

# Modélisation de la pharmacocinétique du méthotrexate chez une population Tunisienne atteinte de leucémie aiguës lymphoblastique

## Pharmacokinetic population of methotrexate in Tunisian population with acute lymphoblastic leukemia

Nadia Jebabli <sup>1</sup>, Emna Gaïes <sup>2</sup>, Hanen EL Jebari <sup>1</sup>, Rim Charfi <sup>2</sup>, Mohamed Lakhel <sup>2</sup>, Anis Klouz <sup>2</sup>, Issam Salouage<sup>2</sup>, Sameh Trabelsi<sup>2</sup>.

1-Centre National de pharmacovigilance /Université Tunis El Manar

2- Centre National de pharmacovigilance / Faculté de Médecine de Tunis

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** L'emploi de fortes doses de méthotrexate (MTX) dans le traitement des leucémies est de mieux en mieux contrôlé et ceci grâce à la préparation rénale, au contrôle des concentrations et à l'administration de l'acide folinique. Cependant, vu l'existence d'une importante variabilité inter et intra individuelle dans le métabolisme de ce médicament, des phénomènes toxiques graves persistent lors de l'utilisation de fortes doses. Pour minimiser les effets de cette variabilité la pharmacocinétique de population (pK pop) peut représenter une approche intéressante. Elle permettrait un ajustement individuel de la posologie.

**But :** L'objectif de notre étude est d'estimer les paramètres pharmacocinétiques moyens de notre population en tenant compte de chaque covariable (âge, sexe, clairance de la créatinine) afin de construire un modèle pK pop et de le valider en comparant les concentrations prédites aux concentrations retrouvées.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective réalisée au Service de Pharmacologie Clinique du Centre National de Pharmacovigilance s'étalant sur une période de 7 ans de janvier 2005 à janvier 2012. Notre étude a porté sur 273 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez qui nous avons réalisé 2582 dosages.

**Résultats :** L'âge de nos patients varié de 2 à 23 ans avec une moyenne de 13 ans. Tous les patients avaient reçu une forte dose de MTX (1 à 8 g/m<sup>2</sup>) en perfusion continue sur une période de 24 heures tous les 15 jours. Un modèle à 3 compartiments s'adaptant le mieux aux données a été utilisé. Les covariables entrant dans la constitution du modèle sont la clairance de la créatinine, l'âge et le poids. Les corrélations entre les concentrations prédites et réelles et les concentrations résiduelles par rapport aux prédites sont étroitement liées.

**Conclusion :** Le développement d'un modèle de pK pop du MTX nous permet de proposer un schéma thérapeutique adapté à chaque patient en fonction de ses caractéristiques morphologiques et pharmacologique tout en prenant en considération l'objectif thérapeutique.

### Mots-clés

Pharmacocinétique de population - LAL – méthotrexate

### SUMMARY

**Background:** The use of high dose of MTX in the treatment of the leukemia is actually better controlled by renal preparation, control of plasma concentrations and administration of folinic acid. However, High dose MTX has been proven to cause substantial toxicity and have high intra-and inter-patient variability. Population pharmacokinetic analysis is a useful tool for identification of sources of pharmacokinetic variability during anticancer drug development and can aid the design of alternative dosing regimens to enhance their efficacy and safety.

**Aim :** The aim of our study is to developed and validate a population pharmacokinetics model of our population. We hereby describe the clinical covariates (age, sex and clearance of the creatinine) that influence MTX pharmacokinetic for predicting optimal dose to reduce MTX toxicity.

**Method:** It is a prospective study achieved between January 2005 to January 2012 in the Service of Clinical Pharmacology. Including 273 patients treated for acute lymphocytic leukaemia 2582 plasma concentration was achieved. The data have been analyzed with Nonmem® software (non linear regression to mixed effect).

**Results:**The age of our patients varied from 2 to 23 years with an average of 13 years. The patients received high dose MTX therapy (1 to 8 g/m<sup>2</sup>) in 24 hours infusion every 15 days. Three compartment models describe the pharmacokinetic of MTX. The most important covariables affecting the model were clearance of the creatinine, age and weight. We obtained a good correlation between the predicted and the observed concentrations.

**Conclusion :** The development of population pharmacokinetics model of MTX allows us to propose a therapeutic diagram adapted to every patient according to its morphological and pharmacological features while taking in consideration the therapeutic objective.

