



HAL
open science

Évaluation externe et validation des modèles pharmacocinétiques de population du méthotrexate haute dose chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes

Pauline Verot

► **To cite this version:**

Pauline Verot. Évaluation externe et validation des modèles pharmacocinétiques de population du méthotrexate haute dose chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04212663

HAL Id: dumas-04212663

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04212663>

Submitted on 20 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Pauline VEROT

Le 28/06/2023

TITRE

EVALUATION EXTERNE ET VALIDATION DES MODELES
PHARMACOCINETIQUES DE POPULATION DU METHOTREXATE
HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS
D'HEMOPATHIES MALIGNES LYMPHOÏDES.

Directeur de thèse : Docteur Yoann CAZAUBON

JURY

Président :
Professeur Guillaume CARTRON

Assesseurs :
Docteur Charles HERBAUX
Docteur Yoann CAZAUBON
Docteur Emmanuelle TCHERNONOG

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Pauline VEROT

Le 28/06/2023

TITRE

EVALUATION EXTERNE ET VALIDATION DES MODELES
PHARMACOCINETIQUES DE POPULATION DU METHOTREXATE
HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS
D'HEMOPATHIES MALIGNES LYMPHOÏDES.

Directeur de thèse : Docteur Yoann CAZAUBON

JURY

Président :
Professeur Guillaume CARTRON

Assesseurs :
Docteur Charles HERBAUX
Docteur Yoann CAZAUBON
Docteur Emmanuelle TCHERNONOG

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HERTAULT Jean	NAVARRO Maurice
ALLIEU Yves	CAMU William	HUMEAU Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	PAGES Michel
ASENCIO Gérard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	PEGURET Claude
ASTRUC Jacques	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PELISSIER Jacques
AUSSILLOUX Charles	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PETIT Pierre
AVEROUS Michel	COTTALORDA Jérôme	KLEIN Bernard	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LAFFARGUE François	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LALLEMANT Jean Gabriel	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAMARQUE Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LAPEYRIE Henri	REBOUL Jean
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LEROUX Jean-Louis	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	DUJOLS Pierre	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	SAINT-AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Héléne
BLOTMAN Francis	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BONNEL François	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GRASSET Daniel	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MICHEL François-Bernard	TOUITOU Isabelle
BUREAU Jean-Paul	GUIITER Pierre	MION Charles	VIDAL Jacques
	HEDON berbard	MIRO Luis	VISIERS Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	JONQUET Olivier
BASTIEN Patrick	LANDAIS Paul
BLANC François	LARREY Dominique
BONAFE Alain	LE QUELLEC Alain
BOULENGER Jean-Philippe	MARES Pierre
BOURREL Gérard	MAUDELONDE Thierry
BRINGER Jacques	MAURY Michèle
CLAUSTRES Mireille	MESSNER Patrick
COMBE Bernard	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel	MOURAD Georges
DAVY Jean-Marc	PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
DE LA COUSSAYE Jean- Emmanuel	RIBSTEIN Jean
GROLLEAU RAOUX Robert	SCHVED Jean-François
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques
HERISSON Christian	UZIEL Alain

Docteurs Emerites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive

HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
SULTAN Ariane	Nutrition
VINCENT Thierry	Immunologie
<u>PU-PH de 2ème classe</u>	
AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale

DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JEZORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

2^{ème} classe :

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

REBOUL Marie-Catherine

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

MEUNIER Isabelle (Ophthalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL
Valère Génétique

CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

CHIRIAC Anca Immunologie

COSSEE Mireille Génétique

FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie

GIRARDET-BESSIS Anne Biochimie et biologie moléculaire

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

LAVIGNE Géraldine Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
ENGELMANN Ilka	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynecologie médicale
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

Maîtres de Conférences de classe normale

CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MINET Mathilde

PAVAGEAU Sylvain

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRISOT Dominique	FAURE Elsa	MARTIN Lucille	SEGURET Fabienne
AGUILHON Sylvain	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	MATTATIA Laurent	SENESSE Pierre
AKKARI Mohamed	CAIMMI Davide Paolo	FILLOLS Mélanie	MEROUEH Fadi	SERRE Jean-Emmanuel
ALRIC Jérôme	CARR Julie	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SKALLI EI Medhi
AMEDRO Pascal	CARTIER César	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SOLA Christelle
AMOUREUX Cyril	CASPER Thierry	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SOULLIER Camille
ANTOINE Valéry	CASSINOTTO Christophe	GENY Christian	MORAU Estelle	SOUKSI MEDIONI Isabelle
ARQUIZAN Caroline	CATHALA Philippe	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	STOEBNER DELBARRE Anne
ATTALIN Vincent	CAZABAN Michel	GINIES Patrick	MOSER Camille	TEOT Luc
BADR Maliha	CHARBIT Jonathan	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	THIRION Marina
BAIS Céline	CHEVALLIER Thierry	GROSSIN Delphine	MOUTERDE Gaël	TUNEZ Virginie
BARBAR Saber Davide	CHEVALLIER-MICHAUD Jo	GUEDJ Anne Marie	PERNIN Vincent	VACHIERY-LAHAYE Florence
BASSET Didier	COLIN Olivier	GUYON Gaël	PERRIGAULT Pierre François	VERNES Eric
BATIFOL Dominique	CONEJERO Ismael	HEDON Christophe	PEYRON Pierre-Antoine	VIALA Maurice
BATTISTELLA Pascal	CONSEIL Mathieu	HENRY Vincent	PICARD Eric	VINCENT Laure
BAUCHET Luc	CORBEAU Catherine	JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	WAGNER Laurent
BELL Ariane	COROIAN Flavia-Oana	JEDRYKA François	POQUET Héléne	WALTHER LOUVIER Ulrike
BENEZECH Jean-Pierre	COUDRAY Sarah	JREIGE Riad	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BENNYS Karim	CUNTZ Danielle	KINNE Mélanie	PUPIER Florence	
BERNARD Nathalie	DARDALHON Brigitte	LABARIAS Coralie	QUANTIN Xavier	
BERTCHANSKY Ivan	DAVID Aurore	LABORDE Caroline	RAFFARD Laurence	
BIBOULET Philippe	DE BOUTRAY Marie	LACAMBRE Mathieu	RAPIDO Francesca	
BIRON-ANDREANI Christine	DE LA TRIBONNIÈRE Xavie	LANG Philippe	RIBRAULT Alice	
BLANC Brigitte	DEBIEN Blaise	LAZERGES Cyril	RICHAUD-MOREL Brigitte	
BLANCHARD Sylvie	DELPONT Marion	LE GUILLOU Cédric	RIDOLFO Jérôme	
BLANCHET Catherine	DENIS Héléne	LEGLISE Marie Suzanne	RIPART Sylvie	
BLATIERE Véronique	DEVILLE de PERIERE Gilles	LE MOINE DONY Marie-Christine	RONGIERES Michel	
BOGE Gudrun	DI CASTRI Alberto	LETERTRE Simon	ROULET Agnès	
BOURRAIN Jean Luc	DJANIKIAN Flora	LOPEZ Régis	RUBENOVITCH Josh	
BOUYABRINE Hassan	FAIDHERBE Jacques	LUQUIENS Amandine	SANTONI Fannie	
BRINGER-DEUTSCH Sophie	FATTON Brigitte	MANZANERA Cyril	SASSO Milène	
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	FAUCHERRE Vincent	MARGUERITTE Emmanuel	SCHULDINER Sophie	

Remerciements

A mon président de thèse

Le Professeur Guillaume CARTRON

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse

Le Docteur Yoann CAZAUBON

Pour ta disponibilité, ta patience, ton soutien et pour la confiance que tu m'as accordée. Merci de ton implication dans ce travail.
Sincères remerciements.

Aux membres de mon jury

Le Docteur et nouvellement Professeur Charles HERBAUX

Tous mes remerciements pour ta participation à ce jury de thèse et à ton enseignement précieux au cours de mon cursus.

Le Docteur Emmanuelle TCHERNONOG

Merci pour ta bienveillance, ton soutien et ton enthousiasme dans ce projet.

Merci au Docteur Ludovic GABELLIER pour son initiation au logiciel R et pour son aide dans les analyses statistiques.

Merci à Roxane pour sa participation au recueil de données et à la revue de la littérature.

A ceux qui m'ont enseigné la médecine

A l'équipe d'Hématologie du CHU de Saint-Etienne

Merci de m'avoir fait découvrir cette si belle spécialité durant mon externat et de m'avoir motivée à poursuivre dans cette voie.

A l'équipe d'Hématologie du CH de Perpignan

Alexandre, Fabienne, Caroline, Sara, Virginie et Laurence. Merci pour votre accueil en tant que 1^{er} semestre, pour votre bienveillance et votre encadrement.

A l'équipe d'Hématologie du CHU de Montpellier

Franciane, Eve, Hatice, Sarah, Laure, Julie, Léa, Constance, Patrice, Jean Jacques, Ludovic, Charles, Emmanuelle, Sylvain, Philippe. Je vous remercie pour les semestres passés auprès de vous et votre enseignement. Pour les moments que nous avons partagé ensemble dans le service mais aussi en dehors.

A l'équipe de Médecine Interne (MIMMO) du CHU de Montpellier

Aurélie, Léo, Philine, Sophie, Alexandre.
Merci de m'avoir appris la synthèse et la rigueur.

A l'équipe des Maladies Infectieuses du CHU de Montpellier

Pr Le Moing, David, Nathalie, Alain, Corinne, Jordan, Lucas, Marie, Flavien.
Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre implication.

A l'équipe d'Onco-Hématologie Pédiatrique du CHU de Montpellier

Un immense merci à Mr et Mme SIRVENT pour votre bienveillance et votre pédagogie. Merci à Alexandre T, Tasnime, Rova, Amel, Yaacoub, Stéphanie, Laure.

Vous faites un travail formidable avec une grande humanité.

J'ai été profondément touchée par votre accueil.

A l'équipe du laboratoire d'Hématologie du CHU de Montpellier

Alexandre R, Isabelle, Marion, Jennifer, Caroline. Pour cette parenthèse biologique dans mon internat et la satisfaction de découvrir les cellules au microscope.

A l'équipe de Réanimation médicale du CHU de Montpellier

Pr Klouche, Philippe, Valérie, Liliane, Corinne, Sonia, Delphine, Noémie, Vincent,
Laura, Alexis, Jonathan, Eddine, Mickaël, Nacim.

Un immense merci pour votre accueil. J'admire votre sang-froid et votre patience
ainsi que votre travail au quotidien.

A toutes **les équipes paramédicales** et particulièrement à celles d'Hématologie qui
m'ont accompagnée et aidée tout au long de mon cursus.

Aux externes pour leur aide au cours des différents stages. Merci de me rappeler le
chemin parcouru.

Aux patients. Pour m'avoir donnée l'envie d'exercer ce métier. Merci de me faire
grandir, progresser tout en continuant à m'apprendre l'humilité.

A tous ceux que j'ai pu oublier et qui ont contribué à ma formation.
Sincères remerciements.

A ma famille

A mes parents

Pour votre soutien et votre aide durant ces (longues) années d'étude.
Merci d'avoir partagé avec moi les moments de joie et de réussite. D'avoir été à
l'écoute dans les périodes difficiles et les jours de doute.
J'espère que vous êtes fiers.

A mes grands-parents

Mes grands-parents paternels à qui je pense avec émotion.
Ma grand-mère maternelle qui s'inquiète de me voir travailler autant et qui veut
toujours s'assurer que je mange bien.

Aux oncles, aux tantes, aux cousins et aux cousines.
Aux amis de mes parents. Merci de votre soutien et de votre présence.

A mes amis

De longue date

Camille et Vicky, pour votre présence à mes côtés depuis le collège. Difficile de réaliser que le temps passe si vite. Merci pour votre amitié.
Ludivine, pour nos années au lycée et ta disponibilité à chaque fois que je rentre.

De Pharmacie

Karen, Mélanie, Baptiste, Pauline, Eléa, Bénédicte, Chloé.
Pour ces années ensemble à Lyon. Merci d'être toujours là pour moi.
Je suis ravie de continuer à partager des beaux moments avec vous.

De l'externat

Marine G, Marine B, Charlotte, Malaurie, Marlyne.
Pour nos longues journées de révision mais aussi les sorties et les soirées qui vident la tête. Je pense que nous pouvons être fières de notre parcours.
Maude, pour avoir partagé le plus de stage d'externat avec moi et pour nos confidences. A notre séjour avec Romane à la découverte de Montpellier-Nîmes et le fameux « WE de Bienvenue ».
Aux amis Stéphanois qui sont venus à Montpellier (Jordan) et à ceux qui ont préférés rester (Emeric, Nisrine).

De l'internat

La Team Perpignan

Merci à Olivia, Thomas, Sarah A, Jade et Simon T de m'avoir fait découvrir la vie en colocation.
Sarah A, pour ta générosité et tous tes bons petits plats.
Olivia, pour tous ces moments de la vie qui sont d'une grande richesse. Merci d'avoir été ma partenaire pour les soirées œnologies.
Thomas, pour tes blagues à Toto, les soirées TV et les débriefings qui en découlent.
Clémence C, pour notre rencontre improbable. Merci d'avoir pris soin de moi et de continuer à le faire. Tu as égayé ce long internat par ta bonne humeur et ton dynamisme.
Sarah B, pour ta douceur, ton écoute et notre séjour à Barcelone.

Renaud, pour les examens d'imagerie et nos discussions passionnées.

Nejm, parce que tu ne ressembles qu'à toi et que cela fait du bien.

A toutes les rencontres qui ont remplies ces 7 premiers mois d'internat.

La Team Saint-Eloi

Pour avoir supporté ensemble la chaleur des chambres d'internat, l'attaque des
puces de lit et les cris de Lise.

Clémence C et Sarah B, toujours présentes. Paul, mon voisin de palier qui veillait sur
moi. Nicolas, pour tes caïpi et ta danse de l'épaule.

Flavien, pour ta bonne humeur constante et ton rôle de patriarche de l'internat.

Mes co-internes de Médecine Interne

Clémence C (encore), Simon M, Cyrille. La best team des internistes. A nos
souffrances partagées ... mais surtout à tous ces bons moments de vie passés en
dehors du stage.

Mes co-internes d'Hématologie

A l'ensemble des globules : Léa, Camille, Rayane, Jeanne, Maxime, Hugo et Denis.

Preuve que la quantité ne fait pas la qualité.

Léa, pour m'avoir donné envie de venir faire mon internat à Montpellier.

Camille, pour ton amitié sincère et ta présence à mes côtés dans toutes les
circonstances.

Rayane, pour être venue dans notre spécialité. Merci pour tes mots justes.

Jeanne, pour ta douceur et ton côté zen qui font du bien.

Maxime, pour avoir signé le retour de la gent masculine parmi les internes
d'Hématologie. Mon partenaire des soirées à l'internat.

Denis et Hugo, pour nous apporter un vent de fraîcheur.

Ahmed, pour les 5 ans que tu as passé en Hématologie avec nous. Merci pour
l'ensemble de ton travail et ta gentillesse.

Aux différents FFI qui nous ont apporté leur aide.

Aux oncologues : Chloé et Guillaume pour le semestre que nous avons partagé
ensemble, c'était un bonheur de travailler avec vous.

Aux internistes, passionnées et efficaces : Stéphanie, Julie, Manon, Clémence R.

A Nacim, notre premier interne de MIR, merci pour le partage de tes connaissances et ton humour (si, si). Aziz pour ta gentillesse et ta douceur très pédiatrique.
Ahmed, le pharmacien et gardien des prescriptions du 1462.

Mes co-internes de Maladies Infectieuses

Agathe et Tristan, pour me rappeler qu'il n'y a pas que la Tazocilline dans la vie.

Sophie, pour ton dynamisme et ton optimisme.

Hugo, pour tes talents (entre autres) durant ce semestre d'assistante sociale.

Macilia, pour ta gentillesse en toute circonstance et tes compétences incroyables.

Cyrille, pour ton calme olympien et ta pédagogie.

Mathilde et Léa pour votre bonne humeur et votre efficacité.

A nos apéros sur le rooftop.

Mes co-internes de Pédiatrie

Olivia, Laure-Alice et Léna. Pour votre bienveillance et votre douceur. A ces moments hors du temps qui n'appartiennent qu'à la pédiatrie.

Ma co-interne du Laboratoire d'Hématologie

Sara, pour ta motivation, ta présence à mes côtés et ta maturité. Merci de continuer à m'envoyer des photos de frottis sanguin.

Mes co-internes de Réanimation

Clémence C (encore et toujours), Macilia, Jeanne, Aïda, Quentin, Marie, Luc, Clara, Thomas, Lisa et Edouard. Pour le partage et l'entraide.

Aux amis des amis qui sont devenus des amis (Manon, Nacim). Aux personnes retrouvées en venant sur Montpellier (Hugues). Aux personnes rencontrées au cours de mon rôle de référente de filière et avec qui j'ai partagé, dans la bonne humeur, de longues heures de choix (Loïc, Simon L).

A toutes les personnes qui ont fait un bout de chemin avec moi.

Je vous remercie.

Liste des tableaux

Tableau 1	Caractéristiques de la population.....	31
Tableau 2	Modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD chez des patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes.....	34
Tableau 3	Modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD chez des patients atteints de cancers dont des hémopathies malignes lymphoïdes.....	38
Tableau 4	Comparaison des prédictions individuelles (IPRED) aux observations pour les modèles A à O et pour le modèle final.....	46
Tableau 5	Moyenne, variance, résultats des tests de normalité de la distribution des NPDE des modèles A à O et du modèle final.....	47
Tableau 6	Paramètres pharmacocinétiques de population du modèle final.....	55
Tableau 7	Résultats des mesures basées sur la prédiction.....	59

Table des figures

Figure 1	Flowchart du processus de sélection.....	33
Figure 2	Goodness-of-fit plots des modèles A à E, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisse).....	40
Figure 3	Goodness-of-fit plots des modèles F à J, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisse)	42
Figure 4	Goodness-of-fit plots des modèles K à O, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisse)	44
Figure 5	Évolution des IWRES et des NPDE en fonction du temps et des prédictions individuelles pour les modèles A à O.....	77
Figure 6	VPC des modèles A à E. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps.....	49
Figure 7	VPC des modèles F à J. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps.....	51
Figure 8	VPC des modèles K à O. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps.....	53
Figure 9	Courbe des concentrations de MTX-HD en fonction des concentrations prédites de la population (courbe de gauche) et des concentrations prédites individuelles (courbe de droite) pour le modèle final	56
Figure 10	Évolution des IWRES et des NPDE en fonction du temps et des prédictions individuelles pour le modèle final.....	57
Figure 11	pcVPC du modèle final. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps.....	58

Table des matières

Introduction	24
1. Matériels et méthodes	26
1.1. Données de notre cohorte de patients.....	26
1.2. Revue de la littérature des modèles pharmacocinétiques de population du méthotrexate haute dose.....	28
1.3. Évaluation des performances prédictives.....	29
1.4. Évaluation de notre modèle local.....	30
2. Résultats	31
2.1. Caractéristiques générales de notre population.....	31
2.2. Revue de la littérature des modèles.....	33
2.3. Évaluation des performances prédictives.....	40
2.3.1. Goodness-of-fit (GOF).....	40
2.3.2. Erreur résiduelle.....	47
2.4. Validation de notre modèle local.....	55
2.4.1. Développement du modèle local.....	55
2.4.2. Evaluation des performances prédictives.....	56
3. Discussion	60
Conclusion et perspectives	65
Bibliographie	67
Annexes	71
Annexe A : Protocole JACIE du MTX.....	71
Annexe B : Représentation des graphiques de distribution des IWRES et des NPDE.....	77

Abréviations

ALB : albumine

AUC : aire sous la courbe

CL : clairance

CLcr : clairance de la créatinine

GOF : Goodness-of-fit

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IPRED : prédictions individuelles

IV : Intraveineux

IWRES : erreur résiduelle par les résidus pondérés aux individus

MDAPE : erreur de prédiction absolue médiane

MDPE : erreur de prédiction médiane

MPE : erreur prédictive moyenne

MTX : Méthotrexate

MTX-HD : Méthotrexate haute dose

NPDE : erreur de distribution des prédictions normalisées

pcVPC : vérification prédictive visuelle corrigée de la prédiction

PE : erreur de prédiction

popPK : Pharmacocinétique de population

Q : clairance intercompartimentale

RMSE : erreur quadratique moyenne relative

SC : surface corporelle

SNC : système nerveux central

V : volume de distribution

VPC : contrôle visuel prédictif

Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un anti-cancéreux de la classe des anti-métabolites, il interfère dans le métabolisme des folates en inhibant la dihydrofolate réductase et la thymidylate synthase. Cette inhibition entraîne un blocage de la synthèse de l'ADN et la mort cellulaire (1).

Le méthotrexate haute dose (MTX-HD \geq 500 mg/m²) (2) est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes telles que les lymphomes non Hodgkiniens et les leucémies aiguës lymphoïdes (3). Il a permis d'améliorer le pronostic de ces différentes pathologies en augmentant la survie sans progression et la survie globale à 5 ans tout en diminuant le risque de rechute neuroméningée même si ce dernier point reste débattu (4–8).

Le méthotrexate est un acide faible, non liposoluble qui se lie faiblement aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine (environ 50%) (9). Le 7-hydroxyméthotrexate (7-OH-MTX) est le principal métabolite du MTX. Il s'agit d'un composé néphrotoxique, moins hydrosoluble et ne possédant pas d'action cytotoxique (10). L'élimination du MTX et du 7-OH-MTX est essentiellement urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire grâce à différents transporteurs (OAT1/SLC22A6, OAT3/SLC22A8, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2). Près de 90% du MTX est éliminé dans les urines en 48h : 80-90% sous forme inchangé et 10% sous forme de 7-OH-MTX (10,11).

La concentration et la pharmacocinétique du méthotrexate sont directement liées à l'efficacité et à la toxicité (12). Ainsi, les patients présentant une élimination retardée encourent un risque plus élevé de toxicité. Malgré l'amélioration des pratiques et une meilleure identification des mécanismes de toxicité du méthotrexate, leur incidence n'est pas négligeable : 10% des patients présentent une insuffisance rénale aiguë stade 2/3 selon les critères AKIN (acute kidney injury network), 59% une thrombopénie et 13% une neutropénie de grade 3/4 (13). Ces toxicités sont le plus souvent bénignes mais elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital et entraîner des retards thérapeutiques (14).

La variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique du MTX ainsi que sa toxicité rend difficile l'individualisation des schémas posologiques et nécessite des dosages plasmatiques réguliers (15–18). A l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire quels patients présenteront une toxicité en lien avec le méthotrexate.

Depuis les années 2000, des équipes ont travaillé à l'élaboration de modèle pharmacocinétique de population du méthotrexate haute dose (MTX-HD). Ces modèles constituent une approche permettant de faciliter la compréhension et la quantification de la variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique du MTX. Ils peuvent être utilisés pour guider l'individualisation du régime posologique en fonction des covariables expliquant une grande partie de la variabilité de la clairance comme la créatinine ou toutes formules estimant la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire (19,20). Cependant, nous ne savons pas si ces modèles développés sur la base d'une population spécifique peuvent être extrapolés aux autres populations et centres.

L'objectif principal de ce travail est de procéder à l'évaluation externe des modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD décrits dans la littérature afin de déterminer le ou les modèles les plus adaptés à notre population de patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes et de valider un modèle pharmacocinétique de population au niveau local.

1. Matériels et méthodes

1.1. Données de notre cohorte de patients

Les données de 92 patients âgés de plus de 18 ans et atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes ont été recueillies de façon rétrospective entre février 2020 et décembre 2022 au sein des services d'Hématologie du CHU de Montpellier.

