RISQUES MEDICAMENTEUX - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 03/01/2022 - MIS À JOUR LE 13/07/2023

Méthotrexate haute dose (MTX-HD) : l'ANSM rappelle les mesures générales de prévention du risque de néphrotoxicité

Le méthotrexate haute dose (doses ≥ 500 mg/m²) indiqué dans le traitement des hémopathies malignes et des ostéosarcomes présente un risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale aigue). Ce risque est accentué en cas de surdosage, par retard d'élimination.

Actualisation du 13/07/2023 : avis d'experts de l'INCa

En complément des mesures générales de prévention et de gestion du risque de néphrotoxicité du MTX-HD, l'INCa a réuni à la demande de l'ANSM un groupe pluridisciplinaire composé d'experts intervenant dans la prise en charge des patients recevant un traitement par méthotrexate à haute-dose. Le groupe d'experts a rendu un avis sur la prévention et la gestion de la néphrotoxicité consécutive à un retard d'élimination du MTX-HD, disponible sur le site de l'INCA.

Une enquête de pharmacovigilance réalisée en 2018 à la demande de l'ANSM a mis en évidence une hétérogénéité des modalités pratiques de prévention et de prise en charge de la néphrotoxicité en France, en l'absence de recommandations standardisées.

Nous rappelons donc aux professionnels de santé les principes généraux de prévention et de prise en charge à appliquer, issus principalement des RCP des spécialités concernés. Des groupes de travail, en lien avec l'Inca, seront mis en place prochainement afin de compléter ces informations.

Avant l'initiation du traitement par MTX-HD et avant chaque cure

Évaluation de la fonction rénale du patient.

Avant chaque administration de MTX-HD, il est indispensable de vérifier la fonction rénale du patient (en plus de la vérification a minima de la NFS, du taux de plaquettes, de la fonction hépatique, de l'albuminémie).
Si le patient présente une altération de la fonction rénale avant initiation du traitement et chez le sujet âgé, le méthotrexate doit être utilisé avec prudence et un ajustement de la dose de méthotrexate doit être envisagé.
Se référer aux RCP des spécialités de MTX, utilisées à forte dose, concernées.

Prise en compte des traitements concomitants néphrotoxiques ou interférant avec l'élimination du MTX-HD

L'ensemble des interactions médicamenteuses du méthotrexate doit être pris en compte de façon générale avant l'initiation du traitement.
Se référer aux RCP des spécialités de MTX utilisées à forte dose concernées et au Thésaurus des interactions médicamenteuses.

Les principaux médicaments susceptibles d'interférer sur la fonction rénale et d'augmenter la toxicité du méthotrexate sont détaillés ci-dessous suivant le niveau de contrainte de leur association au MTX :

- **contre-indication**: acide acétylsalicylique (à des doses antalgiques, antipyrétiques ou antiinflammatoires), triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), probénécide.
- **association déconseillée**: anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à protons, ciprofloxacine, pénicillines, phénytoïne, fosphénytoïne, tédizolide.
- **précaution d'emploi**: acide acétylsalicylique (à des doses antiagrégantes plaquettaires), ciclosporine, sulfamides antibactériens, autres médicaments néphrotoxiques tels que produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, antiviraux (foscarnet, « ciclovirs »), pentamidine, tacrolimus, ponatinib ...

Certains médicaments doivent être arrêtés suffisamment tôt en fonction de leur demi-vie pour éviter toute interférence avec l'élimination du MTX-HD.

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, le suivi de la fonction rénale et de la méthotrexatémie doit être renforcé.

Hydratation

L'hydratation est généralement assurée par des solutés de glucose 5 % et/ou de NaCl 0,9 %, en sus de l'hydratation orale du patient.

Alcalinisation des urines et contrôle du pH urinaire

L'alcalinisation est généralement assurée par des solutions de bicarbonate de sodium. Il est recommandé que le pH urinaire soit supérieur à 7 avant l'initiation du traitement.