### Key- words

Population pharmacokinetic - LAL - methotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un médicament à action antimétabolique utilisé à des doses élevées dans le traitement de plusieurs pathologies néoplasiques. Pour les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), il représente le traitement de base. Il est administré sous forme de cures périodiques en association avec d'autres anticancéreux selon des schémas thérapeutiques bien définis. Toutefois, l'utilisation de ce médicament n'est pas dénuée de risque puisque son action cytotoxique vis-à-vis des cellules cancéreuses n'est pas spécifique et une toxicité générale peut s'observer mettant en jeu le pronostic vital du patient. Actuellement, l'utilisation de fortes doses de MTX est de mieux en mieux contrôlée grâce à la préparation rénale, et à l'administration de l'acide folinique guidée par les concentrations plasmatiques. Ce protocole a pour but d'assurer une élimination de ce médicament après son action et de prévenir les toxicités graves qui sont liées à son action sur les cellules somatiques non néoplasiques. Malgré ces progrès, et vu l'existence d'une importante variabilité inter et intra individuelle dans la pharmacocinétique de ce médicament, les phénomènes toxiques graves persistent. Ainsi, la dose idéale et le schéma d'administration du MTX qui permettent d'assurer une action cytotoxique au niveau des cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales des patients demeurent inconnus.

La maîtrise des paramètres responsables de la variabilité inter et intra individuelle de la pharmacocinétique du MTX est difficile car elle est multifactorielle faisant intervenir aussi bien les caractéristiques morphologiques et physiopathologiques du patient que le schéma d'administration du MTX et des thérapeutiques de sauvetages qui lui sont associées. Par conséquent, seule une approche scientifique basée sur une prédiction mathématique prenant en considération toutes les sources de la variabilité pharmacocinétique chez les patients peut espérer répondre à cet objectif.

Cette approche entre dans le cadre de la pharmacocinétique de population (pk pop). Cette dernière a pour but d'estimer la distribution des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament donné dans une population de patients afin de quantifier la variabilité inter et intra individuelle de la cinétique et d'identifier les sources de cette variabilité. Ces méthodologies statistiques complexes ont été facilitées par des logiciels créés par plusieurs équipes de biostatisticiens. Plusieurs logiciels sont disponibles dans le monde parmi lesquels le Logiciel NONMEM<sup>®</sup>. Logiciel créé par Sheiner et al., en 1992 [1] et mis à la disposition des chercheurs moyennant une licence d'exploitation.

L'objectif de notre étude était d'établir un modèle de pharmacocinétique de population en prenant en considérations différents paramètres les uns liés aux patients (âges, sexe, poids, pathologies associées...) et les autres en rapport avec le médicament (dose, voie d'administration, rythme des prises...). A partir de ce modèle nous avons établis une relation entre la posologie administrée et les concentrations plasmatiques retrouvées.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective s'étalant sur une période de 7 ans de janvier 2005 à janvier 2012. Notre étude a porté sur 273 patients atteints de LAL et traités selon le protocole EORTC chez qui nous avons réalisé 2582 dosages. Tous les patients avaient reçu une forte dose de MTX (1 à 8 g/m<sup>2</sup>) en perfusion continue sur une période de 24

heures tous les 15 jours.

Cette étude a été effectuée au service de Pharmacologie Clinique du CNPV avec la contribution des services suivants :

- Le Service d'hématologie clinique de l'Hôpital Aziza Othmana.
- Le Service d'oncologie de l'Hôpital d'Enfant
- Le Service d'oncologie de l'Hôpital Salah Azaiz
- Le Service d'hématologie du Centre National de Greffe de la Moelle Osseuse

### Les critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion : Tous les patients adressées au Service de Pharmacologie Clinique du CNPV pour le dosage du MTX et bénéficiant d'un traitement par ce médicament entrant dans le cadre du traitement de type European Organisation For Research and Treatment of Cancers (EORTC) [2]. Les critères d'exclusion : était exclus de l'étude tout prélèvement sans fiche de renseignements correctement remplie par le médecin traitant ; tout prélèvement ayant des modalités différentes de prescription du MTX ; tous les prélèvements pour lesquels existe un doute concernant les horaires de prélèvement par rapport à la prise médicamenteuse.

Une fiche de renseignement accompagné les prélèvements cette fiche comporte :

- Une présentation du malade (Nom, âge, poids, surface corporelle (SC)) ;
- L'horaire et la date d'administration du MTX ;
- L'horaire et la date du prélèvement ;
- Quelques paramètres biologiques (clairance de la créatinine ; ASAT ; ALAT) ;
- Les éventuels effets indésirables et toxiques liés à l'administration du MTX.

### Les prélèvements

Les prélèvements de 3 à 5 ml de sang sont réalisés au niveau d'une veine périphérique sur un tube hépariné. Le prélèvement doit être conservé à 4°C, à l'abri de la lumière (le MTX est photodégradable et acheminé ainsi le plus rapidement possible). Les plasmas sont récupérés après centrifugation de 10 minutes à 3000 g.