Ces données constituent notre base de données pour la validation externe. Leur recueil a été réalisé à partir des logiciels laboratoire (DxLab®) et clinique (DxCare®, Asclépios®) disponibles au CHU de Montpellier. Il s'agit de données récoltées dans le cadre de la pratique médicale de routine. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur le CHU de Montpellier, conformément aux recommandations des bonnes pratiques et aux exigences de la déclaration de Helsinki. L'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique local : IRB-MTP_2023_04_202301385.

Les patients inclus étaient éligibles à recevoir du MTX-HD suite au diagnostic récent de :

- Lymphomes agressifs à haut risque de rechute neuroméningée : score CNS-IPI ≥ 4 ou localisation à risque (rein, surrénale, testicule, sein, espace épidural et sinus) ;
- Lymphomes avec atteinte neuroméningée ;
- Lymphomes cérébraux primitifs ;
- Lymphomes de Burkitt ;
- Leucémies aiguës lymphoïdes.

Selon le protocole JACIE en vigueur au CHU de Montpellier (Annexe A), les patients recevaient pour indication d'arrêter tout médicament non indispensable pouvant potentiellement interagir avec le MTX au minimum 48h avant son administration. Les critères biologiques étaient vérifiés auparavant.

La posologie était adaptée en fonction des protocoles existants, de la fonction rénale et des antécédents de surdosage.

La durée de perfusion dépendait des protocoles thérapeutiques. Le MTX s'administrait soit en perfusion continue sur 24h (dans le cadre des leucémies aiguës lymphoïdes) soit en perfusion de 2 à 6h (dans le cadre des lymphomes).

Une hyperhydratation alcaline était réalisée avant de débiter le MTX sur la base de 3 à 4L/24h avec 1/3 de bicarbonate à 1,4% et 2/3 de Glucidion G5%. L'alcalinisation était vérifiée par mesure du pH urinaire qui devait être strictement \geq 8 pour débiter le MTX. Ensuite, le pH urinaire était vérifié à chaque miction pendant toute la durée de l'administration et de l'élimination du MTX. Si le pH urinaire devenait $<$ 8, une perfusion de 250 mL de bicarbonate 1,4% était administrée.

Le sauvetage par acide folinique en intraveineux (IV) débutait 24h après le début de l'administration du MTX si celui-ci était administré en 2 à 6h ; 36h après le début de l'administration si celui-ci était administré en 24h. La posologie usuelle était de 25 mg toutes les 6h jusqu'à élimination du MTX ($<$ 0,2 $\mu\text{mol/L}$). En cas de surdosage, la posologie de l'acide folinique pouvait être augmentée (au maximum à 400 mg toutes les 6h). En cas de diurèse insuffisante (diurèse des 8h $<$ 1000 mL), un flacon de d'acétazolamide 500 mg pouvait être administré et renouvelé sur accord médical.

Le monitoring de l'élimination du MTX débutait à 24 ou 36h après le début de la perfusion de MTX puis à 48h puis toutes les 24h jusqu'à élimination ($<$ 0,2 $\mu\text{mol/L}$). Les dosages pouvaient être rapprochés en cas de surdosage et/ou de dégradation de la fonction rénale.

Le dosage du MTX était effectué par une technique immunoenzymatique à partir d'un prélèvement sanguin veineux sur plasma hépariné.

Les covariables évaluées regroupaient les données suivantes :

- Démographiques et physiopathologiques : âge, sexe, poids, taille, surface corporelle, type de pathologie, statut du système nerveux central (SNC) ;
- Biologiques : créatinine, clairance de la créatinine (selon CKD-EPI), urée, protéines, albumine, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine totale, hémoglobine, hématocrite, leucocytes ;
- Thérapeutiques : inhibiteurs de pompes à protons (IPP), acide salicyclique, dexaméthasone, lévétiracétam, pénicillines, hydrochlorothiazide ;
- Sur le méthotrexate : nombre de cycle et d'échantillons, dose et concentration du méthotrexate, durée de perfusion, heure des prélèvements.

Les variables ont été sélectionnées sur la base des études menées antérieurement et sur leur susceptibilité à influencer l'élimination du MTX. L'effet de certaines co-médications a également été testé en sélectionnant les traitements les plus fréquemment prescrits pouvant interagir avec l'élimination et/ou le métabolisme du MTX (associations déconseillées) et testant un score d'interaction médicamenteuse établi selon la méthodologie de Benz *et al.* (21).

1.2. Revue de la littérature des modèles pharmacocinétiques de population du méthotrexate haute dose

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur Pubmed, Google scholar et Web of Science pour les modèles pharmacocinétiques de population publiés sur le méthotrexate haute dose (MTX-HD) jusqu'en février 2023.

Les termes MeSH « methotrexate/pharmacokinetics » ont été choisis pour l'analyse de la littérature, et les mots-clés suivants ont été combinés : methotrexate, high dose, pharmacokinetics, population pharmacokinetics model ; afin d'obtenir les requêtes de recherche suivantes :

- (Methotrexate high dose [MeSH Terms]) AND (population pharmacokinetics [MeSH Terms])
- (Methotrexate [Termes MeSH]) AND (pharmacokinetics [Termes MeSH])
- (Methotrexate high dose [Termes MeSH]) AND (population pharmacokinetics model [Termes MeSH])
- (Methotrexate [Termes MeSH]) AND (population pharmacokinetics [Termes MeSH])

Aucune restriction sur la date de publication des études n'a été réalisé. Nous avons sélectionné les modèles portant sur les patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes mais également les modèles combinés (cancers solides et hémopathies malignes). La langue de l'étude était limitée à l'anglais. Seuls, les modèles validés par une approche de population non linéaire à effets mixtes (logiciels NONMEM et Monolix) ont été retenus.

Les informations suivantes ont été extraites des articles : pays de l'étude (mono ou multicentrique), nombre d'échantillons et de patients, test biologique de mesure du MTX, régime posologique, calendrier d'échantillonnage, covariables testées, paramètres pharmacocinétiques typiques de la population, résultats inter- et intra-individuelles, modèle d'erreur résiduelle, procédure d'évaluation interne. Les modèles ont ensuite été sélectionnés pour l'analyse si toutes les variables précédemment citées étaient disponibles, et si la population était composée de patients traités par méthotrexate haute dose.

1.3. Évaluation des performances prédictives

Chaque modèle pharmacocinétique de population (popPK) du MTX-HD sélectionné a été implémenté séparément dans le logiciel Monolix (version 2021R1, Lixoft). L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à l'aide d'une modélisation non linéaire à effets mixtes. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques et les relations entre les covariables ont été fixées pour chaque modèle comme celles déterminées dans les publications. Les prédictions ont été générées à partir des doses, des dates de prélèvements et des valeurs des covariables de notre base de données.

La performance prédictive de chaque modèle a été évaluée graphiquement et par analyse statistique selon la méthodologie de Nguyen et al (22).

Voici résumé les différentes étapes du processus d'évaluation pour chaque modèle :

- La réalisation des Goodness-of-fit (GOF) plots comparants les observations aux prédictions individuelles (IPRED)
- Pour les IPRED, calcul du coefficient de corrélation (R^2), de l'erreur prédictive moyenne (MPE) et de l'erreur quadratique moyenne relative (RMSE)
- L'évaluation de l'erreur résiduelle par les résidus pondérés aux individus (IWRES) et les erreurs de distribution des prédictions normalisées (NPDE)
- La réalisation de plots (IWRES versus IPRED) ainsi que (IWRES versus temps)
- La réalisation de plots (NPDE versus IPRED) et (NPDE versus temps)
- La réalisation des contrôles visuels prédictifs (VPC)

Les tests statistiques qui ont été utilisées pour les vérifier les hypothèses faites sont les suivants : comparaison de la moyenne à 0 (test de Student), comparaison de la variance à 1 (test de Fisher), test de normalité de Shapiro-Wilk.

1.4. Évaluation de notre modèle local

Nous avons développé un modèle pharmacocinétique de population basé sur l'ensemble des données de notre cohorte de patients. Le logiciel Monolix (version 2021R1, Lixoft) a également été utilisé pour réaliser les analyses.

A partir de la revue de la littérature et d'une inspection des données, le profil de concentration en fonction du temps du MTX a été testé selon un modèle à deux ou trois compartiments. Plusieurs modèles d'erreur ont été testés : additif, proportionnel, combiné (additif + proportionnel) et exponentiel. Les covariables évaluées sont celles rapportées dans le Tableau 1.

L'évaluation du modèle a été basée sur les graphiques et analyses statistiques conventionnels d'évaluation des capacités prédictives comme mentionné précédemment. Les observations des concentrations plasmatiques du MTX ont été comparées aux prédictions populationnelles et individuelles. Le graphique des pcVPC (contrôles visuels prédictifs corrigés de la prédiction) montre l'évolution dans le temps de la médiane, du 5^{ème} et du 95^{ème} percentiles simulés en regard des données observées.

Pour comparer l'exactitude et la précision de la performance prédictive de notre modèle, nous avons calculé et estimé : l'erreur de prédiction (PE), l'erreur de prédiction médiane (MDPE) et l'erreur de prédiction absolue médiane (MDAPE).

Les pourcentages d'erreur de prédiction à moins de 20% (F20) et 30% (F30) ont été utilisés comme indice combiné de l'exactitude et de la prédiction (23).

Le modèle local a été comparé à l'ensemble des données des autres modèles sélectionnés.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques générales de notre population

Sur les 92 patients de notre cohorte âgés de plus 18 ans, 42 (46%) sont des femmes et 50 (54%) sont des hommes. L'atteinte du système nerveux central est présente chez 47 (51%) de nos patients. L'âge médian est de 69 ans (Tableau 1).

En majorité, les patients dans notre étude sont atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (51,1%), de leucémies aiguës lymphoïdes/lymphomes lymphoblastiques (16,3%) et de lymphomes cérébraux primitifs (14,1%).

1035 échantillons et 332 cycles de MTX-HD ont été analysés. Le nombre médian d'échantillon par individu est de 10 et le nombre médian de cycle par individu est de 3. La dose médiane de MTX dans notre population est de 2,5 g/m².

Les inhibiteurs de pompes à protons (IPP) sont les co-médications les plus fréquentes dans notre population. Ils peuvent diminuer la clairance du MTX. L'ensemble des caractéristiques de notre cohorte est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Caractéristiques de la population

DONNÉES GÉNÉRALES	Nombre (%)	Médiane (min – max)	IQR
<i>Patients</i>	92		
<i>Sexe F/H</i>	42/50 (46/54)		
<i>Statut du SNC N/P</i>	45/47 (49/51)		
<i>Nombre d'échantillons</i>	1035		
<i>Nombre de cycles</i>	332		
<i>Age (ans)</i>		69 (21 – 89)	(59 – 74)
<i>Poids (kg)</i>		67,5 (41 – 112)	(58 – 77)
<i>Taille (m)</i>		1,70 (1,50 – 1,95)	(1,6 – 1,76)
<i>SC (m²)</i>		1,79 (1,32 – 2,3)	(1,64 – 1,9)
<i>MTX (g/m²)</i>		2,5 (0,3 – 5)	(1,875 – 3)
<i>Concentration MTX (mg)</i>		4250 (460 – 10000)	(3000 – 5300)
<i>Échantillons par individu</i>		10 (2 – 25)	(6 – 16)
<i>Cycles par individu</i>		3 (1 – 9)	(2 – 5,25)
<i>Durée perfusion (heures)</i>		6 (2 – 36)	(3 – 6)
<i>Créatinine (µmol/L)</i>		71 (13 – 229)	(58 – 86)

<i>Clairance de la créatinine (mL/min)</i>	88 (25 – 127)	(70,25 – 98)
<i>Urée (mmol/L)</i>	5,1 (0,6 – 22,5)	(3,8 – 6,7)
<i>Protéines (g/L)</i>	60 (42 – 77)	(56 – 77)
<i>Albumine (g/L)</i>	38 (21 – 49)	(35 – 40)
<i>Bilirubine totale (µmol/L)</i>	5 (2 – 25)	(4 – 7)
<i>GGT (UI/L)</i>	41 (10 – 473)	(26 – 69)
<i>ASAT (UI/L)</i>	19 (6 – 255)	(15 – 26)
<i>ALAT (UI/L)</i>	19 (6 – 225)	(15 – 26)
<i>Hémoglobine (g/L)</i>	105 (73 – 172)	(95 – 115)
<i>Hématocrite (%)</i>	31,8 (21,5 – 50,8)	(28 – 34,73)
<i>Leucocytes (G/L)</i>	5,62 (0,29 – 65,24)	(3,63 – 7,96)
PATHOLOGIES	Nombre (%)	
<i>Lymphomes diffus à grandes cellules B</i>	47 (51,1)	
<i>LAL/Lymphomes lymphoblastiques</i>	15 (16,3)	
<i>Lymphomes cérébraux primitifs</i>	13 (14,1)	
<i>Lymphome de Burkitt</i>	4 (4,3)	
<i>Lymphomes post-transplantation</i>	4 (4,3)	
<i>Lymphomes primitifs du médiastin à cellules B</i>	2 (2,2)	
<i>Tumeur à cellules plasmocytoïdes dendritiques blastiques</i>	2 (2,2)	
<i>Lymphome extranodal à cellules T/NK type nasal</i>	2 (2,2)	
<i>Autres hémopathies¹</i>	3 (3,3)	
CO-MÉDICATIONS	Nombre (par échantillons)	
<i>IPP</i>	216	
<i>Aspirine</i>	136	
<i>Dexaméthasone</i>	135	
<i>Keppra</i>	86	
<i>Pénicillines</i>	69	
<i>Hydrochlorothiazide</i>	21	

Les variables quantitatives sont exprimées selon leur médiane (minimum – maximum) avec l'écart interquartile (IQR, 25% - 75%). Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage (%). La surface corporelle (SC) est calculée selon la formule de Dubois. La clairance de la créatinine est calculée selon la formule CKD-EPI. F : femmes. H : hommes. SNC : système nerveux central. N : négatif. P : positif. LAL : leucémies aiguës lymphoïdes.

¹ Mycosis fongoïde, lymphome intravasculaire à grandes cellules B, leucémie/lymphome T HTLV1

2.2. Revue de la littérature des modèles

Un total de 20 modèles de pharmacocinétique de population de MTX-HD a été recensé.

Nous avons exclu : 1 modèle par manque de nombreuses données, 1 modèle car la modélisation était linéaire, 3 modèles portant uniquement sur des patients d'oncologie atteints d'ostéosarcomes.

Au final, 15 modèles (13,21,24–36) ont été sélectionnés pour notre évaluation externe. Les modèles sont présentés dans le Tableau 2 et le Tableau 3 à partir de la page suivante.

Parmi ces modèles, 3 sont des modèles à trois compartiments et 12 sont des modèles bi-compartimentaux.

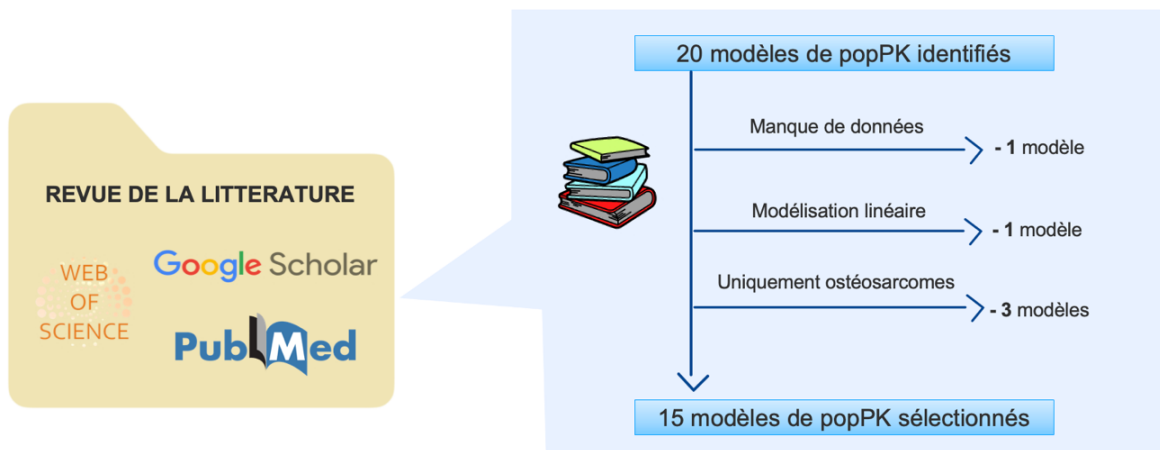


Figure 1 – Flowchart du processus de sélection

Tableau 2 – Modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD chez des patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes

Modèles	A	B	C	D	E
Études (année publication)	Faltaos <i>et al.</i> (22) (2006)	Min <i>et al.</i> (23) (2009)	Simon <i>et al.</i> (24) (2012)	Benz <i>et al.</i> (21) (2014)	Nader <i>et al.</i> (26) (2016)
Pays (mono/multicentrique)	France (monocentrique)	Chine (monocentrique)	France (monocentrique)	France (multicentrique)	Qatar (monocentrique)
Nombre d'échantillons	496	400	496	363	530
Nombre de Patients (H/F)	51 (28/23)	82 (60/22)	50 (27/23)	81 (46/35)	37 (31/6)
Schéma posologique	1 – 8 g/m ²	1,5 – 9 g	1 – 8 g/m ²	1 – 8 g/m ²	0,5 – 7 g/m ²
Durée perfusion	1 – 6 h (IV)	24h (IV)	1 – 6h (IV)	3 – 24h (IV)	4 – 6h ou 24h (IV)
Plan de prélèvements	A la fin de la perfusion, entre H8 et H12, à H24 puis toutes les 24h jusqu'à [MTX] < 0,05 µmol/L	Avant la perfusion puis à H6, H12, H18, H24, H30, H36, H44, H50, H56, H68, H74, H80, H92	A la fin perfusion, H8-12h puis toutes les 24h après perfusion jusqu'à [MTX] < 0,03 µmol/L	Dosage à H24, H48, H72 puis toutes les 24h jusqu'à [MTX] < 0,2 µmol/L	Toutes les 12h ou 24h après la fin de la perfusion jusqu'à [MTX] < 0,05 µmol/L
Test biologique	EMIT	TDx	EMIT	EMIT, TDx	/
Co-variables	Sexe, poids, âge, taille, surface corporelle, créatinine, clairance de la créatinine, protéines, albumine, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale, LDH, dose MTX	Sexe, poids, âge, créatinine, clairance de la créatinine, ALAT, ALAT, protéines, albumine, bilirubine totale, PAL, LDH	Sexe, poids, âge, taille, surface corporelle, créatinine, clairance de la créatinine, urée, protéines, albumine, ASAT, ALAT, PAL, GGT, LDH, bilirubine totales, durée de perfusion, dose MTX, type de pathologies, co-médications	Sexe, âge, poids, taille, surface corporelle, créatinine, clairance de la créatinine, protéines, albumine, ASAT, ALAT, PAL, GGT, LDH, bilirubine totales, durée de perfusion, dose MTX, type de pathologies, co-médications	Sexe, Age, poids, urée, créatinine, hémoglobine, hématocrite, ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale, type de pathologies
Clairance (CL en L/h)	CL : 7,1 x (62/AGE) ^{0,22} x (67/SCR) ^{0,43}	CL : 7,45 x [1 + (0,89 – SCR) x 0,024]	CL : 3,99 x (1,63, if ABCC2 CT or TT) + 1,91 x (CLcr/89)	CL : 7,05 x (CLcr/91,6) ^{0,272} x (DP3/0,6) ^{0,163} – 0,929 x SC02	CL : 15,7 x (HCT/32) ^{0,65}
Clairance intercompartmentale (Q en L/h)	Q : 0,15	Q : 0,333	Q2 : 0,1 Q3 : 0,021	Q : 0,13	Q : 0,97

Modèles	A	B	C	D	E
Volume de distribution (V en L)	V1 : 25,1 V2 : 2,7	V1 : 25,9 x [1 – 0,00937 x (66 – WT)] V2 : 9,23	V1 : 19 x (1,63, if ABCC2 CT or TT) V2 : 1,58 V3 : 1,99	V1 : 23,5 V2 : 3,01	V1 : 79,2 x (WT/69) ^{1,29} V2 : 51,4
IIV CL (%)	22	50,6	28,7	23	34,9
IIV V (%)	V1 : 22,5 V2 : 64	V1 : 22,5 V2 : 97,8	V1 : 36,7 V2 : / V3 : /	V1 : 34 V2 : 32,1	V1 : / V2 : 63,2
IIV Q (%)	51	70,4	/	/	/
IOV CL (%)	16,5 46%	/	/	/	47,4 et 31,1*
Erreur résiduelle	0,015 µmol/L	42,3% 0,039 µmol/L	44,4%	41,7%	33,4%
Evaluation	GOF, Bootstrap, MPE, RMSE	GOF, MPE, RMSE, Cross-over validation	GOF, Bootstrap, VPC	GOF, Bootstrap, NPDE	GOF, VPC

V1 : volume de distribution central. V2 : volume de distribution périphérique. IIV : variabilité inter-individuelle. IOV : variabilité inter-occasion. H : hommes. F : femmes. EMIT (enzyme multiplié immunoassay technique) : technique d'immunodosage par multiplication d'enzymes. TDx analyseur. SCR : créatinémie. CLcr : clairance de la créatine. WT : poids. ABCC2 – 24C > T, statut génotypique de – 24C > T SNP dans 5'UTR. DP3 : variation du ratio coproporphyrine I/coproporphyrine I + III urinaire à la fin de la perfusion de MTX et au moment de la sortie de l'hôpital. SCO2 : coadministré avec au moins un médicament de score 2 (score d'interaction médicamenteuse). HCT : hématocrite. Erreur résiduelle proportionnelle en % et erreur additive en valeur relative. GOF : goodness-of-fit. MPE (median prediction error) : erreur de prédiction médiane. RMSE (root mean square error) : erreur quadratique moyenne. NPDE (normalized prediction distribution error) : erreur de distribution de la prédiction normalisée. VPC (visual predictive check) : contrôle prédictif visuel. * : pour les 2^{ème} et 3^{ème} administrations.

