

Antidotes

Bon usage et aspects pratiques

Bon usage des pompes à perfusion - Journée régionale - 09 novembre 2021
Dr Ramy AZZOUZ



Une équipe pluri-professionnelle



Activités du CAP



Toxicovigilance

- ANSES, SpF, OMS
- Membre du RRéVA HdF
 - Investiguer les signaux et alertes sanitaires
 - Répondre aux demandes spécifiques du Ministère de la santé ou d'autres autorités sanitaires
 - Fournir une expertise et contribuer à la surveillance des effets toxiques pour l'homme, de produits, substances naturelles ou de pollution

Réponse téléphonique urgente

- 30 000 dossiers par an
- 1% d'hospitalisation en réa
- 12% des dossiers : erreur médicamenteuse
- Délivrance d'antidotes
- Connexions SAMU
- EAPCCT



Antidotes

- Délivrance 24/7 par le CAP
- Situations d'urgence absolue
- Dotation suivie par PUI CHU
- Couverture des HdF
 - Urgences, réa, SMUR
 - Validation indication et posologie
 - Délivrance in situ





Antidotes délivrés par le CAP

- **Ig anti-digitaliques**
- **Ig anti-venimeuses vipères euro.**
- 4-méthylpyrazole (alcools toxiques - éthers glycol)
- Silibinine (syndrome phalloïdien)
- Succimer (plomb et mercure)
- Deferoxamine (fer)
- Bleu de méthylène (methémoglobinisants)
- Pralidoxime (organophosphorés)
- Dimercaprol (métaux)



CAT globale et spécifique

- Confirmation diagnostique
- Traitement symptomatique optimisé
- Orientation du patient
- Validation indication à un antidote
- Délivrance par CAP
- Organisation de la prise en charge
 - Antidote vers CH ?
 - Antidote + SMUR vers patient ?
 - Transfert patient vers antidote ?
 - Formation personnel soignant



Intoxication et surdosage en 5-FU

- Métabolisation en FU-triphosphate ,
 - Incorporation à la place de l'uracile dans l'ARN
- Métabolisation en 5-fluorodéoxyuridine monophosphate
 - Bloquant la synthèse ADN via la thymidine synthase
- Toxicité digestive, respiratoire, neurologique, médullaire, cardiaque, hépatique
- Circonstances :
 - Surdosage par défaut de programmation de pompe
 - Erreur de calcul de dose
 - Volontaire
 - Déficit enzymatique non exploré

Prompt treatment with uridine triacetate improves survival and reduces toxicity due to fluorouracil and capecitabine overdose or dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency

Rolando A.G. Garcia ^a, Joel A. Saydoff ^b, Michael K. Bamat ^c, Reid W. von Borstel ^a

^a Discovery Research, Wellstat Therapeutics, Rockville, MD, United States

^b Currently at the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, MD 20892, United States

^c Research and Development, Wellstat Therapeutics, Rockville, MD, United States

Received 2 March 2018, Revised 1 June 2018, Accepted 12 June 2018, Available online 13 June 2018.