### Les méthodes de dosage du MTX

Les dosages ont été effectués par méthode immunochimiques par polarisation de fluorescence. Les malades reçoivent le MTX en perfusion intraveineuse pendant 24 heures, puis les dosages se font à des temps différents par rapport à la fin de la perfusion (H<sub>24</sub>, H<sub>48</sub>,...). Le traitement par le MTX est réalisé dans le cadre thérapeutique élaboré par le groupe d'étude des leucémies de l'enfant C.L.C.G (Children Leukemia Cooperative Group), de l'E.O.R.T.C [2].

### Mesure d'accompagnement d'un traitement par MTX

Le traitement au MTX expose à un risque de toxicité systémique élevé notamment une atteinte rénale et une leucopénie. Afin d'éviter ces risques majeurs certaines précautions doivent être systématiquement associées au traitement par ce médicament.

Un protocole d'hydratation et d'alcalinisation des urines débute 24 heures avant l'administration du MTX et prend fin lorsque la concentration plasmatique du MTX devient suffisamment basse pour que le risque de précipitation soit négligeable.

Le contrôle du pH est effectué à chaque miction et doit être maintenu supérieur à 7,5. Pour cela, le patient est hospitalisé la veille de l'administration du MTX, et mis sous hyperhydratation après vérification de son bilan hépatique, rénal et sanguin. Ainsi il reçoit une perfusion de 24 heures (3 litres/m<sup>2</sup>) faite du 1/3 du volume de bicarbonate de sodium à 14‰ et des 2/3, de glucose à 5% avec dans chaque flacon de 500 cc (2 ampoules NaCl + 1 ampoule KCl).

Le contrôle des bilans effectués à l'admission est fait à 72 heures après la fin de la perfusion du MTX. Durant le protocole à chaque fois que le pH urinaire devient inférieur à 7 les médecins procèdent à une augmentation de la dose de bicarbonate.

Une administration séquentielle d'acide folinique et une hyperhydratation alcaline sont associées systématiquement à l'administration de hautes doses de MTX afin de prévenir la toxicité de ce dernier. Le rythme et la durée de cette administration sont fonction des concentrations plasmatiques du MTX. En effet, il existe une corrélation entre les concentrations plasmatiques du MTX et le risque de toxicité [3].

### Recueil et analyse des résultats

Les résultats analytiques ont été recueillis et enregistrés sur des logiciels dédiés à ces fonctions. Logiciel Excel Microsoft® nous a permis la réalisation de bases de données et l'exploitation des résultats. Le logiciel NONMEM<sup>®</sup> (Non Linear Mixed Effect Modeling) réalise des régressions non linéaires à effets mixtes, il est spécialement adapté aux données pharmacocinétiques. Son utilisation est facilitée par l'existence de modèles mathématiques préalablement écrits et se basant sur une méthode compartimentale. Le logiciel R permet de valider les modèles générés par NONMEM<sup>®</sup> en utilisant la méthode de Bootstrapping. Afin de pouvoir vérifier la normalité de notre distribution c'est à dire N (1,0) une moyenne égale à zéro et une variance égale à 1.

On utilise le test de Wilcoxon pour vérifier si la moyenne est différente de zéro ; le test de variance de Fisher pour tester si la variance est différente de 1, et le test de Shapiro Wilk et Kolmorov-Smirnov. Ces quatre paramètres doivent être pris en compte afin de juger de la normalité d'une distribution donc avoir un résultat statistiquement significatif.

## RÉSULTATS

La base de données ainsi comprenait 2582 valeurs des concentrations plasmatiques de MTX provenant de 273 patients.

Les caractéristiques des patients de notre population (Tableau 1) :

**Tableau 1:** Caractéristiques des patients de la population finale (N = 273)

		Moyenne	Ecart type	Abréviation
<b>Critères quantitatifs</b>	Age (ans)	13,74	8,57	Age
	Poids (Kg)	42,40	18,9	WT
	Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,27	0,38	SC
	Clairance de la créatinine (l/h)	108,16	58,8	CLR
<b>Critères qualitatifs</b>	Sexe (Femmes/Hommes)	1670/912		GEN
	Posologie du MTX (g/m <sup>2</sup> )	5		

L'âge moyen de nos malades est de 13,74 ans avec des extrêmes allant de 2 à 23 ans.

Le poids moyen est de 42,4 Kg avec des extrêmes allant de 15,5 à 90 Kg. La surface corporelle moyenne est de 1,27 m<sup>2</sup> avec une valeur minimale de 0,65 m<sup>2</sup> et une valeur maximale de 2,04 m<sup>2</sup>.