Tableau 2 (suite) – Modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD chez des patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes

Modèles	F	G	H	I	J
Études (année publication)	Mei <i>et al.</i> (27) (2018)	Yang <i>et al.</i> (28) (2020)	Gallais <i>et al.</i> (29) (2020)	Isono <i>et al.</i> (30) (2021)	Mao <i>et al.</i> (31) (2022)
Pays (mono/multicentrique)	Chine (monocentrique)	Chine (monocentrique)	France (monocentrique)	Japon (monocentrique)	Chine (monocentrique)
Nombre d'échantillons	701	852	1179	193	1458
Nombre de Patients (H/F)	98 (53/45)	91 (64/27)	328 (180/133)**	16 (12/4)	77 (49/28)
Schéma posologique	0,9 – 5,4 g/m ²	1 – 3 g/m ²	1 – 8 g/m ²	3,5 g/m ²	2 – 15,8 g
Durée perfusion	1,3 – 8,2h (IV)	/	0,5 – 36h (IV)	4h (IV)	1 – 28,25h (IV)
Plan de prélèvements	A H24, H48, H72 et H96	Après fin de perfusion dosage du MTX jusqu'à [MTX] < 0,2 µmol/L	A H36 ou H48 puis toutes les 24h jusqu'à [MTX] < 0,2 µmol/L	A la fin de la perfusion puis à H24, H48, H72	A H24, H48, H72 jusqu'à [MTX] ≤ 0,2 µmol/L
Test biologique	HPLC	HPLC	HEI, HPLC	FPIA	EMIT
Co-variables	Age, sexe, poids, taille, surface corporelle, dose et concentration du MTX, durée perfusion, créatinine, clairance de la créatinine, ALAT, ASAT, urée, hématoците, hémoglobine, protéines, albumine, co-médications	Age, sexe, taille, poids, surface corporelle, types de pathologies, stade pathologie, hématoците, créatinine, urée, clairance de la créatinine, ALAT, ASAT, albumine, polymorphismes mononucléotidiques (FPGS, GGH, SLC01B1, ABCB1, MTHFR)	Age, sexe, types de pathologies, poids, taille, surface corporelle, IMC, masse corporelle maigre, poids corporelle idéal, clairance de la créatinine, créatinémie, protéines, albumine, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine totale	Sexe, âge, taille, poids, surface corporelle, créatinine, clairance de la créatinine, dose de la créatinine, volume MTX, volume urinaire, volume d'hydratation, co-médications	Age, sexe, taille, poids, surface corporelle, concentration MTX, durée perfusion, hématoците, bilirubine totale, ASAT, ALAT, albumine, protéines, créatinine, clairance de la créatinine, co-médications
Clairance (CL en L/h)	CL : 6,67 x (SCR/68,1) ^{-0,48} x (BSA/1,75) ^{1,17}	CL : 6,03 x (CLcr/115,1) ^{0,414}	CL : 8,3 x (AGE/50) ^{-0,317}	CL : 4,90 x (CLcr/94,5) ^{0,456} x (UV/HV) ^{0,458}	CL : 4,91 x (CLcr/98) ^{0,49} x (ALB/40) ^{0,35} x (0,89 si âge > 60)
Clairance intercompartimentale (Q en L/h)	Q : 0,047	Q : 0,074 x (BSA/1,65) ^{1,43}	Q : 0,15	Q : 0,669	Q : 0,063

Modèles	F	G	H	I	J
Volume de distribution (V en L)	V1 : 24,46 x (AGE/57,16) ^{0,81} V2 : 1,32	V1 : 20,7 V2 : 3,76	V1 : 27,4 V2 : 3,1 x (WT/70) ^{0,453}	V1 : 9,010 V2 : 5,73	V1 : 18,4 V2 : 2,18
IIV CL (%)	40	51,6	23	23,5	20,9
IIV V (%)	V1 : 42,7 V2 : 63	V1 : 48,3 V2 : /	V1 : / V2 : 38	V1 : / V2 : 16,1	V1 : 19,6 V2 : 30,4
IIV Q (%)	25,1	65,6	/	/	40,6
IOV CL (%)	/	15,4	22	/	24,7
Erreur résiduelle	1,38 µmol/L	0,32 µmol/L	34%	25,259% 0,047 µmol/L	40,1%
Evaluation	GOF, Bootstrap, VPC	GOF, Bootstrap, VPC	GOF	GOF, Bootstrap, VPC	GOF, Bootstrap, VPC

V1 : volume de distribution central. V2 : volume de distribution périphérique. IIV : variabilité inter-individuelle. IOV : variabilité inter-occasion. H : hommes. F : femmes. SCR : créatininémie. BSA : surface corporelle. CLcr : clairance de la créatinine. WT : poids. UV : volume urinaire. HV : volume d'hydratation. HEI (homogeneous enzyme immunoassay) : essai immunoenzymatique homogène. HPLC (high performance liquid chromatography) : chromatographie liquide à haute performance. FPIA (fluorescence polarization immunoassay) : test immunologique de polarisation de la fluorescence. Erreur résiduelle proportionnelle en % et erreur additive en valeur relative. GOF : goodness-of-fit. VPC (visual predictive check) : contrôle prédictif visuel.

** : 15 patients non inclus en l'absence de données sur la toxicité.

Tableau 3 – Modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD chez des patients atteints de cancers dont des hémopathies malignes lymphoïdes

Modèles	K	L	M	N	O
Études (année de publication)	Joerger <i>et al.</i> (32) (2011)	Fukuhara <i>et al.</i> (33) (2018)	Kawakatsu <i>et al.</i> (34) (2019)	Arshad <i>et al.</i> (35) (2021)	Ibarra <i>et al.</i> (13) (2022)
Pays (mono/multicentrique)	International (multicentrique)	Japon (multicentrique)	Etats-Unis (multicentrique)	Allemagne (monocentrique)	Etats-Unis (multicentrique)
Nombre d'échantillons	/	348	5116	2182	/
Nombre de Patients (H/F)	131 (85/46)	51 (32/19)	320 dont 135 adultes	229 (146/83)	243 (135/108)
Schéma posologique	0,3 – 12 g/m ²	0,5 – 16,2 g	0,734 – 12,312 g/m ²	0,5 – 2 g/m ²	0,5 – 13,4 g/m ²
Durée perfusion	1 – 24h (IV)	3 – 6h (IV)	3 – 24h (IV)	4 – 24h (IV)	3 – 24h (IV)
Plan de prélèvements	A H0 puis toutes les 24h jusqu'à [MTX] < 0,05 µmol/L	A H6, H12, H24, H48 et H72h après la première perfusion	Avant la perfusion, puis à H24, H48, H72, H96, H120, H144, H168	Mesure systématique à H42 et H48. Échantillon supplémentaire à H24 si perfusion en 4h.	A H24, H48, H72, maximum jusqu'à 400h après le début de la perfusion
Test biologique	HPLC	FPIA, HPLC	FPIA	ELISA	FPIA, TDx
Co-variables	Age, sexe, surface corporelle, créatinine, clairance de la créatinine, albumine, ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, GGT, LDH, les co-médications	Age, sexe, type de pathologies, poids, surface corporelle, créatinine, clairance de la créatinine, dose de MTX	Age, poids, taille, sexe, type de pathologies, doses de MTX, concentrations de MTX, nombre de cycle, créatinine, clairance de la créatinine, ALAT, bilirubine totale	Age, sexe, poids, taille, surface corporelle, créatinine, bilirubine totale, GGT, urée, leucocytes	Sexe, type de pathologies, âge, poids, taille, surface corporelle, dose MTX, créatinine, ASAT, ALAT, bilirubine totale, albumine, co-médications
Clairance (CL en L/h)	CL : 10,8 x (CLcr/95) ^{0,28} x (BSA/1,75) ^{0,15}	CL : 5,57 x (CLcr/80) ^{0,112}	CL : 12,0 x (WT/70) ^{0,75} x (CLcr/137) ^{0,46} x (1,14 si > 7 cycles)	CL : 4,33 x (SCR/0,74) ^{-0,49} x (AGE/58) ^{-0,18} x (BSA/1,73) ^{-0,23} x (1 + SEX x -0,16)	CL = 5,92 x (WT/70) ^{0,75} x (SCRpop/SCR) ^{0,5CR} x (ALB/4) ^{0,1ALB}

Modèles	K	L	M	N	O
Clairance Intercompartmentale (Q en L/H)	Q : 0,35	Q : 0,0778	Q : 0,13 x (WT/70) ^{0,75}	Q1 : 0,37 Q2 : 0,02	Q2 : 0,571 Q3 : 0,0365
Volume de distribution (V en L)	V1 : 34 V2 : 6,3	V1 : 26,9 V2 : 2,27	V1 : 52,1 x (WT/70) x (AGE/15) ^{-0,13} x (ALT/47) ^{-0,06} V2 : 5,64 x (WT/70) x (ALT/47) ^{-0,05} x OST ^{0,63}	V1 : 4,29 V2 : 2,51 V3 : 2,36	V1 : 14,4 V2 : 3,55 V3 : 2,09
IIV CL (%)	33,9	26,4	37,3	29,7	25,4
IIV V (%)	V1 : / V2 : 35,8	V1 : 32,1 V2 : /	V1 : 41,4 V2 : 57,4	V1 : 1,34 V2 : / V3 : /	V1 : 90 V2 : / V3 : /
IIV Q (%)	/	/	/	/	/
IOV CL (%)	13,3	/	23,8	23,1	/
Erreur résiduelle	31,8%	50,7% 0,00334 µmol/L	43,4% 0,004 µg/mL	26% 0,02 µmol/L	75,1%
Evaluation	GOF	GOF	GOF, Bootstrap	GOF, Bootstrap	GOF, VPC, NPDE

V1 : volume de distribution central. V2 : volume de distribution périphérique. IIV : variabilité inter-individuelle. IOV : variabilité inter-occasion. H : hommes. F : femmes. OST = 1 dans l'ostéosarcome et OST = 0 dans les autres pathologies. WT : poids. SCR : créatinémie. CLcr : clairance de la créatinine. FPIA : fluorescence polarization immunoassay. TDx analyseur. HPLC (high performance liquid chromatography) : chromatographie liquide à haute performance. ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay. Erreur résiduelle proportionnelle en % et erreur additive en valeur relative. GOF : goodness-of-fit. VPC (visual predictive check) : contrôle prédictif visuel. NPDE (normalized prediction distribution error) : erreur de distribution de la prédiction normalisée.

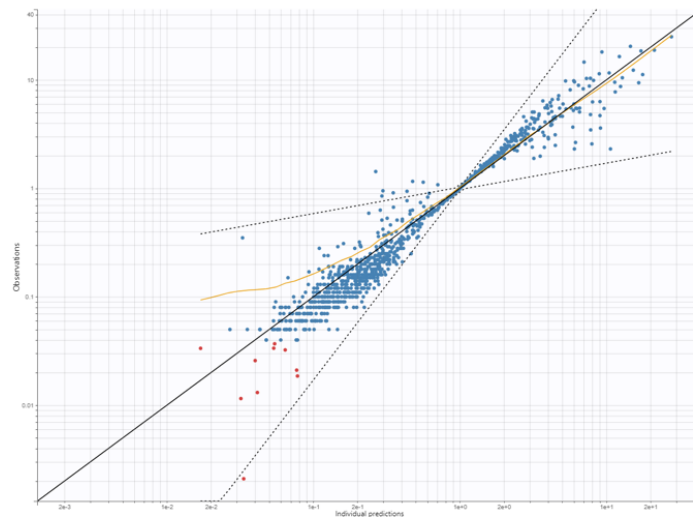
2.3. Évaluation des performances prédictives

2.3.1. Goodness-of-fit (GOF)

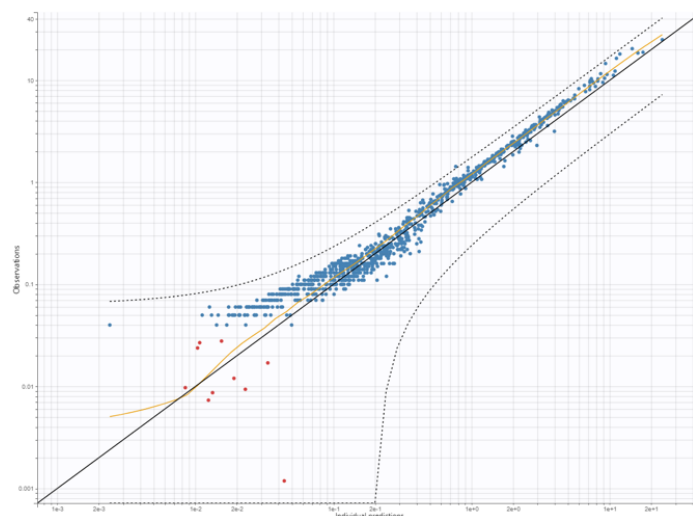
Les GOF correspondent aux valeurs observées comparées aux valeurs prédites, ils permettent une évaluation globale de la capacité du modèle à bien prédire pour chaque individu. Plus un modèle est satisfaisant et plus les valeurs prédites se rapprochent des valeurs observées.

Les GOF plots des modèles A à O sont représentés sur les Figures 2, 3 et 4.

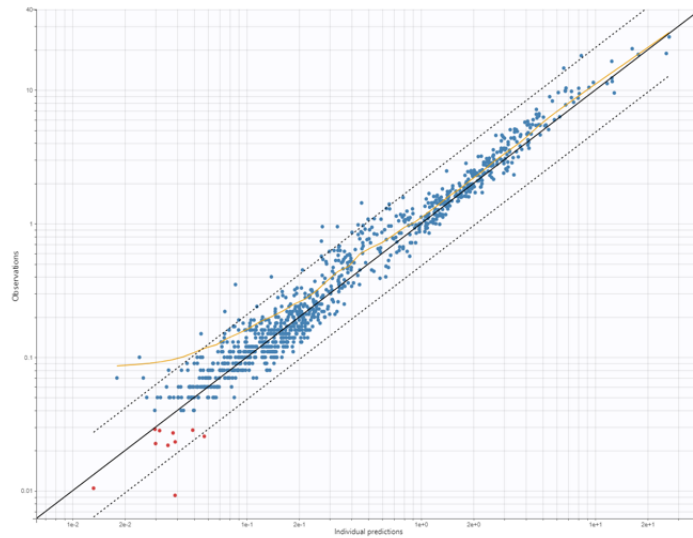
**Modèle
A**
Faltaos et al.



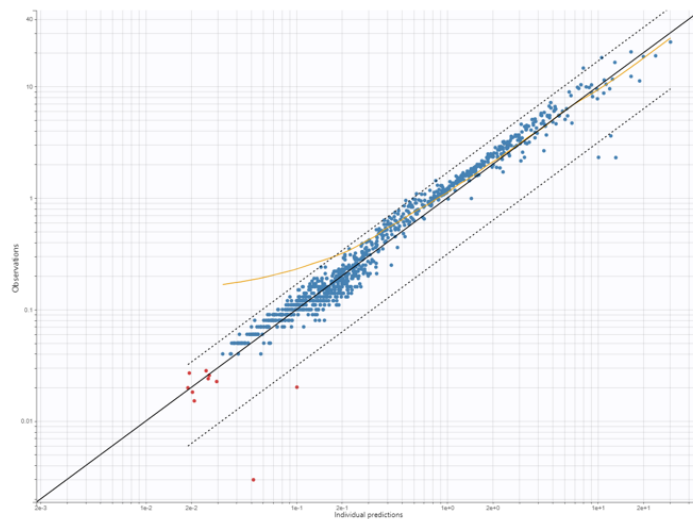
**Modèle
B**
Min et al.



**Modèle
C**
Simon *et al.*



**Modèle
D**
Benz *et al.*



**Modèle
E**
Nader *et al.*

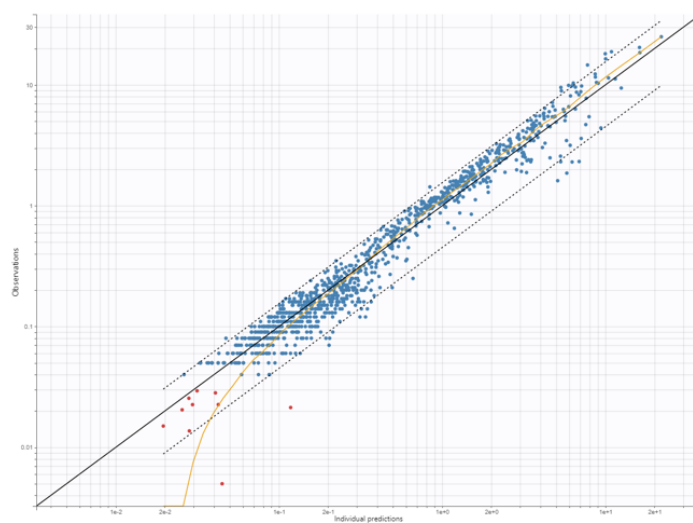
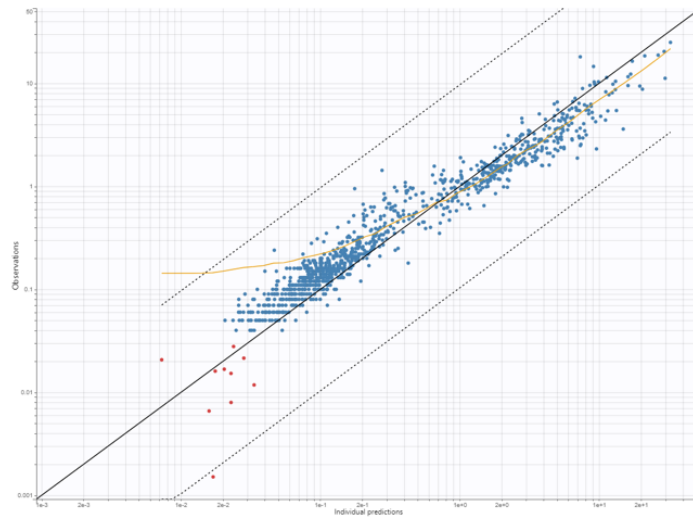
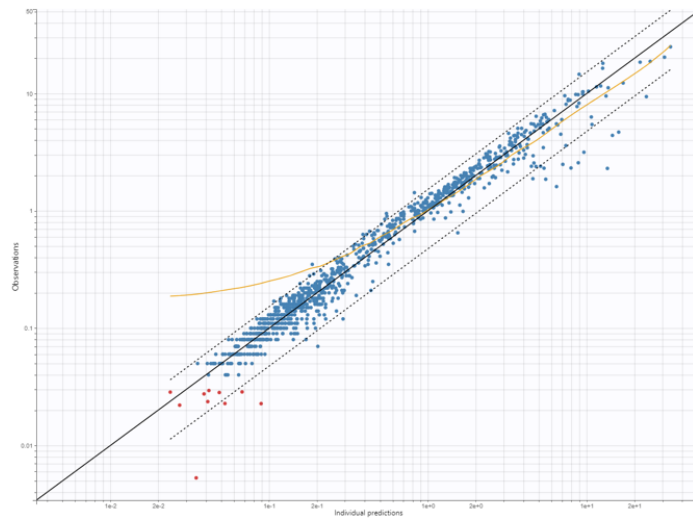


Figure 2 – Goodness-of-fit plots des modèles A à E, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisse)

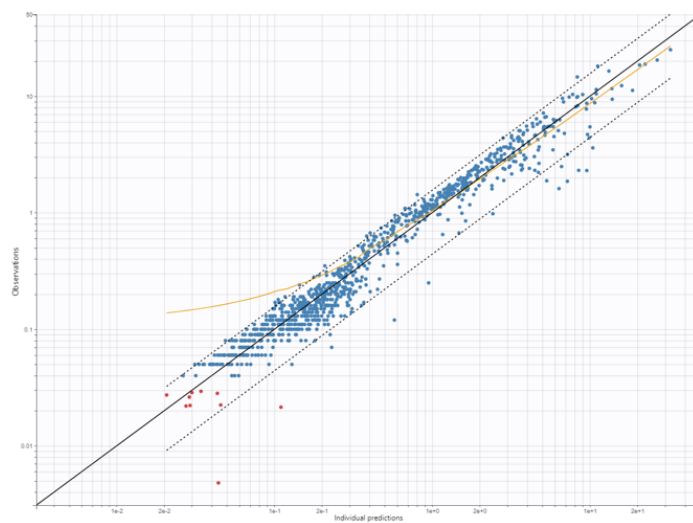
**Modèle
F**
Mei et al.



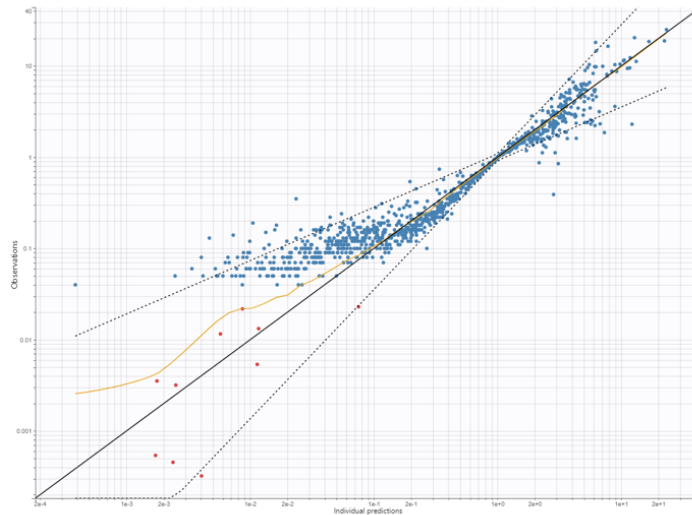
**Modèle
G**
Yang et al.



**Modèle
H**
Gallais et al.



**Modèle
I**
Isono *et al.*



**Modèle
J**
Mao *et al.*

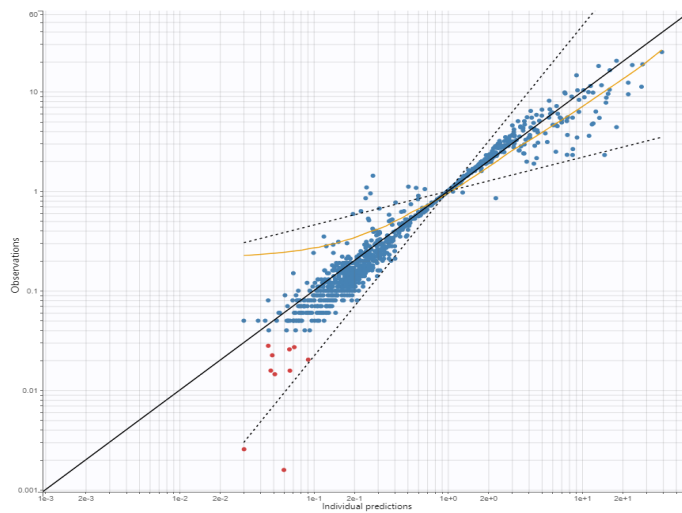
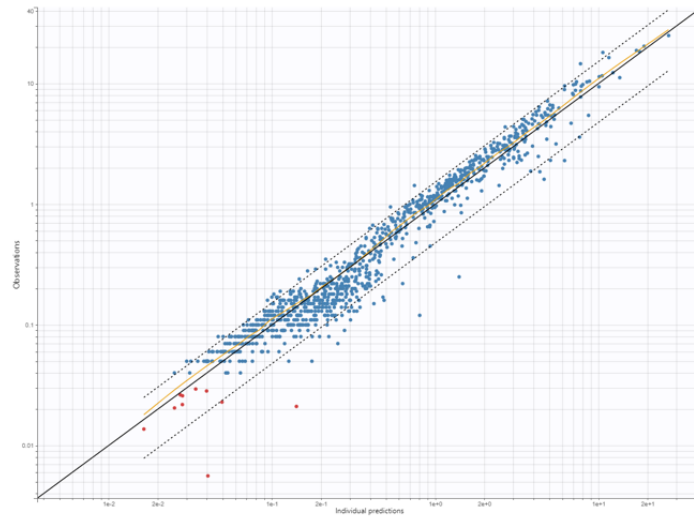
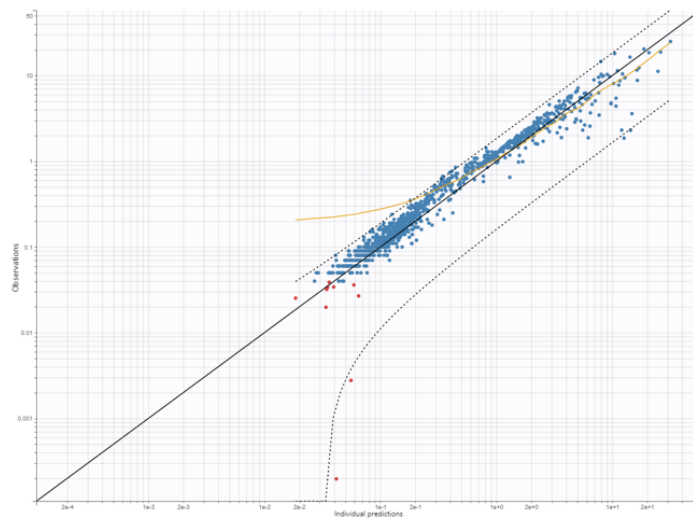


