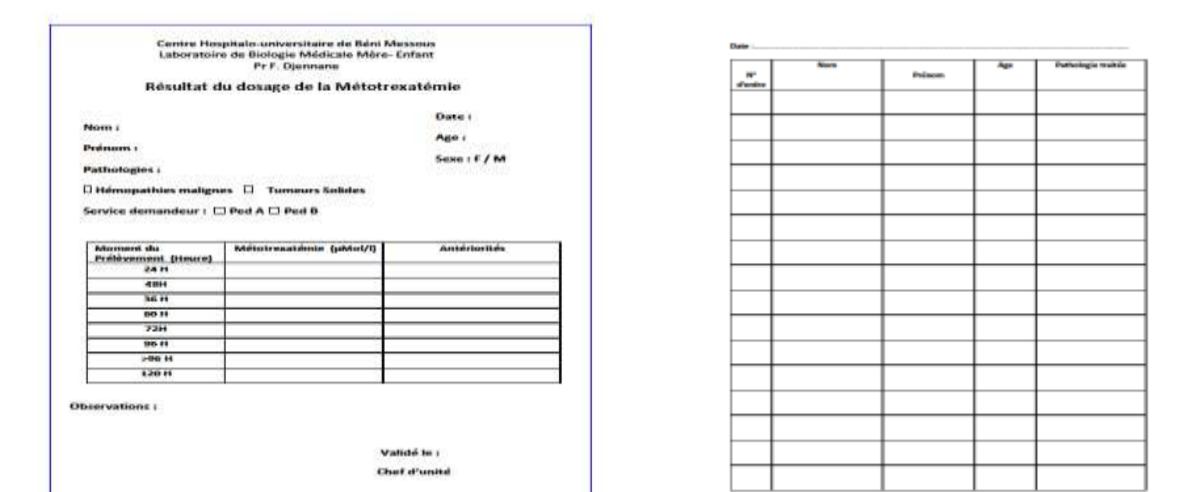
FRALL 2000 [3]

MTX/T	36 H	48 H	72 H	96 H	>96 H
> 100 X 10 ⁻⁷ M (> 10 µMol)	12 mg/m ² x 4 j	50 mg/m ² x 4 j	200 mg/m ² x 4 j	200 mg/m ² x 4 j	200 mg/m ² x 4 j
> 50 X 10 ⁻⁷ M (> 5 µMol)	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	100 mg/m ² x 4 j	200 mg/m ² x 4 j	200 mg/m ² x 4 j
> 10 X 10 ⁻⁷ M (> 1 µMol)	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	50 mg/m ² x 4 j	100 mg/m ² x 4 j	200 mg/m ² x 4 j
> 5 X 10 ⁻⁷ M (> 0,5 µMol)	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	50 mg/m ² x 4 j	100 mg/m ² x 4 j
> 2 X 10 ⁻⁷ M (> 0,2 µMol)	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	12 mg/m ² x 4 j	50 mg/m ² x 4 j
< 2 X 10 ⁻⁷ M (< 0,2 µMol)	Pas de rescue	Pas de rescue	Pas de rescue	Pas de rescue	Pas de rescue



- Une fiche de renseignement a été établie regroupant l'ensemble des éléments permettant une bonne interprétation du résultat et un meilleur suivi du patient.

- Un registre de collecte des données ainsi qu'une fiche de résultats ont été élaborés. Les modalités de prélèvement ont été rédigées et transmises au service concerné.



- Les comparaisons historiques indiquent que l'incidence **2010** des décès toxiques serait passée de 5-6 % dans les années 70 à moins de 0,1 % avec cet ensemble de mesures, de même des études publiées, montraient que, depuis les années 80, l'incidence des néphrotoxicités de grade ≥ 2 ne serait plus que de 1,8 % [4].

CONCLUSION

Le STP du méthotrexate est recommandé chez tous les enfants recevant du méthotrexate à haute dose. Une étroite collaboration entre pédiatre, pharmacologue et pharmacien est nécessaire pour une prise en charge thérapeutique ciblée afin d'éviter les éventuels surdosages et leurs conséquences.

REFERENCES

- [1] P. Marquet, "Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des Médicaments". Collection Option Bio. ELSEVIER, France, **2004**, 223 – 236.
- [2] Treatment guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia (CLG). Second version-agreed after Toulouse.
- [3] A. Auvriignon et al, "JEUNE Hématologue Débrouillard (JHD)", 21^{ème} édition, Novembre **2010**.
- [4] BC. Wideman, PC Asanson. "Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity". Oncologist. **2006**, 11, 694- 703.