La clairance de la créatinine moyenne est de 108,16 l/h avec des extrêmes allant de 82,279 jusqu'à 337,13 l/h.

Le nombre de prélèvements était respectivement de 814 à H<sub>24</sub> ; 882 à H<sub>48</sub> ; 484 à H<sub>72</sub> ; 255 à H<sub>96</sub> et de 144 à H<sub>120</sub>. Le nombre total de dosage était de 2582 (Tableau 2). Le nombre de dosages toxiques est de 19,2% soit 498 concentrations toxiques pour 2582 dosages (Tableau 3). Le pourcentage a augmenté par rapport à la population initiale. 233 patients (85%) n'ont jamais présenté de valeurs toxiques, mais 40 patients (14,65%) ont eu au moins une valeur toxique. La durée de la toxicité a varié de 24 heures (H<sub>24</sub> toxique et le reste des dosages non toxiques) à 6 jours (H<sub>24</sub> jusqu'à H<sub>120</sub> toxiques). Ces concentrations toxiques sont de H<sub>24</sub> et à H<sub>120</sub> respectivement à raison de 1,8% ; 24% ; 30% ; 14% et 29% (Tableau 3).

**Tableau 2 :** Nombre de dosages toxiques en fonction de l'horaire de prélèvement

Heure de prélèvement	Nombre total de dosages	Nombre de dosages toxiques	Pourcentage
24	814	9	1,8%
48	882	122	24%
72	484	153	30%
96	255	70	14%
120	144	144	28,9%
TOTAL	2582	498	100%

**Tableau 3 :** Profil cinétique des patients

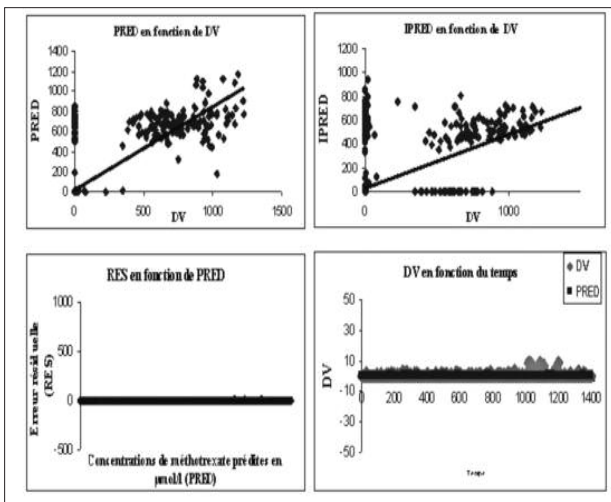
	Moyenne	Ecart-type	CV%
C°H24 (µmol/l)	2,5	2,74	74
C°H48 (µmol/l)	0,94	1,29	137
C°H72 (µmol/l)	0,27	1	370
C°H96 (µmol/l)	0,25	0,57	228
C°H120 (µmol/l)	0,15	0,72	135,8
t1/2 (h)	32,06	21,63	67
CL (l/h)	1981	786,5	39
ASC (µmol/l*h)	294,7	32,4	11

Les concentrations plasmatiques de MTX ont été analysées à l'aide du programme NONMEM<sup>®</sup> (version VI niveau 1) selon la méthode dite FOCE («First Order Conditional Estimate») Conformément aux données de la littérature, un modèle bicompartmental et un modèle tricompartmental ont été utilisées afin de décrire les concentrations du MTX. Le modèle à deux compartiments donne des résultats acceptables pouvant estimer les concentrations dans la population étudiée. Toutefois, le modèle à 3 compartiments est plus performant puisqu'il cerne mieux les paramètres expliquant la variabilité pharmacocinétique observée dans la population étudiée.

Les covariables qui influencent significativement les modèles pharmacocinétiques et retenues dans notre travail sont le poids (WT) du patient et sa clairance de la créatinine (CLR) pour la variabilité de

la clairance du médicament (CL). L'âge du patient pour la variabilité du volume de distribution (V1) dans le compartiment central et le poids du patient pour la variabilité de la clairance intercompartimentale (Q3). Afin de juger de la qualité de l'estimation par rapport aux valeurs réellement retrouvées par l'algorithme. Différentes courbes sont à réaliser et à prendre en compte pour le choix du modèle. La répartition uniforme des concentrations observées autour des valeurs typiques prédites (PRED) permet de dire qu'il n'y a pas de biais du modèle, il ne surestime pas systématiquement certaines valeurs de concentrations ni n'en sous estime pas systématiquement d'autres. L'étroite corrélation entre les concentrations individuelles prédites (IPRED) et celles observées (DV) permet de dire que les paramètres pharmacocinétiques individuels estimés sont très proches des paramètres réels (figure 1).