Figure 3 – Goodness-of-fit plots des modèles F à J, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisse)

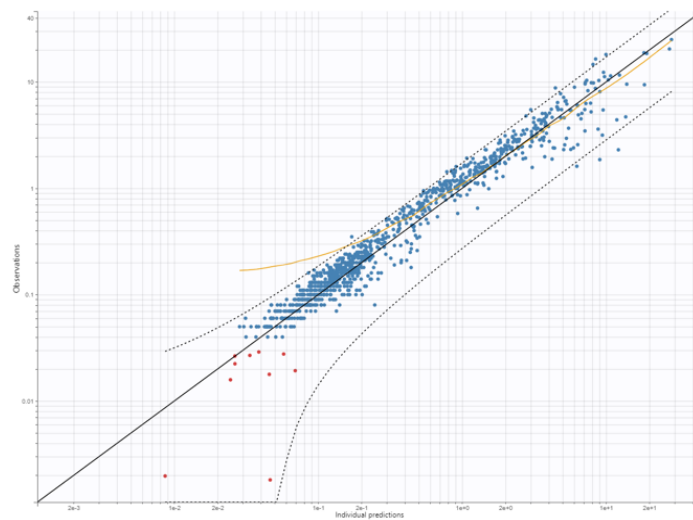
**Modèle
K**
Joerger *et al.*



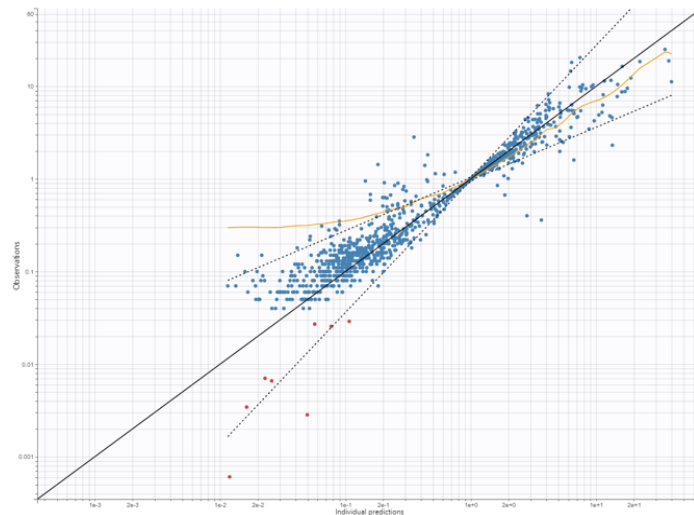
**Modèle
L**
Fukuhara *et al.*



**Modèle
M**
Kawakatsu *et al.*



**Modèle
N**
Arshad et al.



**Modèle
O**
Ibarra et al.

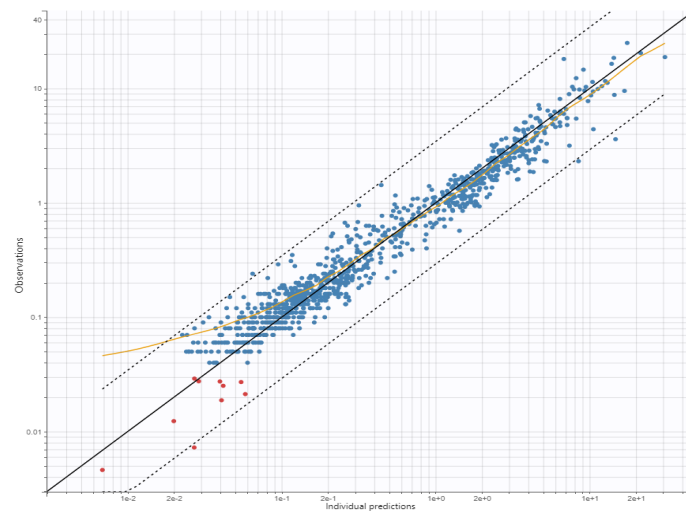


Figure 4 – Goodness-of-fit plots des modèles K à O, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisse)

Les GOF permettent de visualiser les modèles qui semblent le mieux prédire les concentrations.

Tous les modèles présentent une bonne répartition des points le long de la ligne d'identité. Le coefficient de corrélation (R^2) entre les concentrations observées et prédites est acceptable pour tous les modèles car supérieur ou égal à 95% (Tableau 4).

L'erreur correspond à la différence entre les valeurs observées et les valeurs prédites. L'erreur prédictive moyenne (MPE) est faible pour tous les modèles, ce qui démontre l'exactitude de ces modèles à prédire une valeur proche de la valeur observée. Elle n'est pas significativement différente de 0 pour les modèles A, H, I, L et M (test de Student, $p > 0,05$).

L'erreur quadratique moyenne (RMSE) est un marqueur de dispersion des prédicts par rapport aux observés, elle est rattachée à la précision. Plus la RMSE est faible et plus le modèle est précis. A ce compte, le modèle B est le plus précis et le modèle F le moins précis.

Sur la base de ces premiers éléments, tous les modèles analysés sont corrects.

Tableau 4 – Comparaison des prédictions individuelles (IPRED) aux observations pour les modèles A à O et pour le modèle final

Modèle	R² (%)	MPE (µmol/L) [CI]	p-value	RMSE (µmol/L)
A	96.8	- 0.011 [- 0.065, - 0.043]	0.67	0.87
B	98.8	- 0.20 [- 0.23, - 0.17]	< 2.2e-16	0.54
C	97.3	- 0.14 [- 0.18, - 0.10]	5.8e-12	0.66
D	98.5	- 0.084 [- 0.13, - 0.03]	8.0e-4	0.8
E	97.2	- 0.113 [- 0.162, - 0.064]	5.3e-6	0.798
F	96.9	0.33 [0.24, 0.42]	9.5e-14	1.44
G	98.1	0.080 [0.012, 0.150]	0.022	1.12
H	97.4	0.026 [-0.028, 0.080]	0.33	0.87
I	96.5	0.023 [- 0.034, 0.081]	0.43	0.94
J	96.7	0.18 [0.10, 0.28]	1.9e-5	1.41
K	96.8	- 0.08 [- 0.12, - 0.04]	8.6e-6	0.61
L	98.3	0.038 [0.033, 0.109]	0.30	1.15
M	97.6	- 0.023 [- 0.084, 0.039]	0.47	1.00
N	95.0	0.11 [0.012, 0.22]	0.028	1.64
O	97.0	0.12 [0.058, 0.18]	9.7e-5	0.95
Modèle Final	99.0	- 0.084 [- 0.12, - 0.04]	7.0e-5	0.67

R² : coefficient, de corrélation, MPE : erreur prédictive moyenne, CI : intervalle de confiance à 95%, p : Test de Student (valeur seuil 0,05), RMSE : erreur quadratique moyenne.

2.3.2. Erreur résiduelle

L'erreur résiduelle est évaluée par les résidus pondérés aux individus (IWRES) et les erreurs de distribution des prédictions normalisées (NPDE). Les IWRES correspondent à la différence retrouvée entre les observations et les prédictions.

Tandis que les NPDE correspondent à cette même différence mais obtenue avec des erreurs résiduelles simulées normalisées.

L'hypothèse de la distribution normale du NPDE a été validé pour le modèle I (test de Shapiro-Wilk, $p > 0,05$). Une distribution normale permet de s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur de sur ou sous estimations des concentrations.

La moyenne du NPDE est significativement négative pour les modèles E, G, I, J, N et O indiquant une surestimation des concentrations. Les autres modèles, ne semblent pas sur ou sous-estimer les concentrations. La variance du NPDE n'est pas différente de 1 pour le modèle N (test de Fisher, $p > 0,05$) ce qui signifie une bonne dispersion des erreurs. La variabilité est sous-estimée dans les modèles où la variance est < 1 .

Tableau 5 – Moyenne, variance, résultats des tests de normalité de la distribution des NPDE des modèles A à O et du modèle final

Modèle	Moyenne	p-value	Variance	p-value	Normalité (p)
A	0.27	< 2.2e-16	3.24	< 2.2e-16	1.49e-10
B	0.03	0.42	4.87	< 2.2e-16	1.6e-8
C	0.48	< 2.2e-16	0.85	9.0e-3	6.1e-10
D	0.18	8.6e-11	1.76	< 2.2e-16	1.4e-6
E	- 0.064	2.6e-6	2.44	< 2.2e-16	5.3e-11
F	0.25	< 2.2e-16	6.42	< 2.2e-16	2.0e-4
G	- 0.095	< 2.2e-16	6.66	< 2.2e-16	5.1e-7
H	0.49	< 2.2e-16	1.66	6.6e-16	2.8e-13
I	- 0.54	< 2.2e-16	0.77	4.7e-5	0.25
J	- 0.52	< 2.2e-16	3.21	< 2.2e-16	4.9e-6
K	0.43	< 2.2e-16	2.23	< 2.2e-16	1.1e-10
L	0.097	0.002	2.97	< 2.2e-16	< 2.2e-16
M	0.93	< 2.2e-16	2.75	< 2.2e-16	6.1e-15
N	- 0.174	< 2.2e-16	0.98	0.82	< 2.2e-16
O	- 0.06	5.8e-4	2.14	< 2.2e-16	1.2e-3
Modèle final	0.09	0.31	0.98	0.83	1.0e-11

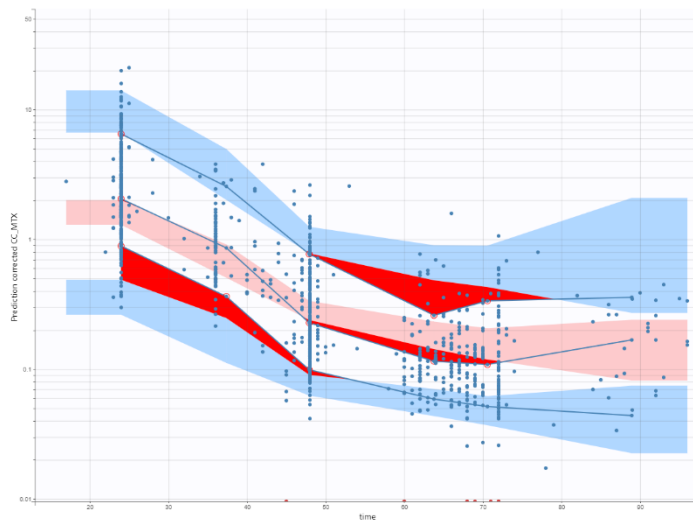
Test de Wilcoxon pour la comparaison de la moyenne du NPDE à 0, test de Fisher pour la comparaison de la variance à 1, test de Shapiro-Wilk pour tester l'hypothèse de la normalité.

Les résidus pondérés aux individus (IWRES) sont souvent représentés sous forme de diagramme de dispersion, comparé au temps ou aux prédictions individuelles, permettant de trouver des anomalies dans le modèle. La Figure 5 (Annexe B) représente les graphiques de distribution des IWRES et des NPDE pour les modèles A à O. La distribution doit être comprise entre deux écart types, et bien distribuée dans le temps.

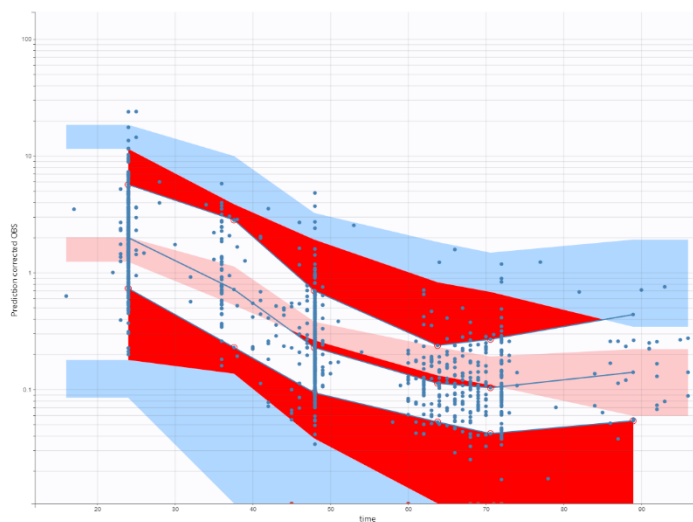
Les VPC contribuent à évaluer graphiquement si un modèle est capable de prédire correctement les données observées à partir de simulations de nouvelles données. Sur le graphique, la concentration est représentée en fonction du temps.

Les points bleus correspondent aux concentrations observées. Les lignes bleues à la médiane, le 5^{ème} et le 95^{ème} percentiles des concentrations observées et les zones bleues correspondent à l'intervalle de prédiction de ces concentrations. La zone rouge claire représente l'intervalle de prédiction de la médiane. Les zones rouges foncées représentent les valeurs aberrantes.

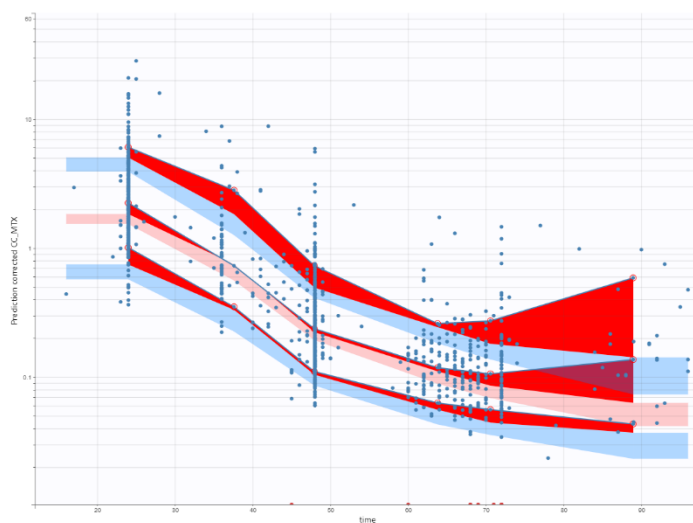
**Modèle
A**
Faltaos et al.



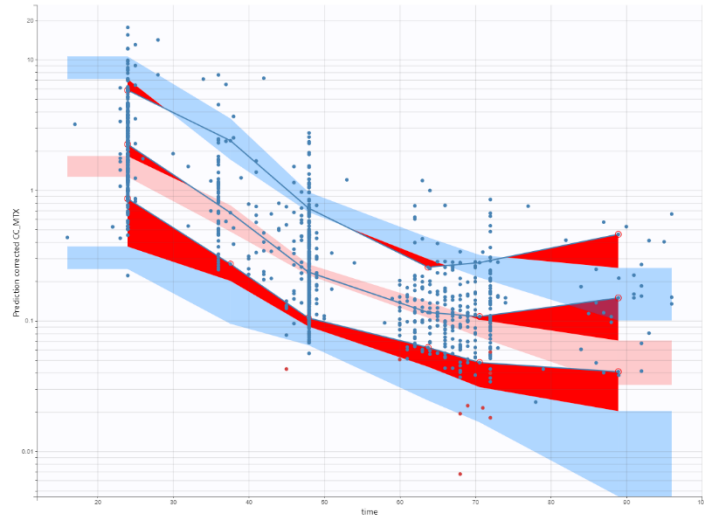
**Modèle
B**
Min et al.



**Modèle
C**
Simon et al.



**Modèle
D**
Benz *et al.*



**Modèle
E**
Nader *et al.*

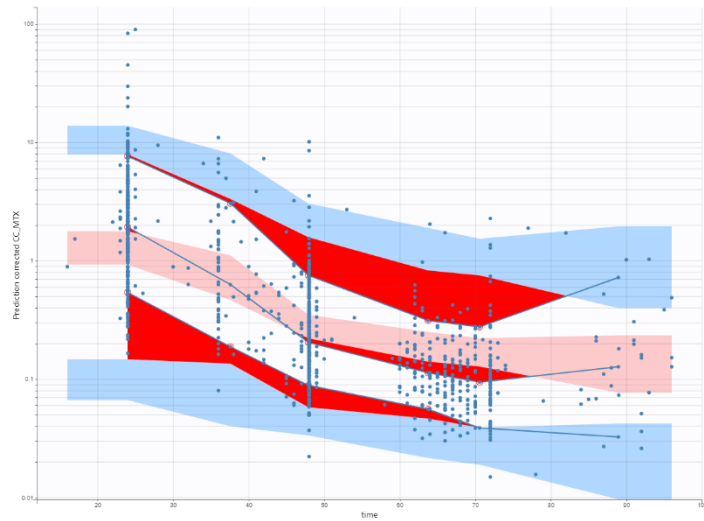
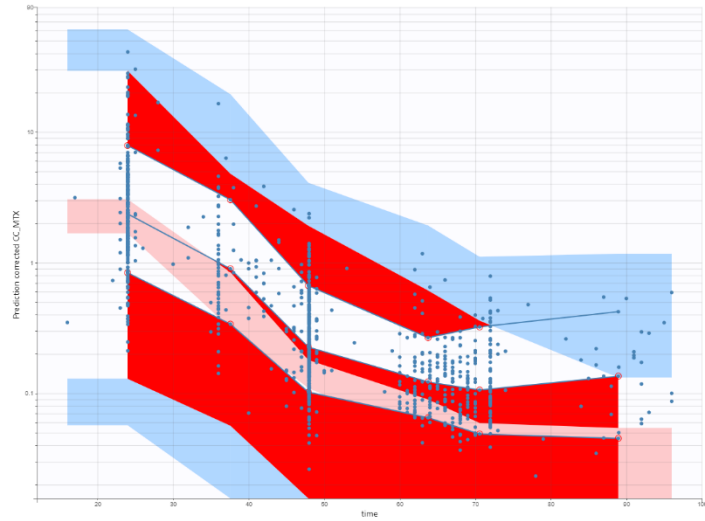
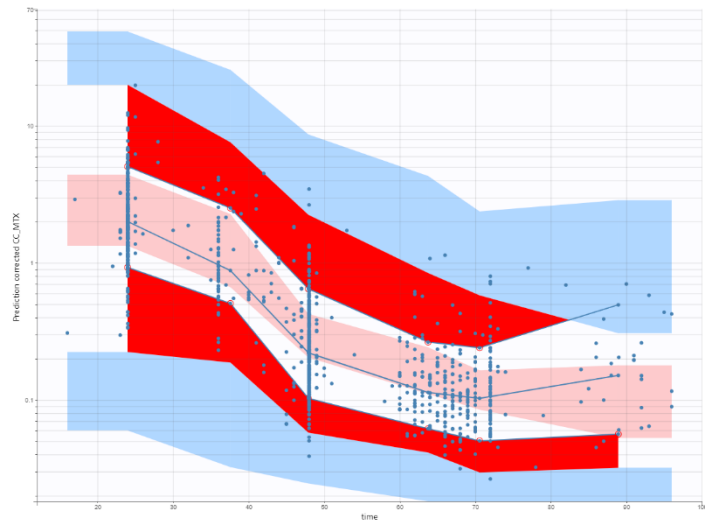


Figure 6 – VPC des modèles A à E. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps

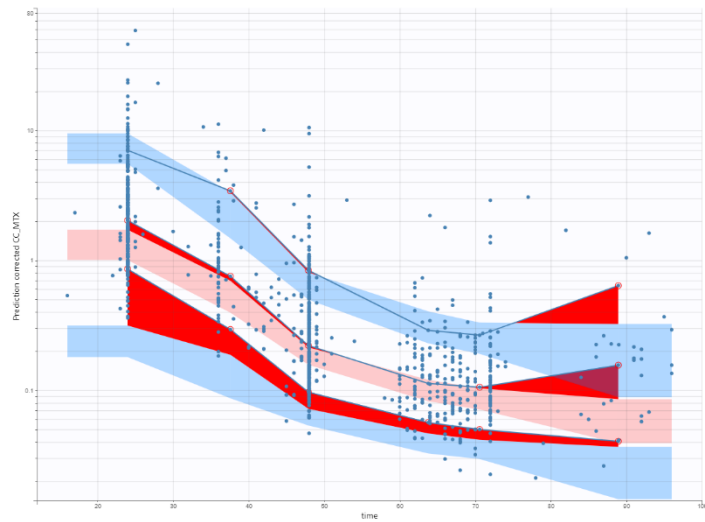
**Modèle
F**
Mei et al.



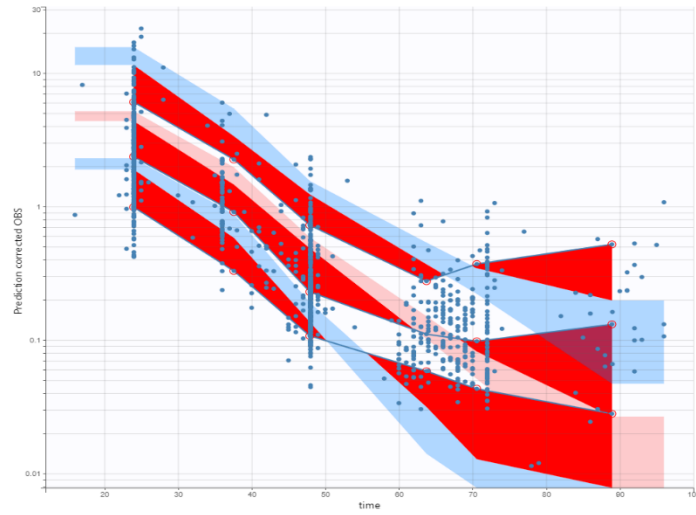
**Modèle
G**
Yang et al.