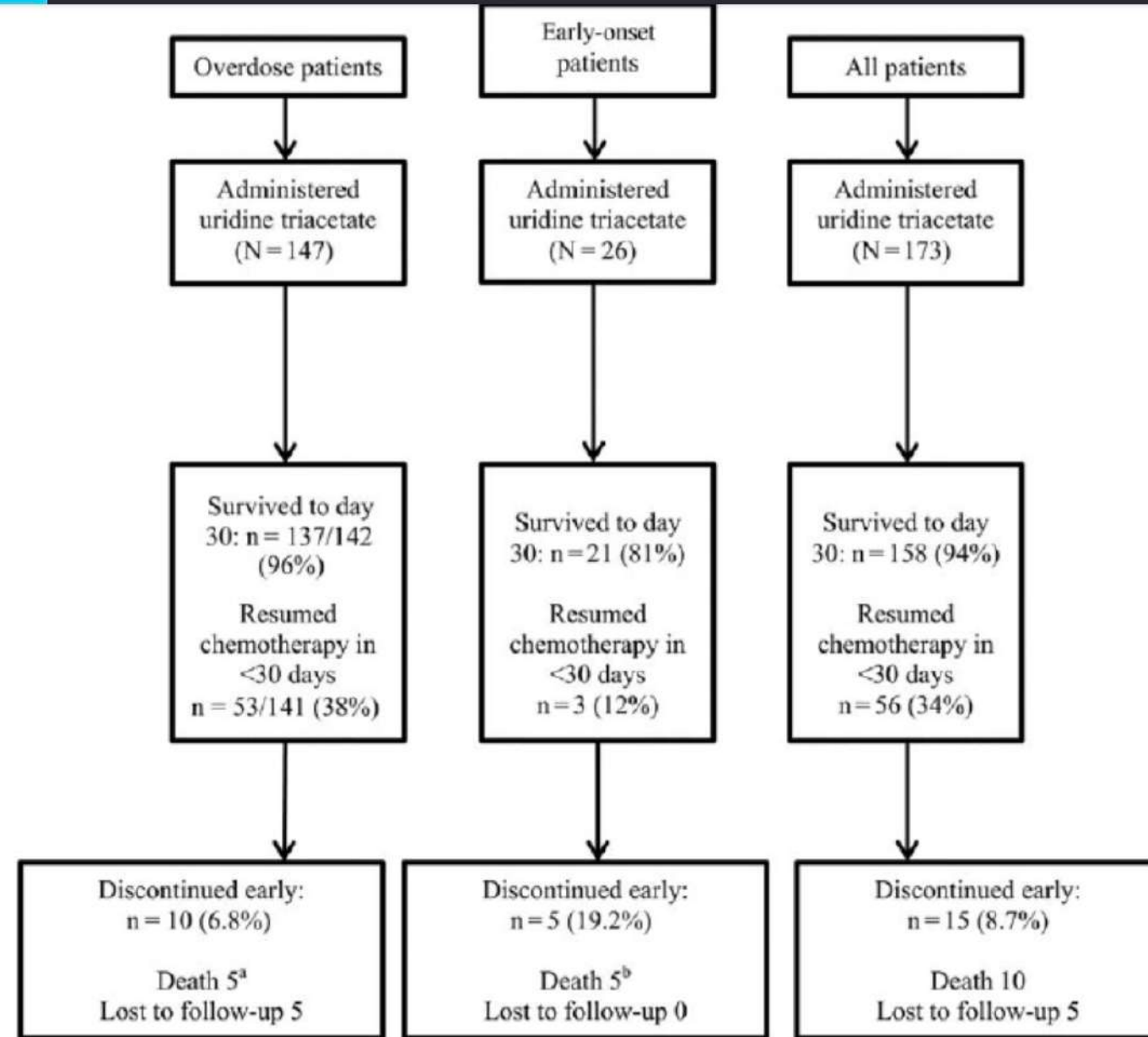


Figure 2. Disposition of the patients. ^aThree of the 5 deaths in this group were attributed to progression of the underlying cancer; 1 death was attributed to septic shock associated with acute ischemic enteritis and ileus, gram-negative bacteremia, and respiratory failure; and 1 death was due to apparent tumor lysis syndrome. ^bIn all these patients, uridine triacetate was started more than 96 hours after 5-fluorouracil or capecitabine was stopped. These deaths were attributed to sequelae of 5-fluorouracil toxicities: acute respiratory distress syndrome (n = 1), multisystem organ failure secondary to sepsis (n = 1), and septic shock (n = 3).

Intoxication et surdosage en 5-FU

- Uridine triacetate (VISTOGARD®)
- Autorisation d'accès compassionnel (via e-Saturne)
 - Titulaire : Wellstat Therapeutics
- Adulte : 10 g toutes les 6 heures pendant 5 jours (20 doses)
- Enfant : 6,2 g/m²
 - Adulte : 1 sachet (10 g) toutes les 6 heures pour un total de 20 doses
 - Pédiatrie : 6.2 g/m² toutes les 6 heures pour un total de 20 doses
- Stocké aux Etats-Unis
- 1ère dose dans un délai < 96 heures
 - Efficacité maximale < 24 heures
- Coût du traitement complet : 75 000 €
- Soins de support associés : nutrition, soins de bouche, ...



Intoxication et surdosage en MTX

- Analogue de l'acide folique, inhibiteur de la DHFR et de la thymidylate synthase => perturbe la synthèse des bases puriques et thymidine
- Toxicité digestive, respiratoire, neurologique, médullaire, cardiaque, cutanée, rénale
- Circonstances :
 - Surdosage par défaut de programmation de pompe
 - Erreur de calcul de dose
 - Erreur de prescription, de délivrance ou d'information sur prise orale

Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate

SCOTT C. HOWARD,^a JOHN MCCORMICK,^b CHING-HON PUI,^c RANDALL K. BUDDINGTON,^a R. DONALD HARVEY^d

^aSchool of Health Studies, University of Memphis, Memphis, Tennessee, USA; Departments of ^bPharmaceutical Sciences and ^cOncology, St. Jude Children's Research Hospital, New York, New York, USA; ^dDepartment of Hematology and Medical Oncology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