Figure 1 : Description de la qualité de l'estimation par les graphiques diagnostiques



La vérification de la normalité de la distribution nous montre que l'étude de la normalité est acceptée. En effet la valeur de probabilité p ajustée égale à 1,8210<sup>-17</sup>, est significative à 1‰ (SW= 6,0610<sup>-18</sup>), notre *npde* a une moyenne très proche de zéro et une variance à 1 (Tableau 4). En effet les deux tests de Wilcoxon et de Fischer ont donné des p significatives aussi à 1‰. En définitif, à partir de ce modèle il a été établi une relation entre la posologie administrée et les concentrations retrouvées répondant au dernier objectif fixé dans ce travail (Equation 1). Cette équation traduisant l'élimination du MTX nous permet de déterminer à chaque moment la concentration en fonction du temps.

L'objectif thérapeutique de l'administration du MTX est de donner une dose maximale tout en respectant les règles de sécurité pour le patient. Ceci se traduit sur le plan pharmacocinétique par des concentrations maximales qui ne doivent pas dépasser 5 µmol/l à H<sub>24</sub>, 0,5 µmol/l à H<sub>48</sub>, 0,05 mol/l à H<sub>72</sub> et 0,02 µmol/l à H<sub>96</sub>. Ces concentrations limites nous permettent en combinant les résultats obtenus par la modélisation de la pharmacocinétique d'élimination et la prédiction des doses en se basant sur les C<sub>T</sub> de prédire de façon individuelle les doses maximales tolérées pour un patient donné. La détermination de C<sub>T</sub> se fait grâce au logiciel NONMEM® en introduisant les caractéristiques du patient. Le calcul de la dose maximale à administrer au patient permet d'avoir des concentrations non toxiques en prenant en considération le modèle à 3 compartiments.

Tableau 4 : Test de normalité

Test statistiques	Valeurs
Wilcoxon signed rank test	0,00475 **
Fisher variance test	0,000308***
SW test of normality	6,0610 <sup>-18</sup> ***
Global adjusted p-value	1,8210 <sup>-17</sup> ***
Codes Significative *****, 0,001 ***, 0,01 **, 0,05 ', 0,1	

## DISCUSSION

La première étude de pharmacocinétique de population concernant le MTX a été réalisée par l'équipe de Baggary en 1996 [13]. Elle a concerné une population adulte atteinte d'ostéosarcomes. Depuis 17 autres études ont été réalisées. Seules 4 études ont concerné la pharmacocinétique de population du MTX chez les patients traités pour LAL. Ces études ont été réalisées par Oudoul et al., (1999), Aumente et al., (2006), Piard et al., (2007) et Zhang et al., (2008) [4-7]. Dans l'objectif d'étudier la pharmacocinétique de population du MTX chez une population Tunisienne, chose qui n'a jamais été réalisée auparavant, nous avons procédé à une étude prospective incluant 273 patients s'étalant sur une période de 7 ans c'est-à-dire de Janvier 2005 jusqu'à Janvier 2012.

Ces protocoles pharmacocinétique partent d'un principe général qui est l'adaptation du schéma thérapeutique en fonction de la tolérance et l'efficacité du MTX administré. Toutefois l'administration du MTX peut varier d'une étude à une autre. En effet, si pour notre étude et celle de Piard et al., (2007) [6] le protocole OERTC à été utilisé pour le traitement de notre population, pour l'étude de Rask et al., (1998) [8], c'est le protocole de NOPHO qui a été utilisé.

Tableau 5 : Description des protocoles thérapeutiques et des modèles pharmacocinétique de population rapportés dans la littérature concernant les patients traités par le MTX pour LAL

Auteurs	Années	Protocole	Méthodologie	Nombre de patients	Nombre de prélèvements	Nombre de compartiments	Covariables
Notre étude	2005-2012	EORTC	Prospective	273	2582	3	WT, CLR dans CL, AGE dans V <sub>1</sub> , et WT Q3
Oudoul	1999	FRALLE	Rétrospective	37	234	2	AGE, WT dans CL et V <sub>1</sub>
Aumente	2006	-	Rétrospective	49	1236	2	AGE, WT dans CL, V <sub>1</sub>
Piard	2007	EORTC	Rétrospective	79	1031	2	WT dans V <sub>1</sub>
Zhang	2008	-	Rétrospective	329	-	1	WT dans CL, V <sub>1</sub>

Le protocole NOPHO consiste à administrer une dose de 5 à 8 g/m<sup>2</sup> de MTX suivie par une administration de 15 mg/m<sup>2</sup> d'acide folinique. Par contre, pour l'étude de Oudoul et al., (1999) [4] le protocole FRALLE 93 a été utilisé. Il s'agit d'une administration du MTX en 4 cures espacées de 15 jours avec à chaque fois une administration de 8 g/m<sup>2</sup> de MTX en perfusion de 24 h.