**Modèle
H**
Gallais et al.



**Modèle
I**
Isono *et al.*



**Modèle
J**
Mao *et al.*

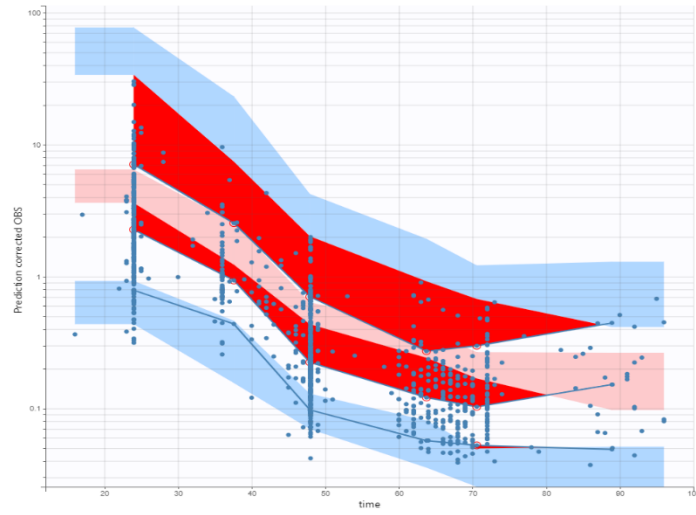
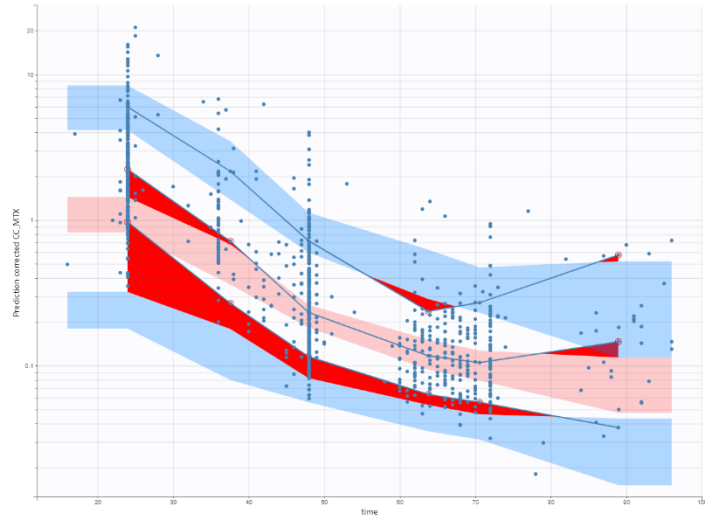
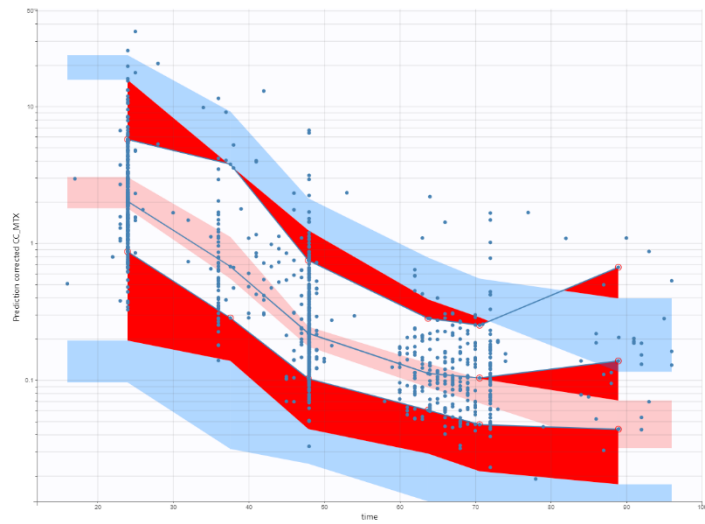


Figure 7 – VPC des modèles F à J. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps

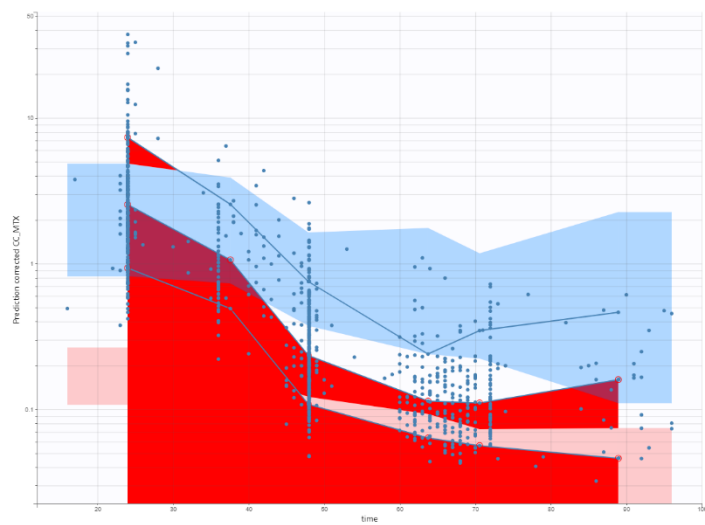
**Modèle
K**
Joerger *et al.*



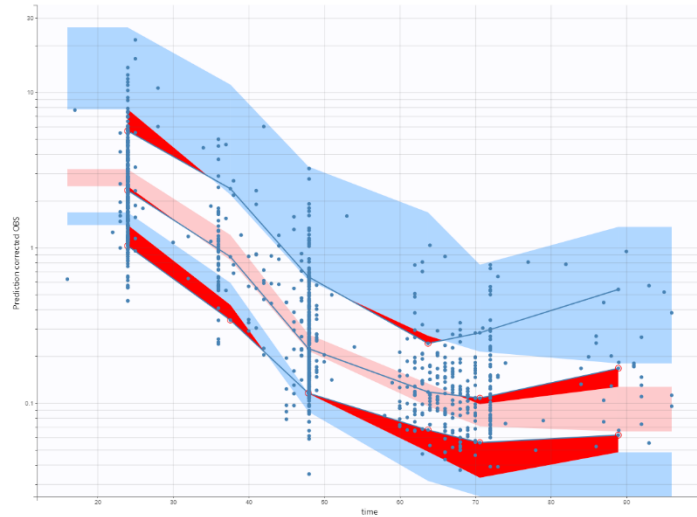
**Modèle
L**
Fukuhara *et al.*



**Modèle
M**
Kawakatsu *et al.*



**Modèle
N**
Arshad *et al.*



**Modèle
O**
Ibarra *et al.*

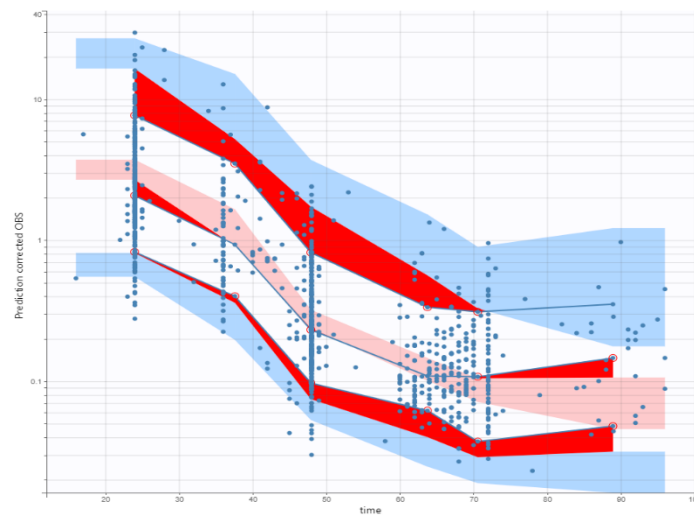


Figure 8 – VPC des modèles K à O. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps

2.4. Validation de notre modèle local

2.4.1. Développement du modèle local

Un modèle pharmacocinétique à 2 compartiments avec élimination linéaire a été identifié comme le meilleur pour décrire au mieux la pharmacocinétique du MTX-HD dans notre population.

Le meilleur modèle d'erreur était un modèle d'erreur exponentiel.

Les paramètres pharmacocinétiques du modèle sont résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques de population du modèle final

	Modèle final	
	Valeur	SE (RSE %)
Effet fixe		
CL (L/h)	11,21	0,71 (6,32)
V1 (L)	52,97	4,37 (8,25)
V2 (L)	8,6	1,05 (12,2)
Q (L/h)	0,25	0,029 (11,6)
Effet des covariables sur la clairance		
CLcr (CKD-EPI) sur CL	0,48	0,026 (5,48)
ALB sur CL	0,71	0,08 (11,3)
Variabilité inter-individuelle		
IIV CL (%)	17	0,0073 (4,43)
IIV V2 (%)	29	0,038 (12,8)
IIV Q (%)	35	0,032 (8,96)
Erreur résiduelle		
Exponentiel	0,27	0,012 (4,30)

CL : clairance. V : volume de distribution. V1 : volume de distribution central.
V2 : volume de distribution périphérique. Q : clairance intercompartimentale.
CLcr : clairance de la créatinine selon la formule CKD-EPI. ALB : albumine
SE : standard error. RSE : relative standard error

Dans notre modèle, parmi l'ensemble des covariables évaluées (Tableau 1), la clairance de la créatinine calculée selon la formule CKD-EPI et l'albumine sont les 2 covariables influençant la clairance du MTX-HD.

2.4.2. Evaluation des performances prédictives

Les courbes des concentrations observées en fonction des prédictions de la population et des prédictions individuelles sont représentées sur la Figure 9.

Nous constatons une bonne répartition des points le long de la ligne d'identité avec des valeurs prédites se rapprochant des valeurs observées.

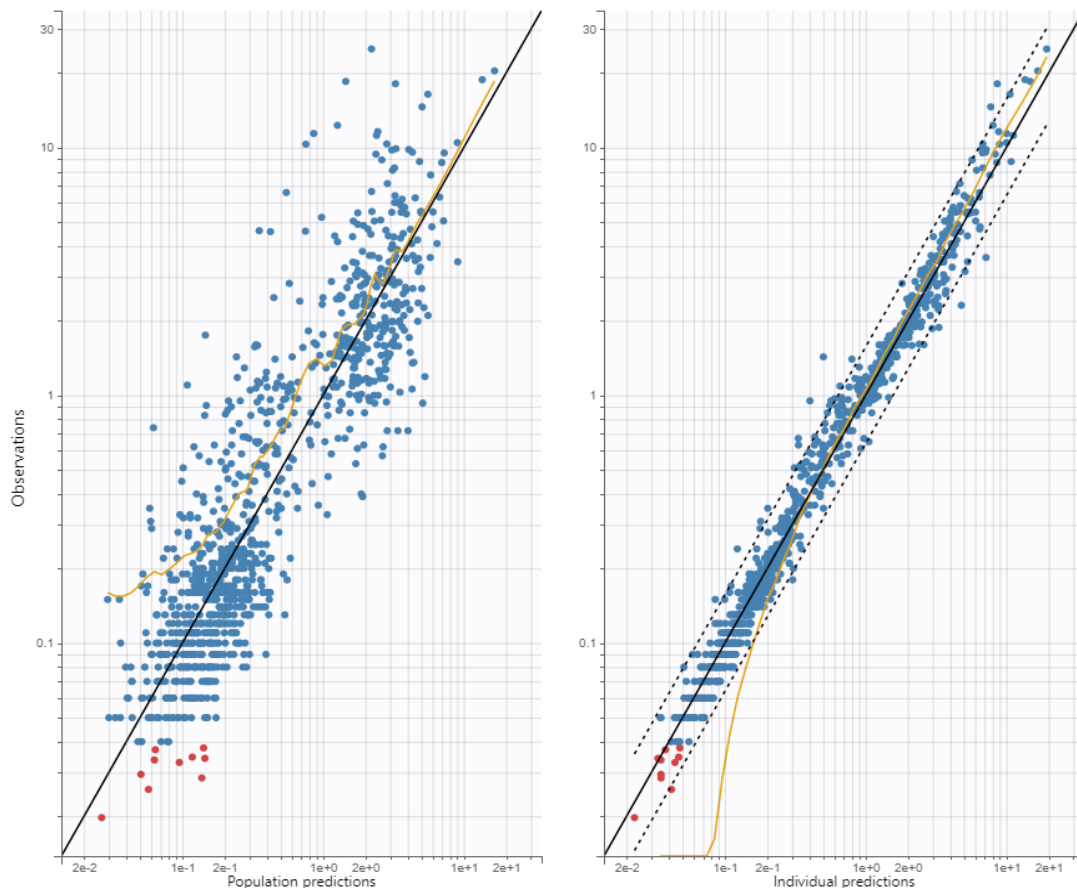


Figure 9 – Courbes des concentrations de MTX-HD observées en fonction des concentrations prédites de la population (courbe de gauche) et des concentrations prédites individuelles (courbe de droite) pour le modèle final

Le coefficient de corrélation (R^2) entre les concentrations observées et prédites pour notre modèle est de 99% avec une erreur prédictive moyenne (MPE) faible de $-0,084 \mu\text{mol/L}$ et une erreur quadratique moyenne (RMSE) à $0,67 \mu\text{mol/L}$. Ces résultats, présentés dans le Tableau 4, témoignent d'une bonne exactitude et précision de notre modèle final.

Les graphiques de distribution des IWRES et des NPDE en fonction du temps et des prédictions individuelles sont présentés sur la Figure 10.

Les graphiques montrent une dispersion correcte sans mise en évidence de biais significatifs.

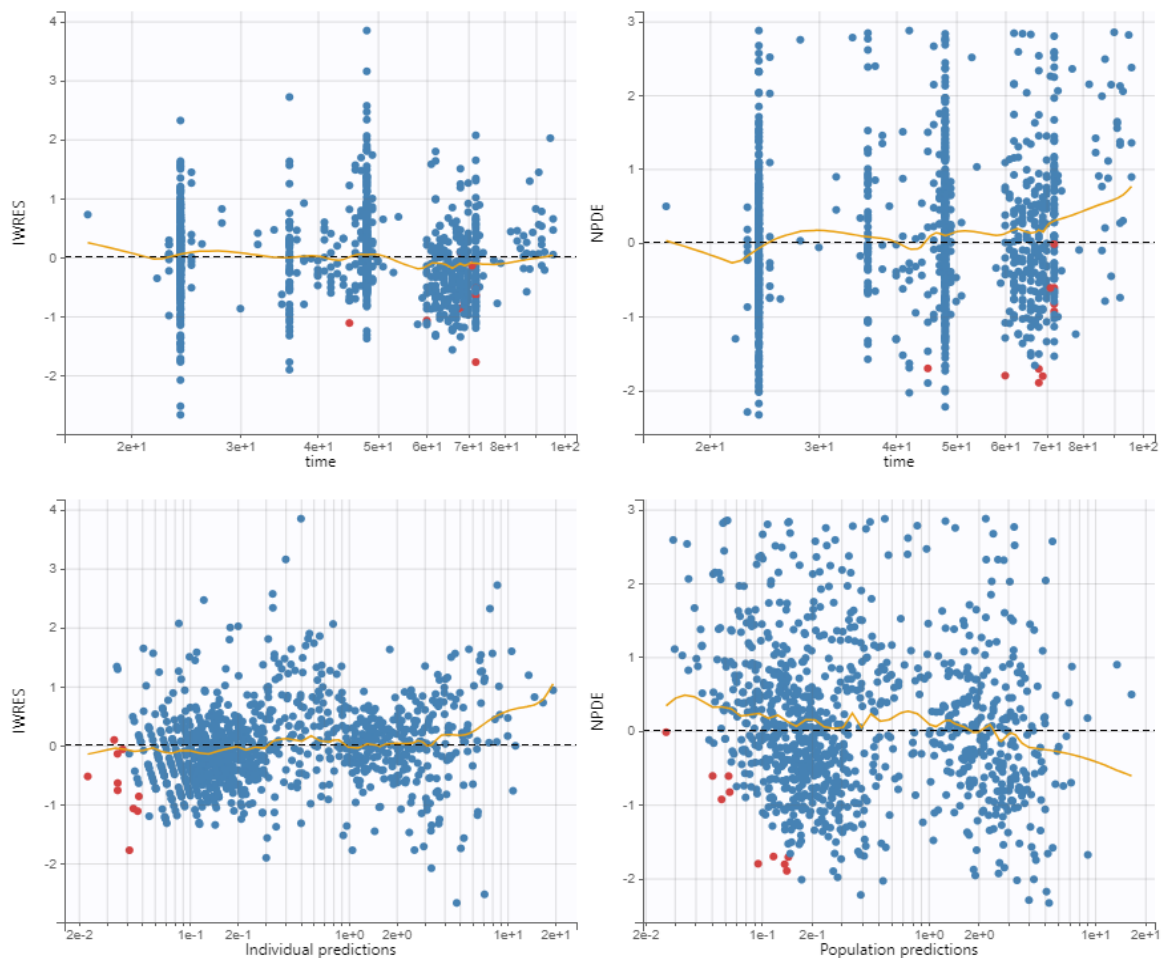


Figure 10 – Évolution des IWRES et des NPDE en fonction du temps et des prédictions individuelles pour le modèle final

D'après les valeurs présentées dans le Tableau 5, la moyenne des valeurs de NPDE est non significativement différente de zéro (test de Student, $p = 0,31$) traduisant une absence de sur ou sous-estimation des concentrations. La variance des valeurs de NPDE est non significativement différente de 1 (test de Fisher, $p = 0,83$) ce qui est le reflet d'une bonne dispersion des valeurs.

La distribution normale des concentrations n'a pas été prouvée par les analyses statistiques (test de Shapiro-Wilk, $p < 0,05$).

Les pcVPC (vérifications prédictives visuelles corrigées de la prédiction), présentées dans la Figure 11, indique que les données simulées par notre modèle sont en accord avec les concentrations mesurées de MTX-HD.

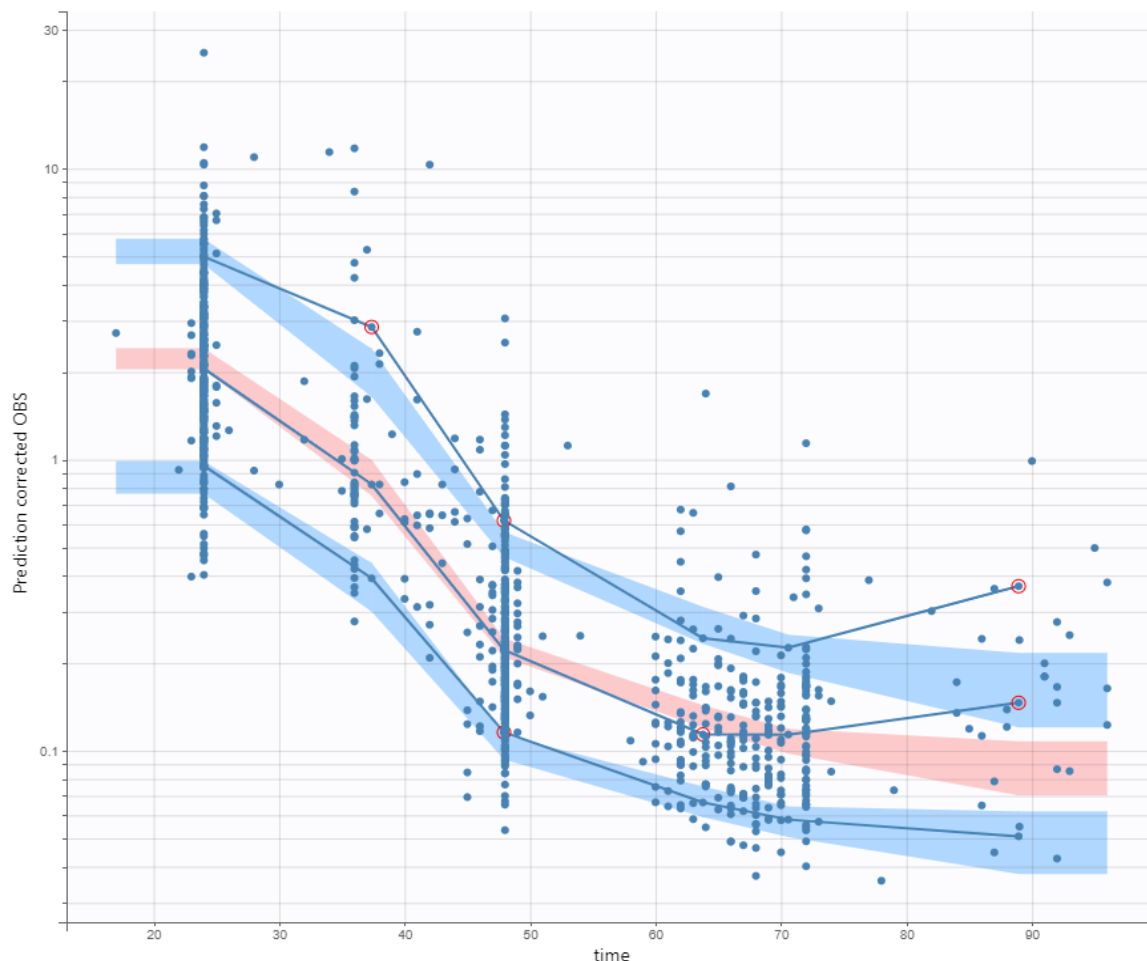


Figure 11 – pcVPC du modèle final. Représentation des concentrations prédites en fonction du temps

Les valeurs de biais et d'imprécision des différents modèles analysés et de notre modèle final sont présentées dans le Tableau 7.

Les biais et les imprécisions sont considérés comme acceptables respectivement lorsque le MDPE(%) était compris entre $\pm 20\%$ et lorsque le MDAPE(%) était $\leq 30\%$.

Tous les modèles, excepté le modèle F, présentent des valeurs de biais et d'imprécision acceptables.

Les valeurs faibles du MDPE et du MDAPE confirme la grande précision de prédiction du modèle final.

Tableau 7 – Résultats des mesures basées sur la prédiction

Modèles	MDPE	MDAPE	F20	F30
A	8.1	19.1	51.2	64.5
B	- 16.8	18.4	57.9	76.4
C	- 6.2	16.7	58	77
D	- 11.7	16.5	67.9	86.7
E	- 5.4	19.1	54.1	78.3
F	- 16.4	30.5	31.8	48.9
G	- 6.2	13.8	69.9	85.9
H	- 6.7	17.7	55.8	77.3
I	0.23	26.4	41.2	54.7
J	9.3	18.3	51.8	63.2
K	- 4.5	19.4	51	73
L	- 14.9	18.2	57.6	80.2
M	- 12,2	18,6	53,9	77,3
N	- 4.9	18.0	52.6	65.0
O	1.13	19.7	50.6	68.1
Modèle Final	1.24	10.72	76.2	89.1

MDPE : erreur de prédiction médiane. MDAPE : erreur de prédiction absolue médiane. F20 : pourcentages d'erreur de prédiction entre +/- 20%. F30 : pourcentage d'erreur de prédiction entre +/- 30%

3. Discussion

Afin de proposer un modèle pharmacocinétique de population (popPK) du MTX-HD utilisable en pratique clinique, il était important d'évaluer les modèles déjà existants et publiés dans la littérature à partir d'une population cible. Pour réaliser l'évaluation externe de ces modèles, nous avons recueilli les données de 92 patients adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes traités au CHU de Montpellier par MTX-HD entre février 2020 et décembre 2022. Nous avons ainsi pu évaluer les performances prédictives de ces modèles pour notre population et construire et valider un modèle local. A notre connaissance, il s'agit de la deuxième analyse complète de l'évaluation des modèles popPK publiés. Des mesures basées sur la prédiction et des diagnostics basés sur la simulation ont été appliqués pour évaluer l'exactitude et la précision des modèles popPK. Cependant, dans le même contexte, deux fois plus de modèle ont été analysés comparativement à Mao *et al.* (32) et nos résultats vont à l'encontre de leur conclusion.

En reprenant l'ensemble des analyses réalisées pour l'évaluation des performances prédictives, tous les modèles publiés sont satisfaisants et utilisables pour estimer les concentrations de notre population. Les valeurs prédites se rapprochent des valeurs observées avec un coefficient de corrélation (R^2) pour tous les modèles supérieurs à 95%. Les MPE et RMSE sont faibles, témoignant d'une bonne précision des modèles. Les graphiques de distribution des IWRES et des NPDE en fonction du temps et des prédictions individuelles montrent une dispersion correcte sans mise en évidence de biais significatifs. L'analyse des VPC (Figures 6, 7 et 8) montre que les modèles A (Faltaos *et al.*), C (Simon *et al.*), D (Benz *et al.*), H (Gallais *et al.*), K (Joerger *et al.*), N (Arshad *et al.*) et O (Ibarra *et al.*) sont les meilleurs pour estimer les concentrations avec le moins de valeurs aberrantes. Les modèles B (Min *et al.*), F (Mei *et al.*), I (Isono *et al.*) et M (Kawakatsu *et al.*) présentent de nombreuses valeurs aberrantes sur toutes les gammes de concentration. Les autres modèles (E, G, J et L) sont intermédiaires avec des valeurs aberrantes en quantité limitée et/ou ne touchant pas toutes les gammes de concentration.

Ainsi, il apparait que les modèles C, D et H représentent les meilleurs modèles avec un coefficient de corrélation (R^2) > à 97%, une RMSE faible et des résultats satisfaisant pour toute la gamme de concentration dans le temps sur les VPC.

A l'inverse, les modèles F, I et J (Mao *et al.*) semblent être les moins adaptés.

Nos résultats sont discordants avec l'étude de Mao *et al.* qui a été la première étude à s'intéresser à la capacité prédictive des modèles popPK publiés du MTX-HD. Dans cette étude, huit modèles ont été analysés et tous étaient considérés comme insuffisants pour une utilisation inter-centre. Parmi ces modèles, nous avons en commun les modèles de A à H. Cette discordance peut s'expliquer par des facteurs liés aux centres qui entraînent une variabilité entre les études et peuvent influencer la prévisibilité du modèle. Parmi ces facteurs liés aux centres, nous retrouvons la conception de l'étude, les différences entre les ethnies, les pathologies, les méthodes de dosage et les stratégies de modélisation (32).