Pendant et/ou après l'administration de MTX-HD

Surveillance du pH urinaire et de la diurèse – alcalinisation secondaire

Il est recommandé de maintenir un pH urinaire supérieur à 7 et de surveiller la diurèse pendant et après l'administration de MTX-HD. Une alcalinisation secondaire consistant en l'administration de produits alcalinisants peut être envisagée quand le contrôle du pH urinaire n'est pas satisfaisant.

Surveillance de la fonction rénale et de la méthotrexatémie

Il est fortement recommandé de surveiller à des intervalles réguliers et jusqu'à élimination complète du méthotrexate:

- la fonction rénale
- la méthotrexatémie

Administration séquentielle d'acide folinique (folinate de calcium/lévofolinate de calcium)

Cette administration est préconisée après un traitement par MTX-HD. Le schéma posologique de la supplémentation par l'acide folinique dépend fortement de la posologie, de la fonction rénale du patient, et de la méthotrexatémie.
Se référer aux RCP des spécialités de MTX utilisées à forte dose concernées et aux RCP des spécialités d'acide folinique indiquées dans la prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate.

En cas de retard d'élimination du MTX-HD (demi-vie d'élimination allongée) associé à une altération de la fonction rénale

Administration d'acide folinique (folinate de calcium/lévofolinate de calcium)

La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration systématique d'acide folinique. Cette administration doit être réalisée le plus tôt possible. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques résiduels de méthotrexate et ceux-ci doivent déterminer la durée optimale du traitement.
Se référer aux RCP des spécialités de MTX-HD concernées et aux RCP des spécialités d'acide folinique indiquées dans la prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate.

Surveillance de la fonction rénale, de la méthotrexatémie, de la diurèse et du pH urinaire - intensification de l'hyperhydratation alcaline

Le maintien d'une diurèse alcaline suffisante doit toujours être assuré et la fonction rénale surveillée. Un contrôle du pH

urinaire doit être effectué afin de le maintenir supérieur à 7. Une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide, et jusqu'à élimination totale du méthotrexate. Un néphrologue doit être consulté en cas de retard d'élimination du MTX-HD ou aggravation de la fonction rénale.

Épuration extrarénale

Les méthodes d'épuration extrarénale peuvent être envisagées bien qu'elles ne représentent pas une solution optimale de prise en charge compte-tenu des caractéristiques pharmacocinétiques du méthotrexate.
L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate.
L'hémodialyse à haut débit, l'hémoperfusion et l'hémodialyse intermittente aiguë en utilisant un dialyseur à haut flux ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

Recours à la glucarpidase en cas d'intoxication sévère

Dans certaines situations d'intoxication sévère au MTX-HD, le recours à la glucarpidase ou carboxypeptidase G2 (Voraxaze) peut être envisagé en sus de la prise en charge symptomatique. Voraxaze est à ce jour disponible en France dans le cadre d'autorisations d'accès précoce (AP2) ; il est indiqué pour réduire la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate. Se référer au référentiel des spécialités en accès dérogatoire de l'ANSM.

Tableau 1: Récapitulatif des mesures générales de prévention et de prise en charge de la toxicité rénale induite par le MTX-HD

	Avant l'administration de MTX-HD et avant chaque cure	Pendant l'administration de MTX-HD	Après l'administration de MTX-HD	En cas de retard d'élimination du MTX-HD
Prise en compte des traitements concomitants néphrotoxiques ou interférant avec l'élimination du MTX-HD	X			
Évaluation de la fonction rénale du patient	X	X	X	X
Hydratation	X	X	X	X
Alcalinisation	X	(X)	(X)	(X)
Surveillance du pH urinaire	X	X	X	X
Surveillance de la diurèse		X	X	X
Dosage de la méthotrexatémie		(X)	X	X

Administration d’acide folinique			X	X
Épuration extrarénale				(X)
Recours à la glucarpidase				(X)

(X) : si besoin, à évaluer au cas par cas