Ces 4 études rapportées dans la littérature ont concerné des enfants atteints de LAL. Ces études diffèrent par le nombre de patients et de prélèvements. L'étude de Oudoul et al., avait inclus 23 patients chez qui 234 dosages ont été réalisés à H<sub>24</sub>, H<sub>48</sub> et H<sub>72</sub> après le début de la perfusion.

L'âge moyen était de 6 ans avec une prédominance masculine [4].

Aumente et al., ont étudié la pharmacocinétique de population chez 49 patients dont l'âge avait varié de 6 mois à 17 ans, 1236 dosages de MTX ont été réalisés [5]. Piard [6] a effectué une étude chez 79 patients et 1031 dosages de MTX ont été effectués à H<sub>24</sub>, H<sub>48</sub> et H<sub>72</sub> après le début de la perfusion. Zhang avait étudié la pharmacocinétique de population du MTX chez 329 enfants [7].

Dans notre travail l'âge moyen de nos patients était de 13,74 ans avec des extrêmes de 2 à 23 ans, un sexe ratio de 0,7 avec une prédominance féminine. Les prélèvements ont été réalisés à H<sub>24</sub>, H<sub>48</sub>, H<sub>72</sub>, H<sub>96</sub> et H<sub>120</sub> après la fin de la perfusion.

On distingue principalement deux méthodes permettant l'estimation des paramètres pharmacocinétiques moyens d'une population et la quantification de la variabilité : les méthodes en deux étapes (Two-Stage Approach) et les méthodes en une étape (One-Stage Approach ou Nonlinear Mixed-Effects Modelling Approach). De nombreux auteurs rapportent l'analyse de pharmacocinétique de population par la méthode en une étape (One-Stage Approach) utilisant le logiciel P-PHARM® ou le Logiciel NONMEM®.

En effet Oudoul et al., (1999) ont utilisé le logiciel P-PHARM®, avec un modèle à deux compartiments pour décrire la pharmacocinétique du MTX chez cette population [4].

Toutefois, les autres études d'Aument (2006), Piard (2007) et de Zhang (2008) ont utilisé le logiciel NONMEM® pour décrire la pharmacocinétique de population du MTX [5-7].

Ces travaux ont utilisé un modèle à deux compartiments pour Aument et Piard. Par contre Zhang a étudié l'analyse des concentrations plasmatiques du MTX en utilisant un modèle à un compartiment. Les travaux de Zhang n'ont pas été pris en considération puisqu'ils utilisent un modèle à un compartiment ce qui ne concorde ni avec nos résultats (puisque l'évaluation du modèle monocompartmental ne permet pas d'obtenir de résultats concluants), ni avec les données de la littérature qui rapporte des études de pharmacocinétique de population avec au moins 2 compartiments. Sur le plan pharmacocinétique, le MTX a une distribution intracellulaire importante qui rend difficile l'acceptation d'une pharmacocinétique monocompartmentale.

L'analyse des concentrations plasmatiques de MTX de notre population a été étudiée grâce au logiciel NONMEM®. Un modèle bicompartmental et un modèle tricompartmental ont été utilisés afin de décrire les concentrations du MTX. Le modèle à deux compartiments décrit un modèle acceptable pour estimer les concentrations dans la population étudiée. Toutefois, le modèle le plus performant est celui dont la cinétique comporte 3 compartiments.

Les covariables qui influencent significativement les modèles pharmacocinétiques et retenues dans les différentes études sont :

Pour les études d'Oudoul et d'Aumente : l'âge et le poids (WT) dans la CL et V<sub>1</sub> [4-5].

Pour l'étude de Piard : le poids qui influence V<sub>1</sub> [6].

Dans notre travail : le poids et la clairance de la créatinine dans la clairance du médicament. L'âge dans le volume de distribution V<sub>1</sub> et le poids dans la clairance intercompartmentale Q<sub>3</sub>.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques retrouvées dans la littérature sont différentes d'une étude à une autre (Tableau 6). En effet les valeurs de CL, V<sub>1</sub>, K<sub>12</sub>, K<sub>21</sub> sont respectivement dans l'étude d'Oudoul de 3,6 l/h ; 8,96 l ; 0,0004 h<sup>-1</sup> ; 0,0419 h<sup>-1</sup>[4].