Les modèles de popPK les plus performants pour notre population sont issus d'étude française monocentrique : Simon *et al.* (modèle C), Benz *et al.* (modèle D) et Gallais *et al.* (modèle H). Les données démographiques de leur population sont relativement similaires à notre cohorte : une médiane d'âge entre 60-70 ans avec une petite majorité d'hommes et une surface corporelle médiane de 1,8 m². Les pathologies traitées sont semblables avec principalement des leucémies aiguës lymphoïdes et des lymphomes non Hodgkinien. Par conséquent, les schémas posologiques du MTX (dose, durée de perfusion) ainsi que les plans de prélèvement sont relativement similaires. Notre effectif de patients est proche de celui de l'étude de Benz *et al.* (81 patients) mais avec un nombre d'échantillons bien plus importants (1035 dans notre cohorte versus 363). Notre nombre d'échantillons se rapproche de l'étude de Gallais *et al.* (1179) qui avait un effectif bien plus élevé de patients que nous (313 patients).

Parmi l'ensemble des études monocentriques concernant les patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes (modèle A à J), notre cohorte concerne un grand nombre de patients (similaire à Yang *et al.* et Mei *et al.*) mais avec un nombre d'échantillons supérieurs. Seules les études de Mao *et al.* et Gallais *et al.* ont un nombre d'échantillons plus importants.

Notre cohorte possède la clairance de la créatinine la plus faible par rapport à toutes les autres études (88 mL/min versus une médiane de 100 mL/min dans les autres études). Nous l'avons calculé selon la formule CKD-EPI alors que, dans la plupart des études, la clairance est calculée selon la formule de Cockcroft & Gault.

Les modèles les moins performants dans notre évaluation externe concernent les populations asiatiques : Mei *et al.* (modèle F), Isono *et al.* (modèle I) et Mao *et al.* (modèle J). Leurs patients sont plus jeunes (médiane de 69 ans dans notre cohorte versus moyenne de 52 ans et 54,6 ans respectivement pour Mei *et al.* et Mao *et al.*) avec une surface corporelle plus faible (médiane de 1,8 m² dans notre étude versus 1,6 m²). De plus, ces études portent uniquement sur des patients atteints de lymphomes cérébraux primitifs alors que cette population représente seulement 13% des patients de notre cohorte.

Il semble apparaitre une différence entre les modèles pharmacocinétiques développés à partir d'une population européenne par rapport à une population asiatique. Une explication possible concerne les différences entre ces populations dans le polymorphisme des gènes codant pour des transporteurs ou des enzymes intervenant dans le processus pharmacocinétique du MTX. Cette hypothèse a été analysée dans les études de Simon *et al.* (modèle C), Lui *et al.* (37), Yang *et al.* (modèle G). Cependant, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour détecter une association significative entre les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ciblés et les propriétés pharmacocinétiques du MTX, et les différentes fréquences des SNP dues aux différences ethniques.

Notre étude s'est également intéressée à l'évaluation des modèles pharmacocinétiques de population de patients atteints de cancers solides et d'hémopathies malignes (modèles combinés). Les modèles K à O ont des performances prédictives satisfaisantes. L'intérêt d'analyser ces modèles étaient d'avoir un effectif et un nombre d'échantillons plus important. De plus, la plupart de ces études (Joerger *et al.*, Fukuhara *et al.* et Ibarra *et al.*) sont multicentriques.

Le fait que leurs performances prédictives soient satisfaisantes peut s'expliquer par le nombre majoritaire de patients atteints d'hémopathies lymphoïdes présents dans leurs études par rapport aux cancers solides. Leur population se rapprochant de notre cohorte en termes de données démographiques, pathologiques et biologiques.

Dans notre modèle final, la clairance de la créatinine calculée selon la formule CKD-EPI et l'albuminémie sont les deux covariables qui influencent la clairance du MTX-HD.

D'après les études publiées, la clairance de la créatinine est la covariable la plus fréquemment identifiée : Simon *et al.* (modèle C), Benz *et al.* (modèle D), Yang *et al.* (modèle G), Isono *et al.* (modèle I), Mao *et al.* (modèle J), Joerger *et al.* (modèle K), Fukuhara *et al.* (modèle L), Kawakatsu *et al.* (modèle M). Ceci est cohérent avec les caractéristiques pharmacocinétiques du MTX. La formule CKD-EPI était utilisée uniquement dans l'étude de Yang *et al.*, les autres études publiées utilisaient la formule de Cockcroft & Gault.

L'albuminémie est une covariable testée dans la plupart des modèles : Faltaos *et al.* (modèle A), Min *et al.* (modèle B), Simon *et al.* (modèle C), Benz *et al.* (modèle D), Mei *et al.* (modèle F), Yang *et al.* (modèle G), Gallais *et al.* (modèle H), Mao *et al.* (modèle J), Joerger *et al.* (modèle K) et Ibarra *et al.* (modèle O).

Elle a été identifiée comme covariable de la clairance du MTX uniquement dans les études de Mao *et al.* (modèle J) et Ibarra *et al.* (modèle O).

L'hypoalbuminémie serait associée à une augmentation significative du temps de clairance du MTX (9). Par conséquent, la réduction de l'albumine est un facteur de risque de retard dans l'élimination du MTX-HD (38).

Les autres covariables qui influencent de manière significative la clairance du MTX-HD dans les études étaient :

- La créatininémie : Faltaos *et al.* (modèle A), Min *et al.* (modèle B), Mei *et al.* (modèle F), Arshad *et al.* (modèle N) et Ibarra *et al.* (modèle O) ;
- L'âge : Faltaos *et al.* (modèle A), Gallais *et al.* (modèle H), Mao *et al.* (modèle J) et Arshad *et al.* (modèle N). Chez les patients âgés, il existe des altérations des fonctions métaboliques et notamment l'excrétion rénale qui est réduite chez environ deux tiers des patients âgés, ce qui peut potentiellement entraîner une élimination retardée du MTX (39) ;
- Le sexe : Arshad *et al.* (modèle N) ;
- La surface corporelle : Mei *et al.* (modèle F), Joerger *et al.* (modèle K), Arshad *et al.* (modèle N) ;
- Le poids : Kawakatsu *et al.* (modèle M), Ibarra *et al.* (modèle O) ;

- L'hématocrite : Nader *et al.* (modèle E).

Le rôle des co-médications a également été évalué comme covariable dans plusieurs études. Seul le modèle de Benz *et al.* (modèle D) retrouve un effet significatif sur la clairance du MTX-HD de la co-administration de médicament avec un score DIS (drug interaction score) ≥ 2 . La co-administration des β -lactamines et des inhibiteurs de la pompe à protons, a été rapportée comme un facteur important qui influence l'élimination du MTX (2) et peut inhiber l'excrétion du MTX.

A partir des données de la cohorte des 92 patients recueillies au CHU de Montpellier, nous avons développé un modèle permettant de prédire les concentrations plasmatiques de MTX-HD de façon fiable dans notre population et ce jusqu'à 96 heures après le début de la perfusion. Nous avons retrouvé que les concentrations de MTX-HD sont mieux prédites à l'aide d'un modèle à deux compartiments. Nos résultats montrent que la clairance de la créatinine selon la formule CKD-EPI et l'albuminémie sont des covariables significativement liées à la clairance du MTX-HD. L'évaluation des performances prédictives du modèle final est très satisfaisante avec des valeurs prédites se rapprochant des valeurs observées sans mise en évidence de biais significatifs. Notre modèle présente une très bonne exactitude et précision et il surpasse les autres modèles analysés. La distribution normale des concentrations n'a pas été confirmée par le test de Shapiro-Wilk. Ce test est très sensible et peu conclure à tort à un écart surtout si l'échantillon est grand, ce qui est notre cas. Nous n'avons pas retrouvé d'influence des co-médications sur la clairance bien que nous nous soyons employés à combiner les médicaments en suivant la méthodologie établie par Benz *et al.*

Les limites de notre étude sont le recueil rétrospectif des données ainsi que le manque d'informations concernant l'hydratation et le pH urinaire qui auraient pu avoir un impact sur la clairance du MTX. De plus, les concentrations de MTX ont été mesurées à l'aide de plusieurs méthodes analytiques d'une étude à l'autre ce qui peut induire une incertitude dans les résultats de l'évaluation externe. Aucune information sur les métabolites du MTX et les polymorphismes d'intérêt ne sont disponibles dans cette étude.

Conclusion et perspectives

Les modèles pharmacocinétiques dits classiques ne quantifient pas la variabilité inter et intra-individuelle du patient d'où l'intérêt de développer des modèles pharmacocinétiques de population qui permettent de prédire, pour un individu donné, la concentration du médicament à partir de ses propres caractéristiques.

Ces dernières années, plusieurs modèles pharmacocinétiques de population du méthotrexate haute dose ont été élaborés pour guider l'individualisation du régime posologique. Afin de savoir si ces modèles sont suffisamment fiables pour une utilisation inter-centres, nous avons procédé à l'évaluation externe des modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD décrits dans la littérature afin de définir le ou les modèles les plus adaptés à notre population.

Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique composée d'une cohorte de 92 patients adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes dont le dosage du méthotrexate dans le plasma a été effectué au laboratoire de pharmacologie du CHU de Montpellier entre février 2020 et décembre 2022.

La revue de la littérature a permis de sélectionner 15 modèles de pharmacocinétique de population du méthotrexate haute dose : 10 modèles concernent uniquement des patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes et 5 modèles prennent en compte des patients atteints d'hémopathies malignes et de cancers solides. Tous les modèles sélectionnés étaient satisfaisants avec des performances prédictives et d'exactitude de concentrations acceptables.

Nous avons également développé un modèle local (modèle final) bi-compartimental permettant de prédire les concentrations plasmatiques de MTX-HD dans notre cohorte. Nos résultats montrent que la clairance de la créatinine selon la formule CKD-EPI et l'albuminémie sont des covariables significativement liées à la clairance du MTX-HD. L'évaluation des performances prédictives de notre modèle local est excellente avec des valeurs prédites se rapprochant des valeurs observées sans biais significatifs. Notre modèle présente une exactitude et une précision qui surpasse les autres modèles analysés.

Plusieurs perspectives d'approfondissement concernant ce travail sont à envisager.

Il serait intéressant de réestimer les effets fixes et aléatoires des modèles pharmacocinétiques publiés à partir de nos données locales et d'en déterminer l'impact sur les capacités prédictives des modèles concernés. Cette approche s'appelle la recalibration des modèles. Cela permet de mettre en évidence la méthodologie de réutilisation de modèles existants. Cela pourrait se faire par une approche hybride popPK et/ou apprentissage supervisée.

L'analyse de l'aire sous la courbe (AUC) du méthotrexate haute dose pourrait constituer une approche permettant d'estimer une cible thérapeutique et toxique en fonction de critères cliniques tels que la survie à 5 ans, la survie sans rechute, la survie globale, les effets indésirables. Pour cela, il est possible de compléter la base de données en ajoutant les événements cliniques associés. En effet, deux études rétrospectives (40,41) ont montré que l'AUC du MTX-HD était un facteur prédictif significatif de la réponse dans le traitement dans lymphomes cérébraux primitifs. Une valeur élevée de l'AUC (entre 1000 - 1100 $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{h}$) était associée à une meilleure survie sans événement et une meilleure survie globale.

Les possibilités en pharmacocinétique de population sont larges. Ces approches constituent des outils pertinents et rationalisés, par rapport à une approche empirique, dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes. Le but est de pouvoir utiliser en routine un modèle performant permettant une adaptation posologique en prenant en compte les facteurs individuels du patient afin de proposer une médecine personnalisée. Leur utilisation reste cependant encore à définir et à installer dans la pratique courante.

Bibliographie

1. Méthotrexate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methotrexate-2347.html>
2. Information de sécurité - Méthotrexate haute dose (MTX-HD): l' [Internet]. ANSM. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/methotrexate-haute-dose-mtx-hd-lansm-rappelle-les-mesures-generales-de-prevention-du-risque-de-nephrotoxicite>
3. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, Clendeninn NJ, Chabner BA. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med.* 3 nov 1983;309(18):1094-104.
4. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 15 sept 2010;116(18):4283-90.
5. Goldschmidt N, Horowitz NA, Heffes V, Darawshy F, Mashiach T, Shaulov A, et al. Addition of high-dose methotrexate to standard treatment for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma contributes to improved freedom from progression and survival but does not prevent central nervous system relapse. *Leuk Lymphoma.* août 2019;60(8):1890-8.
6. Plotkin SR, Batchelor TT. Primary nervous-system lymphoma. *Lancet Oncol.* juin 2001;2(6):354-65.
7. Patte C, Michon J, Frappaz D, Leverger G, Rubie H, Soussain C, et al. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Baillieres Clin Haematol.* juin 1994;7(2):339-48.
8. Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia.* mars 2018;32(3):626-32.
9. Reiss SN, Buie LW, Adel N, Goldman DA, Devlin SM, Douer D. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol.* déc 2016;95(12):2009-15.
10. Wolfrom C, Hepp R, Hartmann R, Breithaupt H, Henze G. Pharmacokinetic study of methotrexate, folinic acid and their serum metabolites in children treated with high-dose methotrexate and leucovorin rescue. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(4):377-83.

11. Klapkova E, Kukacka J, Kotaska K, Suchanska I, Urinovska R, Prusa R. The influence of 7-OH methotrexate metabolite on clinical relevance of methotrexate determination. *Clin Lab*. 2011;57(7-8):599-606.
12. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, Dodge R, Look AT, Bowman WP, et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med*. 20 févr 1986;314(8):471-7.
13. Ibarra M, Combs R, Taylor ZL, Ramsey LB, Mikkelsen T, Buddington RK, et al. Insights from a pharmacometric analysis of HDMTX in adults with cancer: Clinically relevant covariates for application in precision dosing. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2023;89(2):660-71.
14. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*. déc 2016;21(12):1471-82.
15. Galpin AJ, Evans WE. Therapeutic drug monitoring in cancer management. *Clin Chem*. nov 1993;39(11 Pt 2):2419-30.
16. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 19 févr 1998;338(8):499-505.
17. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol*. sept 2009;146(5):489-503.
18. Treviño LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei D, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5972-8.
19. Ette EI, Williams PJ, Kim YH, Lane JR, Liu MJ, Capparelli EV. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol*. juin 2003;43(6):610-23.
20. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother*. oct 2004;38(10):1702-6.
21. Benz-de Bretagne I, Zahr N, Le Gouge A, Hulot JS, Houillier C, Hoang-Xuan K, et al. Urinary coproporphyrin I/(I + III) ratio as a surrogate for MRP2 or other transporter activities involved in methotrexate clearance. *Br J Clin Pharmacol*. août 2014;78(2):329-42.
22. Nguyen THT, Mouksassi MS, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. févr 2017;6(2):87-109.

23. Chan Kwong A, O'Jeanson A, Khier S. Model-Informed Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem in Critically Ill Patients: Improvement of the Predictive Ability of Literature Models with the PRIOR Approach. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* mai 2021;46(3):415-26.
24. Faltaos DW, Hulot JS, Urien S, Morel V, Kaloshi G, Fernandez C, et al. Population pharmacokinetic study of methotrexate in patients with lymphoid malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol.* nov 2006;58(5):626-33.
25. Min Y, Qiang F, Peng L, Zhu Z. High dose methotrexate population pharmacokinetics and Bayesian estimation in patients with lymphoid malignancy. *Biopharm Drug Dispos.* nov 2009;30(8):437-47.
26. Simon N, Marsot A, Villard E, Choquet S, Khe HX, Zahr N, et al. Impact of ABCC2 polymorphisms on high-dose methotrexate pharmacokinetics in patients with lymphoid malignancy. *Pharmacogenomics J.* déc 2013;13(6):507-13.
27. Nader A, Zahran N, Alshammaa A, Altaweel H, Kassem N, Wilby KJ. Population Pharmacokinetics of Intravenous Methotrexate in Patients with Hematological Malignancies: Utilization of Routine Clinical Monitoring Parameters. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* avr 2017;42(2):221-8.
28. Mei S, Li X, Jiang X, Yu K, Lin S, Zhao Z. Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Pharm Sci.* mai 2018;107(5):1454-60.
29. Yang L, Wu H, de Winter BCM, Sheng CC, Qiu HQ, Cheng Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of high-dose methotrexate in Chinese adult patients with non-Hodgkin lymphoma: a population analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* mai 2020;85(5):881-97.
30. Gallais F, Oberic L, Faguer S, Tavitian S, Lafont T, Marsili S, et al. Body Surface Area Dosing of High-Dose Methotrexate Should Be Reconsidered, Particularly in Overweight, Adult Patients. *Ther Drug Monit.* 1 juin 2021;43(3):408-15.
31. Isono T, Hira D, Morikochi A, Fukami T, Ueshima S, Nozaki K, et al. Urine volume to hydration volume ratio is associated with pharmacokinetics of high-dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma. *Pharmacol Res Perspect.* déc 2021;9(6):e00883.
32. Mao J, Li Q, Li P, Qin W, Chen B, Zhong M. Evaluation and Application of Population Pharmacokinetic Models for Identifying Delayed Methotrexate Elimination in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma. *Front Pharmacol.* 2022;13:817673.
33. Joerger M, Ferreri AJM, Krähenbühl S, Schellens JHM, Cerny T, Zucca E, et al. Dosing algorithm to target a predefined AUC in patients with primary central nervous system lymphoma receiving high dose methotrexate. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2012;73(2):240-7.

34. Fukuhara K, Ikawa K, Morikawa N, Kumagai K. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in Japanese adult patients with malignancies: a concurrent analysis of the serum and urine concentration data. *J Clin Pharm Ther.* déc 2008;33(6):677-84.
35. Kawakatsu S, Nikanjam M, Lin M, Le S, Saunders I, Kuo DJ, et al. Population pharmacokinetic analysis of high-dose methotrexate in pediatric and adult oncology patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* déc 2019;84(6):1339-48.
36. Arshad U, Taubert M, Seeger-Nukpezah T, Ullah S, Spindeldreier KC, Jaehde U, et al. Evaluation of body-surface-area adjusted dosing of high-dose methotrexate by population pharmacokinetics in a large cohort of cancer patients. *BMC Cancer.* 20 juin 2021;21(1):719.
37. Lui G, Treluyer JM, Fresneau B, Piperno-Neumann S, Gaspar N, Corradini N, et al. A Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Osteosarcoma Patients Treated With High-Dose Methotrexate: Data From the OS2006/Sarcoma-09 Trial. *J Clin Pharmacol.* déc 2018;58(12):1541-9.
38. Kataoka T, Sakurashita H, Kajikawa K, Saeki Y, Taogoshi T, Matsuo H. Low Serum Albumin Level Is a Risk Factor for Delayed Methotrexate Elimination in High-Dose Methotrexate Treatment. *Ann Pharmacother.* oct 2021;55(10):1195-202.
39. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67-76.
40. Ferreri AJM, Guerra E, Regazzi M, Pasini F, Ambrosetti A, Pivnik A, et al. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer.* 26 janv 2004;90(2):353-8.
41. Joerger M, Huitema ADR, Krähenbühl S, Schellens JHM, Cerny T, Reni M, et al. Methotrexate area under the curve is an important outcome predictor in patients with primary CNS lymphoma: A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis from the IELSG no. 20 trial. *Br J Cancer.* 16 févr 2010;102(4):673-7.

Annexe A : Protocole JACIE du MTX

1 Objet et domaine d'application

Le méthotrexate est un anti-cancéreux de la classe des anti-métabolites. Il interfère dans le métabolisme des folates en inhibant la di-hydrofolate réductase et la thymidilate synthase. Cette inhibition conduit à un blocage de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, constituants de l'ADN. Son administration à forte dose ($> 1 \text{ g/m}^2$) ou à plus faible dose mais répétées, conduit à un blocage de la synthèse d'ADN et à une inhibition directe des enzymes qui interviennent dans la synthèse de novo des bases puriques. Cela conduit à un défaut de synthèse des tissus à renouvellement rapide, tel que la peau, les muqueuses ou la moelle osseuse, pouvant se traduire, notamment en cas de surdosage, par une aplasie médullaire, un syndrome de Lyell, une mucite, une insuffisance rénale, une cytolysé hépatique, une encéphalopathie voire un décès.

Compte tenu de la gravité des effets d'un surdosage en méthotrexate, il convient donc d'appréhender l'ensemble des mesures permettant d'éviter un tel surdosage.

2 Fondements, références et définitions

RCP Méthotrexate

3 Responsabilités

3.1 Responsabilités relatives à la maîtrise du document

Les signataires de ce document sont tenus de veiller à sa mise à jour.

3.2 Responsabilités concernant l'observation de la procédure

Toute personne concernée par les traitements par MTX HD destiné à un patient hospitalisé dans une unité de soins du CHU de Montpellier : médecins, pharmacologues, biologistes, pharmaciens, infirmières doivent appliquer cette procédure.

4 Exécution

Le méthotrexate à forte dose ($> 1 \text{ g/m}^2$) est indiqué dans le traitement des lymphomes agressifs à haut risque de rechute neuro-méningée, dans les lymphomes primitifs cérébraux, dans les lymphomes avec atteinte neuro méningée, dans les leucémies aiguës lymphoïdes, dans les lymphomes de Burkitt et dans les ostéosarcomes.

4.1. Modalités d'administration

1. **Arrêt de tout médicament pouvant potentiellement interagir avec le méthotrexate au minimum 48h avant l'administration de MTX** : les interactions médicamenteuses sont nombreuses et concernent en priorité tous les médicaments interagissant avec la voie des folates et les médicaments fortement liés à l'albumine. Attention également aux médicaments éliminés par voie urinaire qui entrent en compétition avec le méthotrexate et qui retardent donc son élimination.

DCI / classes	Risque encouru
<i>Médicaments contre-indiqués</i>	
Triméthoprim (Bactrim®)	Diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate, majoration de la toxicité hématologique
Acide acétylsalicylique	Diminution de la clairance du méthotrexate, majoration de la toxicité hématologique
Probénicide	Diminution de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate, majoration de la toxicité
Acitrétine (Soriatane®)	Majoration de la toxicité hépatique
<i>Associations déconseillées ou faisant l'objet de précautions d'emploi. (Médicaments devant également être arrêtés 48h avant l'administration de MTX-HD)</i>	
IPP	Diminution de la clairance du méthotrexate
AINS	Diminution de la clairance du méthotrexate, majoration de la toxicité hématologique
Phénytoïne, fosphénytoïne	Augmentation de la toxicité du méthotrexate par compétition pour la liaison aux protéines plasmatiques
Ciprofloxacine	Diminution de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate
Pénicillines	Diminution de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate, majoration de la toxicité hématologique
Tédizolide (Sivextro®)	Augmentation de l'absorption du méthotrexate (tédizolide per os), diminution de l'élimination du méthotrexate (tédizolide IV)
Sulfamides antibactériens	Majoration de la toxicité hématologique
Néphrotoxiques : Antiviraux (foscarnet, « ciclovir »), vancomycine, aminosides, amphotéricine B, pentamidine, produits de contraste iodés, organoplatines...	Diminution de la clairance du méthotrexate et majoration de la toxicité rénale

Thiazidiques	Diminution de la clairance du méthotrexate et majoration de la myélotoxicité
Immunosuppresseurs - dont ciclosporine	Potentialisation immunosuppressive Diminution de la clairance du méthotrexate et de la ciclosporine, majoration de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine notamment rénale
Allopurinol	Inhibition de la sécrétion tubulaire du méthotrexate
AVK	Augmentation du risque thrombotique et hémorragique
Metformine	Inhibition de la sécrétion tubulaire du méthotrexate et diminution de l'élimination de la metformine en cas de néphrotoxicité induite par le méthotrexate
Amiodarone	Diminution du métabolisme hépatique du méthotrexate
Réglisse	Majoration des concentrations de méthotrexate

**Avant la prescription de méthotrexate, j'interromps tous les médicaments inutiles et ceux interagissant avec le méthotrexate.
En cas de doute, j'appelle le centre de pharmacovigilance (Tel. : 3 67 57).**

Principaux médicaments à risque d'interaction avec le méthotrexate, à arrêter 48h avant l'administration du MTX-HD

(Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM revu en octobre 2020, Information de sécurité de l'ANSM sur le méthotrexate haute dose du 03 mars 2022.)