Table 3. Selected studies that used glucarpidase

Parameter	Widemann et al., 1995 [90]	Widemann et al., 2010 [6], Widemann et al., 1997 [64]	Buchen et al., 2005 [95]	Pharmacodynamic study (unpublished) ^a
Patients (n)	43	262	65	68
Cancer types	ALL, NHL, PCNSL	Primarily osteosarcoma	Primarily osteosarcoma	Primarily osteosarcoma
Inclusion criteria: MTX concentration (μM)	>5 or >1 at 42 hours; >0.4 at 48 hours	>2 SDs above standard elimination curve at >12 hours; ≥10 at 42 hours	>2 SDs above standard elimination curve at >12 hours; >10 at 36 hours; >5 at 42 hours; >3 at 48 hours	>2 SDs above standard elimination curve at >12 hours; >50 at 24 hours; >10 at 42 hours; >5 at 48 hours
Inclusion criteria: renal	Serum Cr ≥ 1.5 times ULN and urine output < 500 mL/24 hours	Serum Cr ≥1.5 times ULN; CrCl ≤ 60 mL/m ²	Serum Cr ≥ 1.5 times ULN; decreased diuresis	Serum Cr ≥ 1.5 times ULN; CrCl ≤ 60 mL/m ²
Median age (range), yr	52 (10–78)	17 (0–82)	16 (0–72)	20 (2–84)
Median pretreatment MTX concentration (range), μM	5 (0.4–166), n = 24 patients ^b	35 (1–849); n = 70 patients	12 (0.5–902); n = 65 patients	40 (3–708); n = 23 patients
Median time from start of MTX to first glucarpidase dose (range), d	2 (1–7)	3 (1–9)	2 (1–7)	2 (1–6)
Median glucarpidase doses (range), g/m ²	3 (0.9–12)	5.5 (0.4–19)	1–12	6.7 (1–20)
Median reduction in MTX levels after glucarpidase administration	98.9% within 15 min (n = 28) ^c	93.8% within 15 min (n = 84) ^c	97% within 15 min (n = 30) ^c	99.3% within 15 min (n = 27) ^c
Toxicities associated with glucarpidase	Potential acute infusion reaction, type I or III hypersensitivity	Type I or III hypersensitivity	Potential acute infusion reaction, type I or III hypersensitivity	Type I hypersensitivity
Toxicities associated with MTX (%)	Hematologic (70.5) Hepatic (45.5) Mucositis (43.2) Renal (29.5)	Renal (35.5) Stomatitis (32.2) Gastrointestinal (16–27)	Hepatic (45.5) Gastrointestinal (45.5) Renal (30)	Renal (38.9) Gastrointestinal (29.5) Stomatitis (27.5)

^aUnpublished; data on file, BTG International Inc., West Conshohocken, PA.

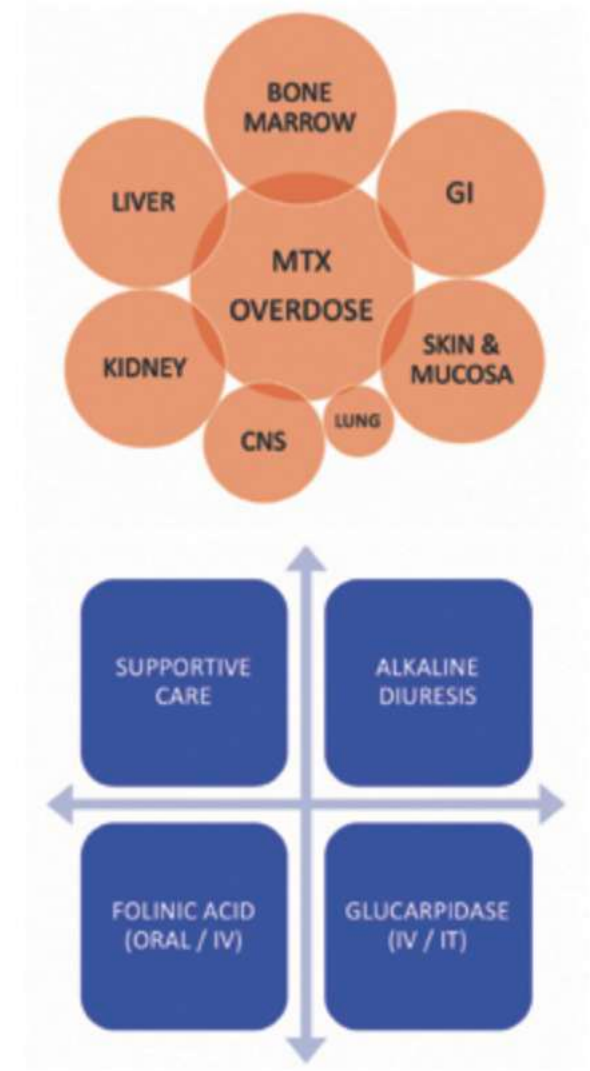
^bNot all patients had measurements for every parameter.

^cPatients whose MTX levels were measured by high-performance liquid chromatography.

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; Cr, creatinine; CrCl, creatinine clearance; MTX, methotrexate; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; ULN, upper limits of normal.

Intoxication et surdosage en MTX

- Carboxypeptidase G2 (VORAXAZE®)
- Autorisation d'accès compassionnel
 - Titulaire : BTG International / WEP Clinical
- Disponible au CHU Lille
- Coût 30 000 € pour un adulte de 70 kg
- 50 UI/Kg ; IV > 5 minutes
- Mesures associées
 - Alcalinisation des urines
 - Folate de calcium
 - Surveillance clinique et biologique prolongée





Messages clés

- Appel CAP pour optimisation de la prise en charge globale
 - Indication de transfert vers centre de référence
 - Prise en charge symptomatique
 - Indication à un antidote
 - Délivrance par le CAP ou appui au pharmacien hospitalier
- Rôle CAP en vigilance sanitaire : incitation à la déclaration, suivi court et long terme
- Coordination régionale avec OMéDIT sur la stratégie de mise à disposition des antidotes