Dans celle de Aumente les valeurs sont égales pour la CL de 0,15 l/h ; et pour le V<sub>1</sub> est de 0,43 l [5]. Piard lui rapporte des valeurs de CL égales à 8,8 l/h ; V<sub>1</sub> égale à 17,3 l ; K<sub>10</sub> égale à 0,36 h ; K<sub>12</sub> égale à 0,0225 h et K<sub>21</sub> égale à 0,063 h [6].

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques que nous avons observé dans notre étude sont pour la CL : 8,72 l/h ; un V<sub>1</sub> de 17,49 l ; K<sub>10</sub> de 0,49 h ; K<sub>12</sub> égal à 0,104 h ; K<sub>13</sub> de 0,015 h et K<sub>31</sub> de 0,063 h. Ces valeurs sont comparables à celles rapportées par Piard et al. [6]. L'étude de la variabilité interindividuelle au niveau de la CL et V<sub>1</sub> retrouve des valeurs de CV de 66% et 58% dans l'étude de Oudoul. Dans celle de Aumente la variabilité varie de 30 à 50% et pour Piard les valeurs de variabilité sont de 43% pour la CL et 48% pour V<sub>1</sub>.

Dans notre étude nous avons observé une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques au niveau de la CL égale à 44% et au niveau de V<sub>1</sub> une valeur de CV de 95%.

L'étude de la variabilité intra-individuelle ou résiduelle représente l'écart entre la concentration observée et la concentration prédite. Plusieurs modèles de variance de l'erreur aléatoire résiduelle sont rapportés dans la littérature. En effet, Aumente et al., retrouvent une variabilité de 40% [5]. Piard décrit un modèle d'erreur de la variabilité résiduelle combinée additive et exponentielle et retrouve une valeur résiduelle égale à 13,2% [6]. Par contre Barreet et al., 2008 utilisent un modèle d'erreur proportionnelle pour étudier la variabilité intra-individuelle [9].

Dans notre travail un modèle d'erreur proportionnelle a permis d'étudier la variabilité intra-individuelle, ce qui rejoint l'étude de Barreet et al., (2008). Ce qui témoigne de l'importance de l'erreur pour les concentrations élevées. Ces dernières sont sur les plans cliniques les plus redoutables car c'est à leur niveau que s'observe la toxicité. C'est ainsi que notre modèle pharmacocinétique en précisant le mode de variation de cette variabilité intra-individuelle permet de prédire le mieux les concentrations élevées permettant ainsi un ajustement le plus précis possible de ces doses.

D'autres auteurs décrivent des études de pharmacocinétique de population du MTX mais ne concernant pas l'indication LAL. Ces travaux concernent plusieurs pathologies telles que l'ostéosarcome, le lymphome malin, la polyarthrite rhumatoïde. Ces études concernent plusieurs tranches d'âge allant de l'enfant à l'adulte. En effet, Bressolle et al., (1996) ont été les premiers à déterminer les paramètres pharmacocinétiques du MTX grâce au logiciel P-PHARM® chez une population de patients atteints d'arthrite rhumatoïde. L'analyse des concentrations plasmatiques du MTX dans cette étude a été décrite en utilisant un modèle à 2 compartiments avec un modèle ouvert. Par ailleurs, plusieurs autres études décrivent les concentrations plasmatiques du MTX à l'aide du logiciel NONMEM® [9-11]. Ces différentes études rapportent l'étude de pharmacocinétique de

population du MTX grâce à un modèle à 2 compartiments. En effet, Demiana retrouve une valeur de CL égale à 7,1 l/h et de  $V_1$ , égale à 25,1 l. Dans les travaux de Barret, la CL est égale à 8,13 l/h,  $V_1$  est égale à 39,6 l. Ces valeurs de CL et  $V_1$  sont proches de celles retrouvées par notre étude.