En cas d'albuminémie < 30 g/l : réduction des doses de Méthotrexate. L'hypoalbuminémie entraîne une augmentation de la toxicité hépatique et pulmonaire et une plus forte exposition profonde.

2. Vérifier les critères biologiques avant administration du méthotrexate :

Les critères sont variables en fonction des différents protocoles envisagés.

- En cas d'administration uniquement de méthotrexate : PNN >0.5 G/L et PLQ >50 G/L
- En cas de polychimiothérapie : PNN >1 G/L et PLQ >100 G/L
- Dosage créatinine et Clairance Créatinine CKD EPI
- β -HCG si femme en âge de procréer
- Bilan hépatique et dosage de l'albumine.

3. La posologie est différente d'un protocole à un autre et peut être adaptée à la fonction rénale ou aux éventuels antécédents de surdosage.

Le méthotrexate s'administre soit en perfusion continue sur 24h (protocole GRAALL) soit en perfusion de 3 à 6 h (DLBCL et Burkitt).

Les doses usuelles sont :

- de 3 à 8 g/m²/jour dans les LAL de l'enfant
- de 3 à 5 g/m²/jour dans les LAL de l'adulte
- de 1 à 3 g/m²/jour dans les lymphomes malins non hodgkiniens
- 12 g/m²/jour dans les ostéosarcomes.

4. Une hyper-hydratation alcaline doit être réalisée avant de débiter

Sur la base de 3 à 4 L/24h (à adapter à la surface corporelle chez l'enfant) dont 1/3 de bicarbonate 14‰ et le reste de Glucidion G5%.

L'alcalinisation est vérifiée par la mesure du pH urinaire qui doit être strictement supérieur à 8. En cas de non obtention d'un pH, une nouvelle administration de bicarbonate peut être envisagée, et ce jusqu'à obtenir un pH urinaire strictement supérieur à 8.

Avant de débiter la perfusion de méthotrexate, je m'assure que le pH urinaire est supérieur ou égal à 8 et la diurèse de 8h. Je ne commence pas tant que ce pH n'est pas obtenu. Je contrôle le pH urinaire à chaque miction et je m'assure que celui-ci est toujours alcalin jusqu'à élimination complète du méthotrexate.

5. Le pH urinaire doit être contrôlé à chaque miction pendant toute la durée de l'administration et de l'élimination du méthotrexate.

- Si le pH est ≥ 8 , on poursuit l'hyper hydratation alcaline selon les mêmes modalités.
- Si le pH est < 8 , une perfusion de 250 mL de bicarbonates 14‰ est administrée. Le pH est ensuite contrôlé à la miction suivante, si toujours pas, refaire une perfusion de 250 mL de bicarbonates 14‰ et informer le médecin.
- Si le pH venait à descendre en dessous de 8 pendant la perfusion de MTX, suspendre momentanément le MTX jusqu'à que le pH urinaire soit ≥ 8 .

6. Un sauvetage par acide folinique IV est débuté et poursuivi jusqu'à élimination du méthotrexate.

Le moment du début de l'administration de l'acide folinique varie en fonction des modalités d'administration du Méthotrexate.

- Il débute 24h après le début de l'administration du méthotrexate si celui-ci a été administré en 3 ou 6h.
- Il débute 36h après le début de l'administration du méthotrexate (y compris la prédose) si celui-ci a été administré en 24h.

La posologie est usuellement de 25 mg toutes les 6h chez l'adulte et le sauvetage doit être poursuivi tant que le méthotrexate n'est pas éliminé

(<0.2µM). Son arrêt se fait uniquement sur prescription médicale. Chez l'enfant, les doses usuelles sont de 12 à 15 mg/m² toutes les 6h selon les protocoles.

En cas de surdosage du méthotrexate (cf. ci-dessous), cette dose est augmentée.

7. **Une barre de diurèse** est à respecter avec indication de passer un flacon de Diamox® (acétazolamide) (500mg) si diurèse des 8h < 1000 mL.
8. **Le monitoring de l'élimination du méthotrexate** est systématiquement réalisé et poursuivi jusqu'à l'élimination du méthotrexate.

Selon les modalités d'administration du méthotrexate, il débute à H24 ou H36 après le début du méthotrexate puis est réalisé à H48 puis toutes les 24h jusqu'à disparition du méthotrexate dans le sang (concentration <0.2µM).

Il se réalise à partir d'un prélèvement veineux adressé par coursier urgent au laboratoire de toxicologie.

Le bon doit être rempli soigneusement en indiquant :

- L'identité du patient
- La dose totale de MTX administrée et son heure de début d'administration
- L'heure du prélèvement (H24, H36, H48 etc...)
- L'IDE doit s'assurer du parfait acheminement du tube 24h/24 (appel coursier urgent)
- L'IDE comme les médecins doivent récupérer les résultats dans les heures qui suivent.

Une concentration en méthotrexate < 0.2 µM (y compris à H48) signifie que le méthotrexate est éliminé (sauf au décours immédiat d'une administration de glucarpidase).

Peuvent alors être interrompus (sur prescription médicale) :

- L'hyper hydratation
- La surveillance du pH urinaire
- La surveillance de la méthotrexatémie
- Le sauvetage par acide folinique

4.2. Situation de retard d'élimination

Le surdosage en méthotrexate est défini par des seuils d'alerte dépendant des modalités d'administration cf. Annexe 2 du document Document CHRU/20.a.bis.1/031.

- ⇒ Un antidote du MTX, le Voraxaze® peut être administré selon des critères stricts décrits dans la procédure « Modalités de prescription, de mise à disposition et

d'administration d'un traitement par Voraxaze® (glucarpidase) » et dans l'arbre décisionnel qui lui est associé.

⇒ **Le sauvetage en acide folinique doit être augmenté :**

- Dans le cas du MTX 3 g/m² sur 6h : folinate à 400 mg toutes les 6h jusqu'à élimination

- Dans le cas de l'administration continue sur 24h du protocole GRAAL : dose de folinate selon la méthotrexatémie :

Méthotrexatémie	H36	H48	H72	H96	> H96
> 10 µM	25 mg × 4	100 mg × 4	400 mg × 4	400 mg × 4	400 mg × 4
5–10 µM	25 mg × 4	25 mg × 4	200 mg × 4	400 mg × 4	400 mg × 4
1–5 µM	25 mg × 4	25 mg × 4	100 mg × 4	200 mg × 4	400 mg × 4
0,5–1 µM	25 mg × 4	25 mg × 4	25 mg × 4	100 mg × 4	200 mg × 4
0,2–0,5 µM	25 mg × 4	25 mg × 4	25 mg × 4	25 mg × 4	100 mg × 4
< 0,2 µM	–	–	–	–	–

⇒ **Optimisation de l'alcalinisation** (pH urinaire ≥ 8) et de l'hydratation ≥ 3L/24h

⇒ **Élimination de nouveau de toutes interactions** médicamenteuses potentielles

⇒ **Évaluation la présence d'ascite ou d'effusions pleurales** pouvant être responsables de relargages tardifs

⇒ **En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou rapidement progressive, prendre un avis auprès des néphrologues et/ou des réanimateurs médicaux pour discuter une éventuelle indication d'épuration extra-rénale**

5 Supports de travail

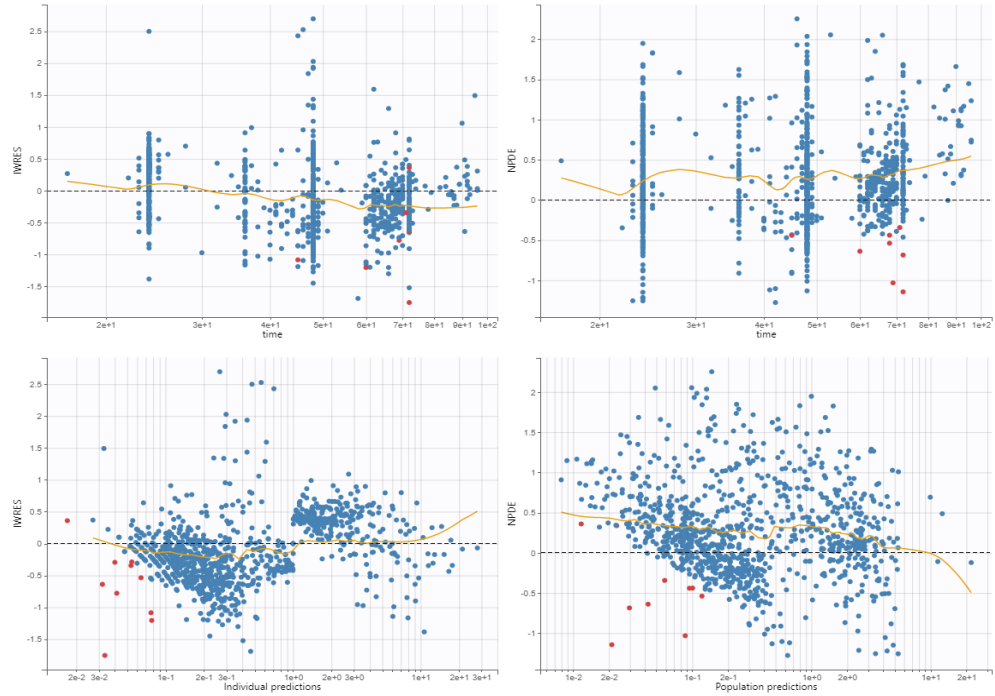
[Modalités de prescription, de mise à disposition et d'administration d'un traitement par VORAXAZE® \(glucarpidase\) CHRU/ 20.a.bis.1/031](#)

6 Archivage - Elimination - Préservation

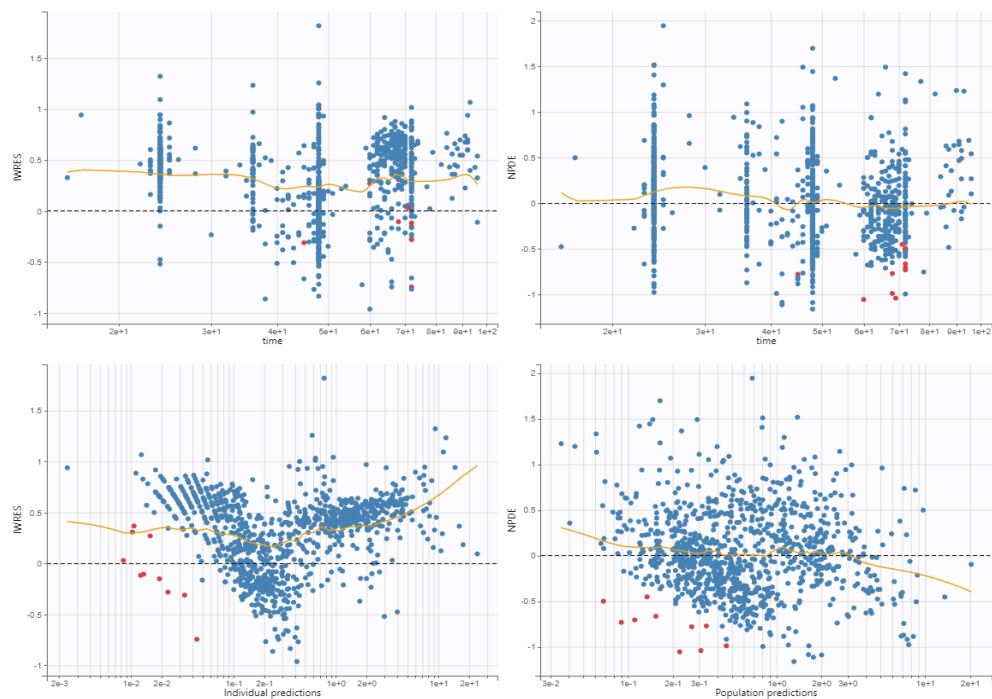
Selon PR gestion documentaire.

Annexe B : Représentation des graphiques de distribution des IWRES et des NPDE

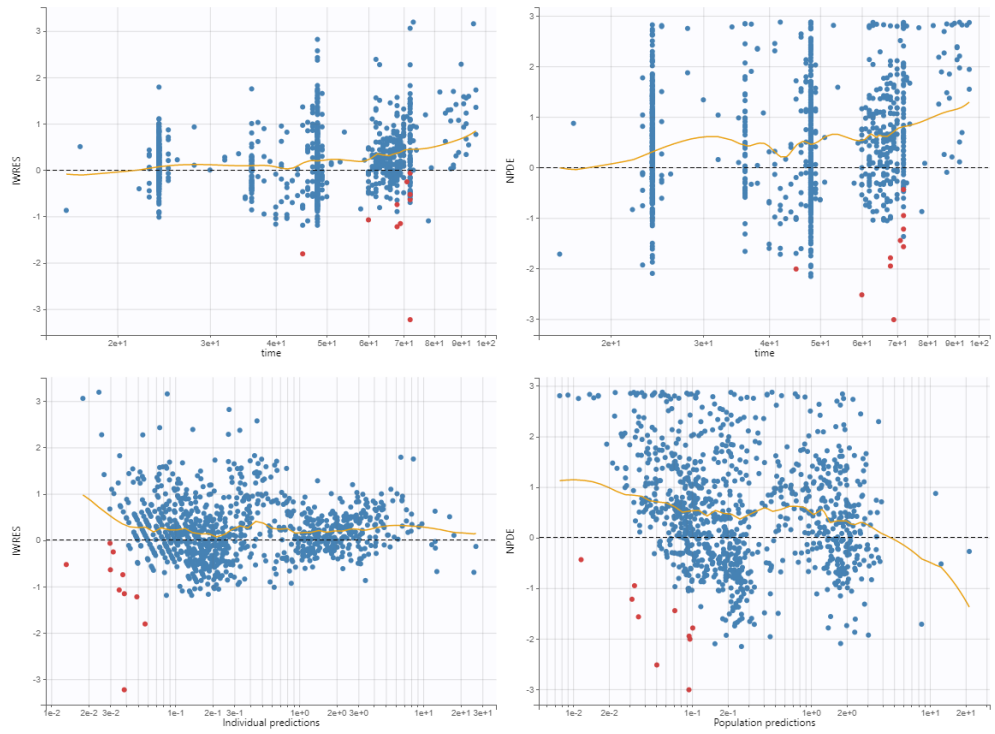
Modèle A
Faltaos et al.



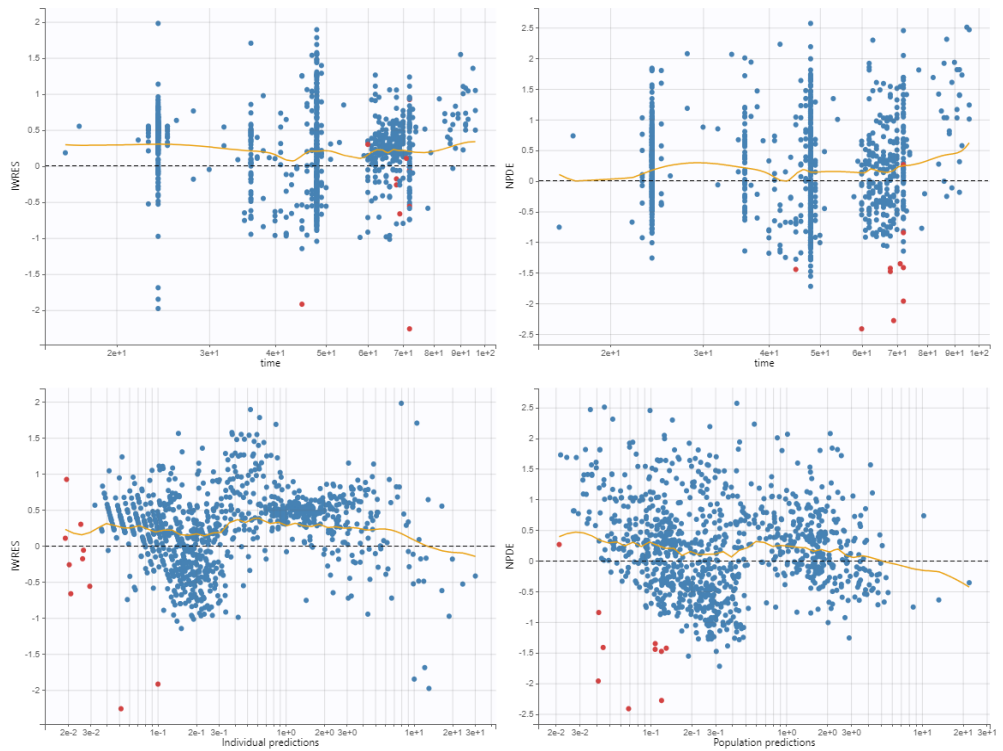
Modèle B
Min et al.



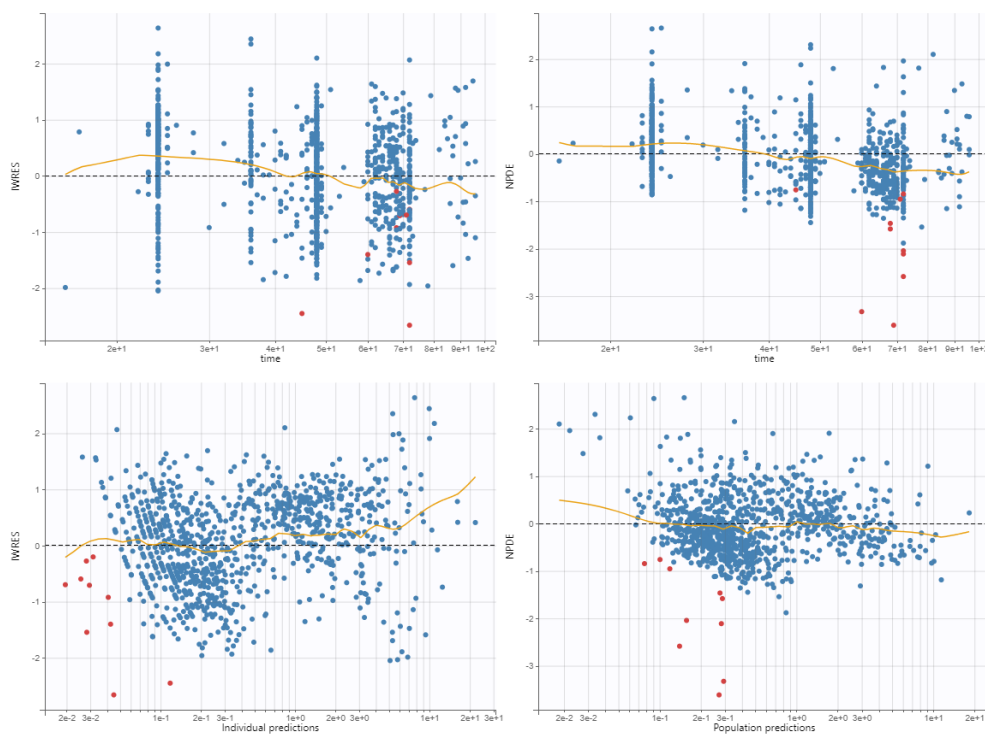
**Modèle
C**
Simon et
al.



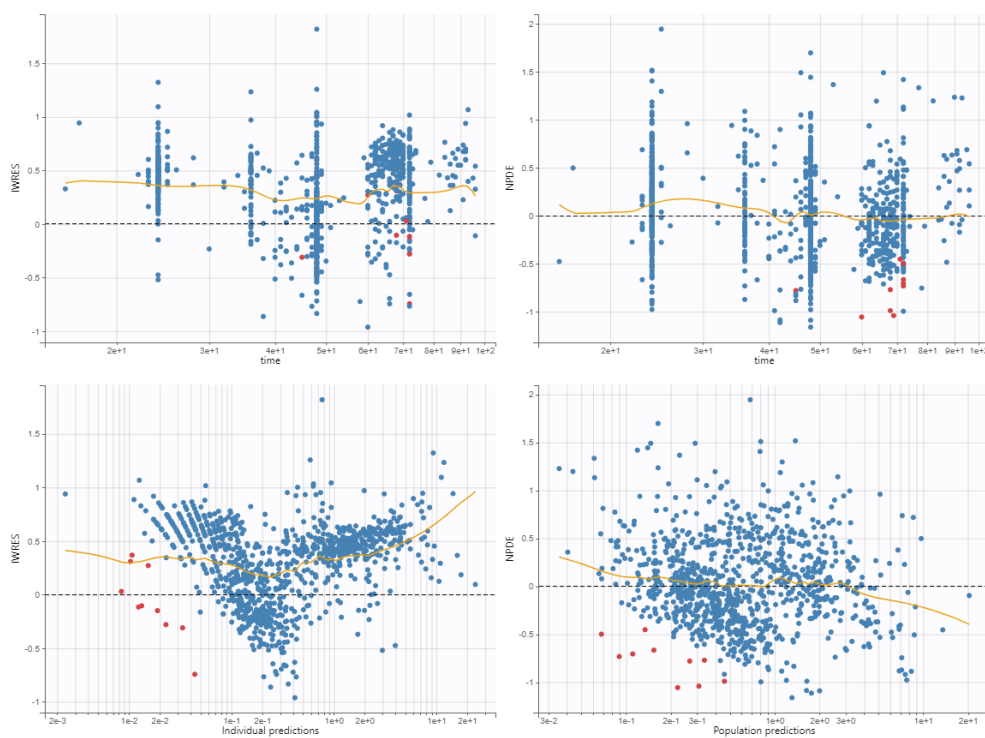
**Modèle
D**
Benz et al.



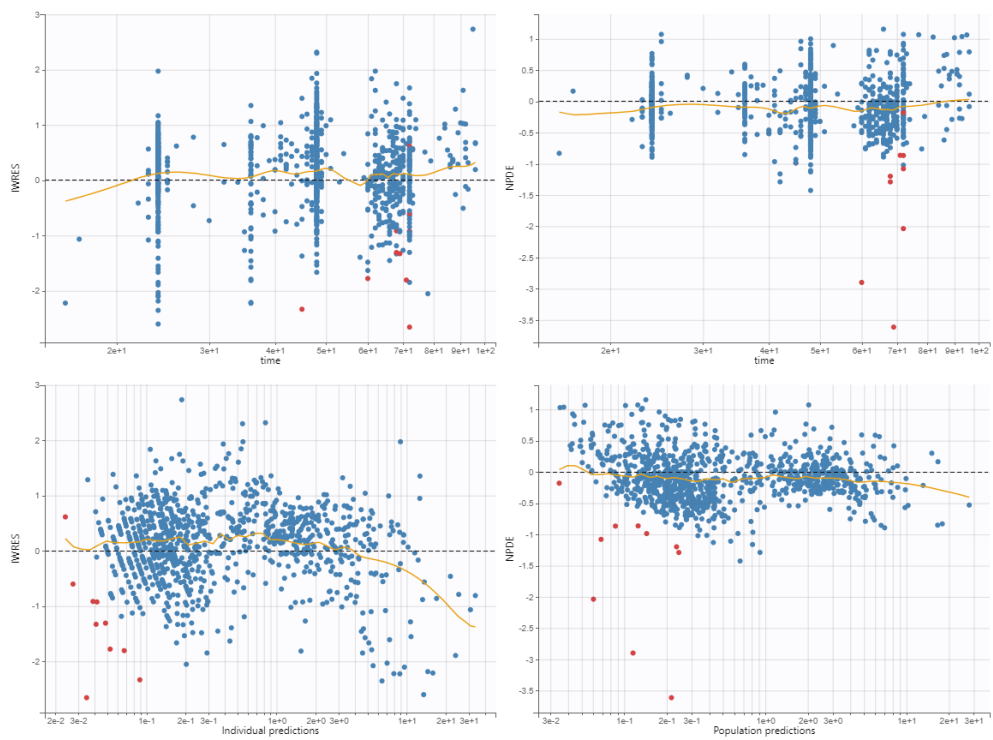
**Modèle
E
Nader et
al.**



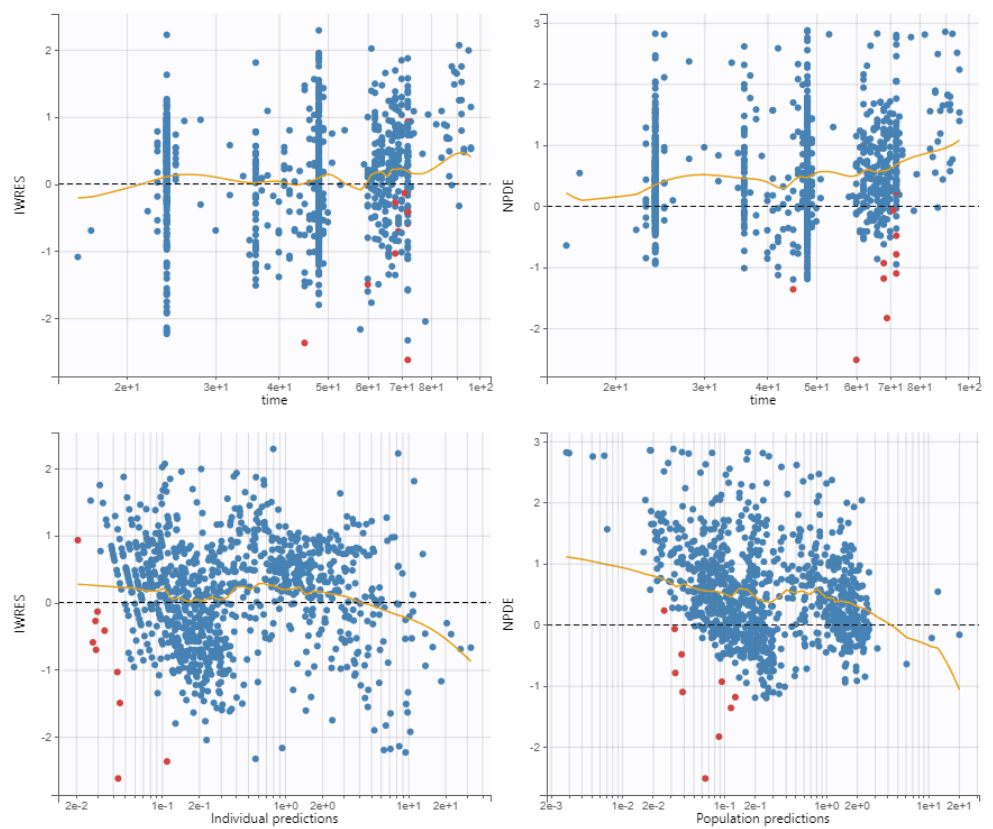
**Modèle
F
Mei et al.**



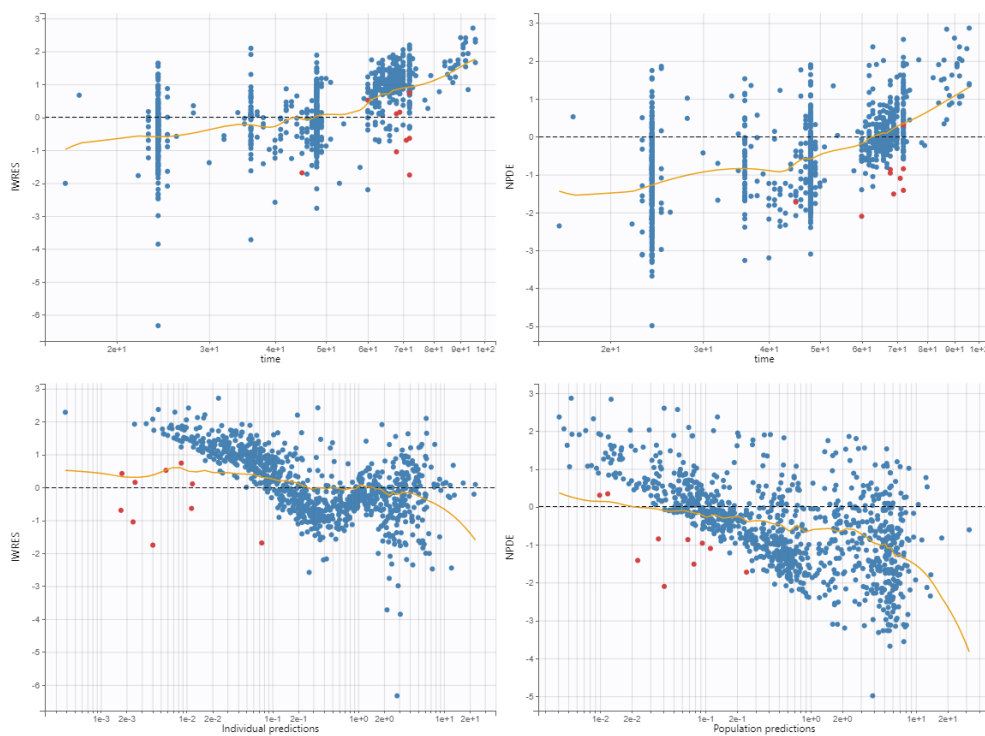
**Modèle
G**
Yang et al.



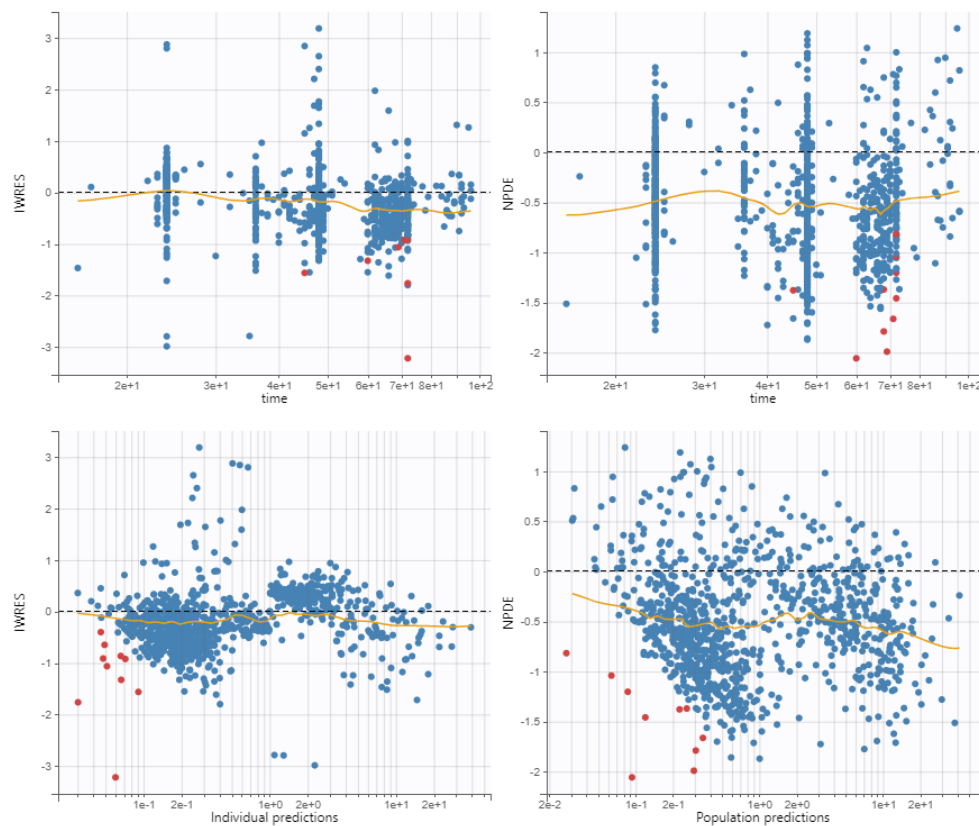
**Modèle
H**
Gallais et al.



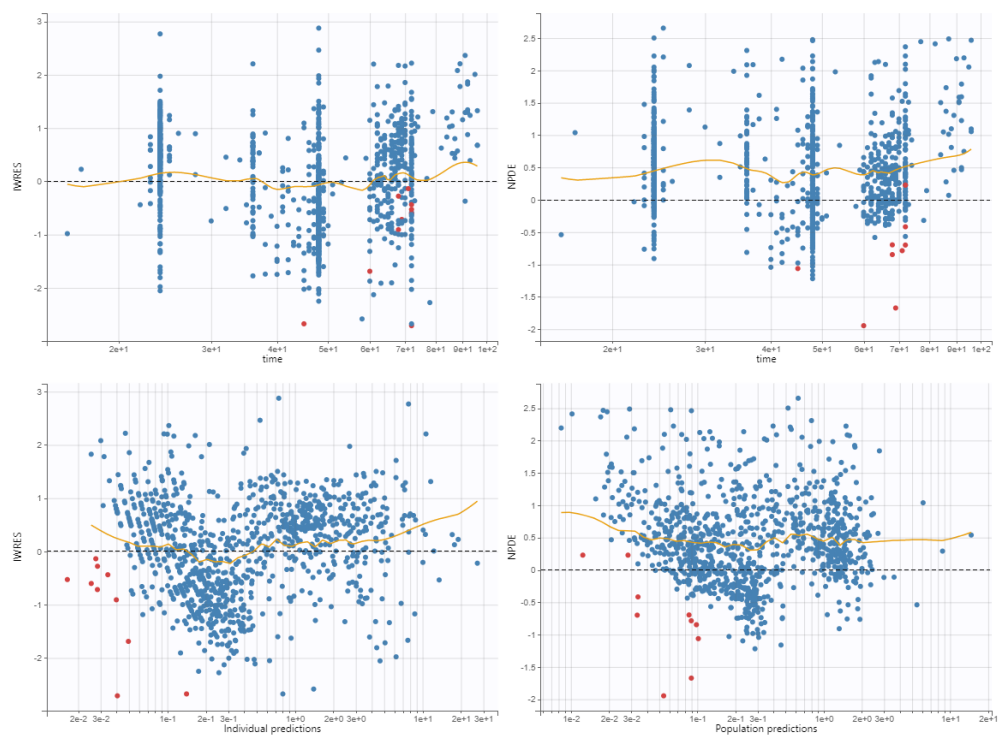
**Modèle
I
Isono et
al.**



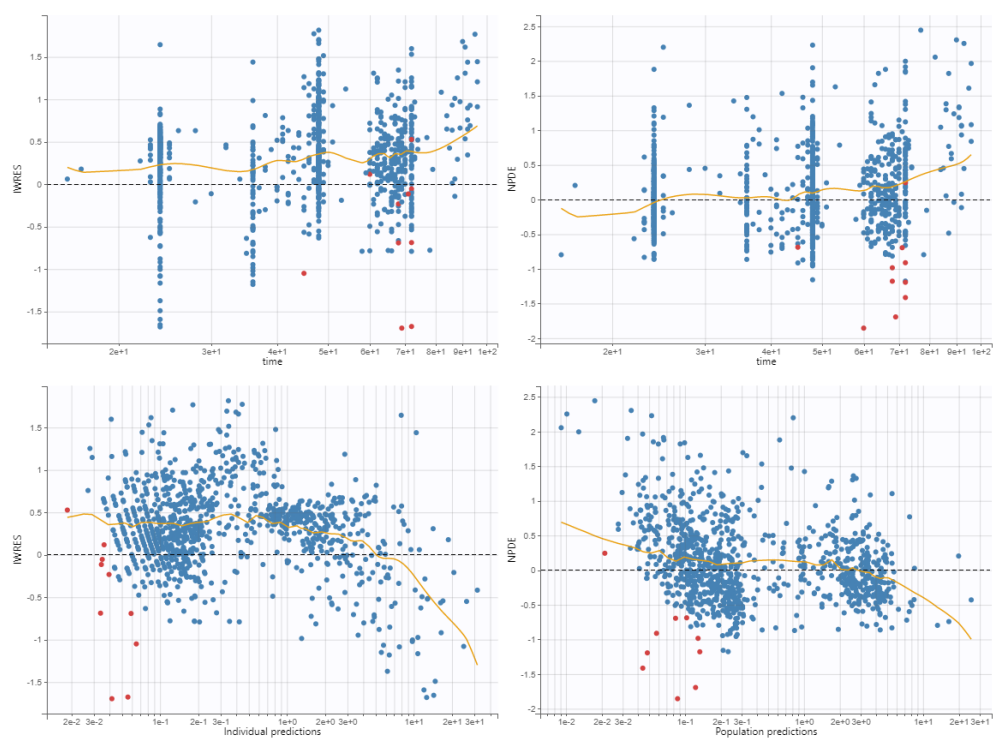
**Modèle
J
Mao et al.**



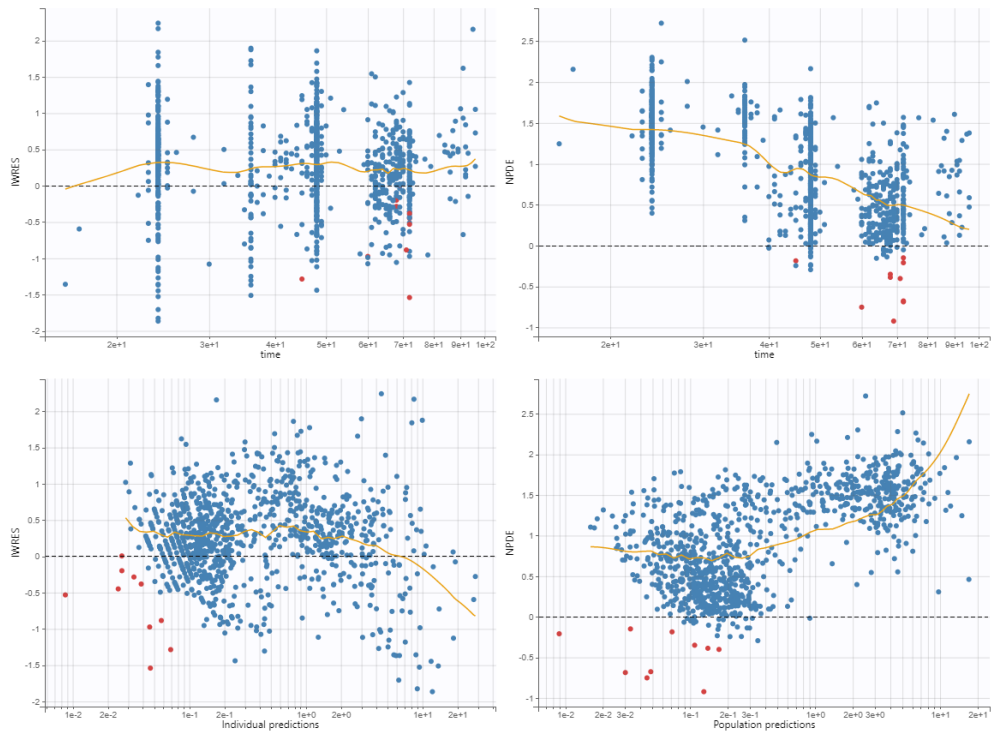
**Modèle
K
Joerger et
al.**



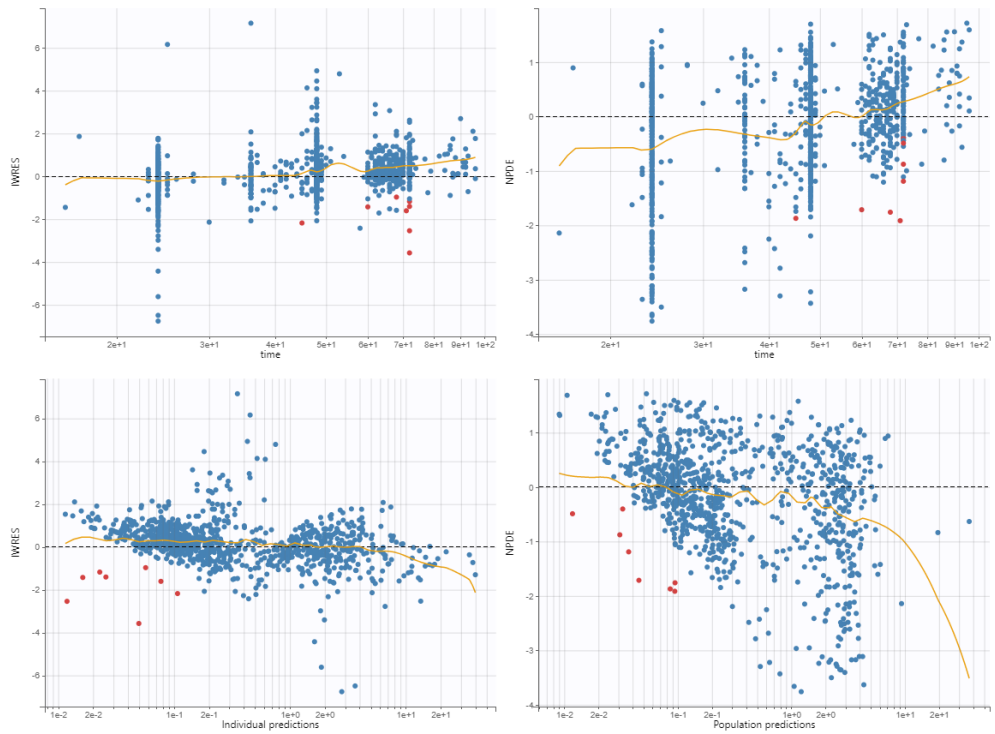
**Modèle
L
Fukuhara
et al.**



**Modèle
M
Kawakatsu
et al.**



**Modèle
N
Arshad et
al.**



Modèle
O
Ibarra et
al.

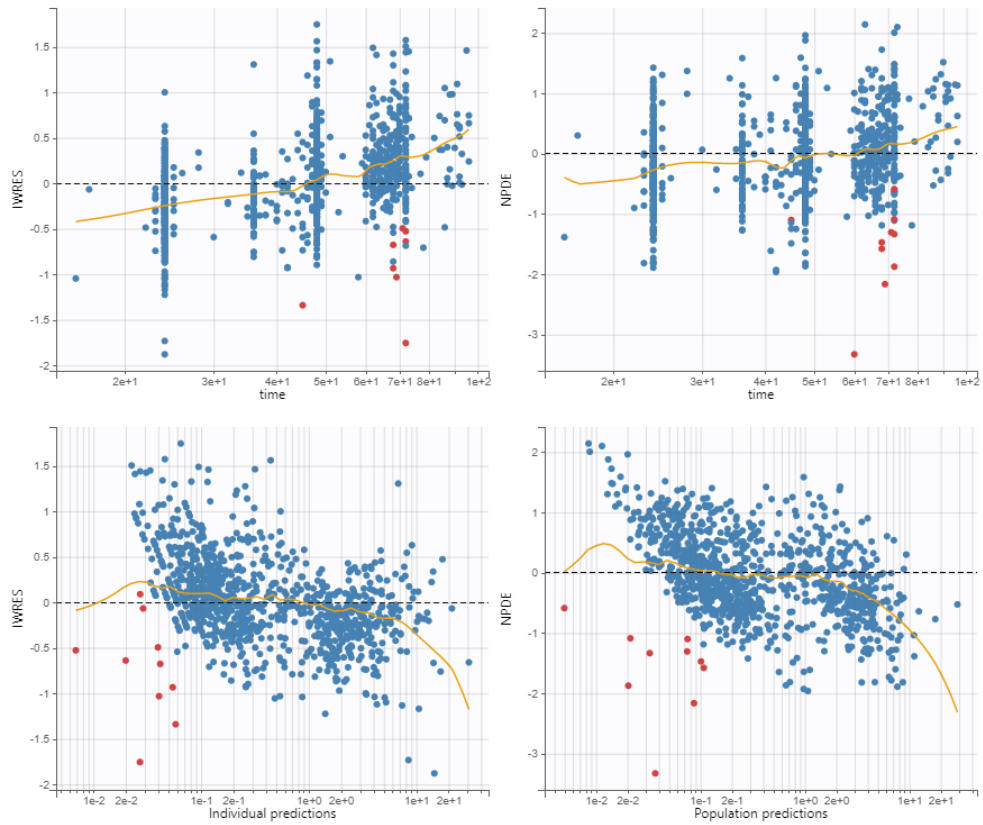


Figure 5 – Évolution des IWRES et des NPDE en fonction du temps et des prédictions individuelles pour les modèles A à O

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Le méthotrexate haute dose (MTX-HD) constitue une thérapeutique de choix dans le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes. La variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique du MTX rend difficile l'individualisation posologique. La création de modèle pharmacocinétique de population constitue une approche permettant de mieux décrire ces variabilités.

L'objectif principal de ce travail est de procéder à l'évaluation externe des modèles pharmacocinétiques de population du MTX-HD décrits dans la littérature afin de trouver les modèles les plus adaptés à notre population de patients et de valider un modèle pharmacocinétique de population au niveau local.

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique sur une cohorte de 92 patients adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes dont le dosage du MTX a été effectué entre février 2020 et décembre 2022. La revue de la littérature a permis de sélectionner 15 modèles pharmacocinétiques de population. Tous les modèles étaient satisfaisants avec des performances prédictives acceptables. Nous avons développé un modèle local bi-compartmental. Nos résultats montrent que la clairance de la créatinine selon CKD-EPI et l'albuminémie sont des covariables significativement liées à la clairance du MTX-HD. Les performances prédictives de notre modèle local sont excellentes, sans biais significatifs avec une exactitude et une précision qui surpassent les autres modèles analysés.

Le but principal est de pouvoir utiliser en routine un modèle performant permettant une adaptation posologique en prenant en compte les facteurs individuels du patient et de proposer une médecine personnalisée.

TITLE : External evaluation and validation of high-dose methotrexate population pharmacokinetic models in adult patients with lymphoid cancers.

High-dose methotrexate (MTX-HD) is the treatment of choice for lymphoid hematological malignancies. The inter- and intra-individual variability of MTX pharmacokinetics makes dosage individualization difficult. The creation of population pharmacokinetic models is one approach to better describe these variabilities.

The main objective of this work is to carry out an external evaluation of the population pharmacokinetic models of MTX-HD described in the literature in order to find the most suitable models for our patient population and to validate a population pharmacokinetic model at the local level.

We conducted a retrospective, single-center study on a cohort of 92 adult patients with lymphoid hematological malignancies whose MTX dosing was performed between February 2020 and December 2022. A review of the literature led to the selection of 15 population pharmacokinetic models. All models were satisfactory with acceptable predictive performance. We also developed a local bi-compartmental model. Our results show that creatinine clearance according to CKD-EPI and albuminemia are covariables significantly related to MTX-HD clearance. The assessment of the predictive performance of our local model was excellent, with no significant biases and an accuracy and precision that surpassed the other models analyzed.

The main aim is to be able to routinely use a high-performance model enabling dosage adjustment to take account of individual patient factors, and to offer personalized medicine.

MOTS-CLES : Méthotrexate haute dose, Modèles pharmacocinétiques de population, Hémopathies malignes lymphoïdes

SPECIALITE : Hématologie