La validation du modèle permet de vérifier que le modèle retenu donne une bonne description des données et permet son utilisation dans les applications prévues. Si la détermination du modèle induit une adaptation de la posologie une validation doit être intégrée à l'analyse. Cette validation peut être interne ou externe. D'ailleurs Piard et al., (2006) [6] utilisent une validation externe en comparant les valeurs pharmacocinétiques retrouvées par le modèle aux valeurs calculées chez une population de référence. Par contre, Demiana et al., (2006) et Colum et al., (2008) rapportent une validation interne grâce au Bootstrapping [11]. Dans notre travail, nous avons utilisé une validation interne comme ces derniers. Cette dernière nous a permis de valider notre modèle puisque nous avons obtenu une valeur de p significative à 1%. L'analyse des concentrations plasmatiques de MTX de notre population a confirmé l'adéquation du modèle tricompartimental choisi avec une bonne corrélation entre les concentrations observées et prédites ( $r = 0,66$ ) avec une erreur résiduelle de 75%. Par ailleurs, grâce à l'élaboration du modèle de pharmacocinétique de population nous avons pu proposer un schéma thérapeutique adapté à chaque patient en fonction de ses caractéristiques morphologiques et pharmacologiques tout en prenant en considération l'objectif thérapeutique. Cette adaptation posologique se base sur les résultats tirés à partir de l'équation mettant en relation la dose et les concentrations circulantes que nous avons pu générer à la fin de notre conception du modèle pharmacocinétique (équation). Il est à signaler que dans la littérature concernant la pharmacocinétique de population du MTX aucune équation de ce type n'a été rapportée. Nous pouvons ainsi dire que cette équation représente une nouvelle originalité de

notre travail. Le développement d'un modèle de pharmacocinétique de population du MTX nous permettra par conséquent de pouvoir proposer au cours du traitement un ajustement de posologie. La prescription devient donc adaptée à chaque patient.

## CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons réalisé une étude prospective concernant des patients atteints de LAL et hospitalisés dans différents services d'hématologie.

Nous avons pu montrer que, malgré un suivi thérapeutique rigoureux basé sur les contrôles des concentrations plasmatiques, la préparation du patient (hyperhydratation, alcalinisation des urines) et le protocole de sauvetage grâce à l'administration d'acide folinique, le MTX à fortes doses peut s'accompagner d'un certain nombre d'effets indésirables de type toxique.

Cette toxicité semble être due entre autres, aux importantes variabilités inter et intra-individuelles de la biodisponibilité de ce médicament.

Le développement d'un modèle de pharmacocinétique de population du MTX nous a permis de définir les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de référence qui seront utilisées ultérieurement pour calculer les posologies chez d'autres patients ayant des caractéristiques cadrant avec celles de notre population.

Cette méthode nous a permis d'élaborer une équation qui relie la concentration à la dose administrée en prenant en considération le temps écoulé depuis la fin de la perfusion. Ceci nous permet d'adapter la posologie de MTX en administrant la dose ayant le maximum d'efficacité avec un minimum de risque toxique et l'apport d'acide folinique afin de conserver au MTX son efficacité tout en évitant sa toxicité.

## Références

- Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. models for covariate effects. *Journal of pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1992; 20(5):511-28.
- Falkenrodt A, Manel AM, Suci S, et al. Immunological results of protocol 58881 from EORTC ChildrenLeukemia Cooperative Group. *Leukemia and Lymphoma* 1994; 13: 99-100.
- Goldie JH, Price LA, Harrap KR. Methotrexate toxicity: correlation with duration of administration, plasma levels, dose and excretion pattern. *European Journal of Cancer* 1972; 8: 409-14.
- Oudoul F, Le Guellec C, Lamagnere JP et al. Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 1999; 13: 595-604.
- Aumente D, Buelga DS, Lukas JC, Gomez P, Torres A, Garcia MJ. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Pharmacokinetics* 2006; 4:1227-38.
- Piard C, Bressolle F, Fakhoury M et al. A limited sampling strategy to estimate individual pharmacokinetic parameters of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2007; 60:609-620.
- Zhang C, Gu J, Li Y, Lu W. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate administered in 329 children with acute lymphoblastic leukaemia. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi* 2008; 16:106-10.
- Rask C, Albertioni F, Bentzen SM, Schroeder H, Peterson C. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia: a logistic regression analysis. *Acta Oncologica* 1998; 37: 277-84.
- Barrett JS, Mondick JT, Narayan M, Vijayakumar K, Vijayakumar S. Integration of modeling and simulation into hospital-based decision support systems guiding pediatric pharmacotherapy. *BMC medical informatics and decision making* 2008; 8-6.
- Bresolle F, Bologna C, Edno L et al. A limited sampling method to estimate methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis using a Bayesian approach and the population data modelling program P-PHARM. *European journal of clinical Pharmacology* 1996; 49: 285-92
- Faltaos DW, Hulot JS, Urien S et al. Population pharmacokinetic study of methotrexate in patients with lymphoid malignancy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2006; 20: 321-30.
- Sabot C, Debord J, Rouillet B, Marquet P, Merle L, Lachatre G. Comparaison de 2 et 3 compartement models for the bayesian estimation of methotrexate pharmacokinetics. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 1995; 32: 164-169.