

Etude de l'influence du solvant de dilution sur la tolérance au dexrazoxane (Cardioxane®)

A. Montier¹, H. Hamadache¹, M. Ferry¹, M. Bennamoun², F. Fauvelle¹

Centre Hospitalier Intercommunal Le Raincy-Montfermeil, 93370 Montfermeil, ¹ Pharmacie, ² Centre de Traitement des Tumeurs



OBJECTIF :

L'utilisation du Cardioxane® au sein de notre établissement est récente, et s'appuie sur un arbre décisionnel validé localement. Le Cardioxane® est employé afin de limiter la cardiotoxicité des anthracyclines. Les deux principaux protocoles concernés sont le FEC (cancer du sein) et le CHOP +/- Mabthera® (lymphomes malins non hodgkiniens).

Lors de l'administration de Cardioxane®, nous avons observé de nombreux effets indésirables en cours de perfusion. Les symptômes apparaissaient alors que le produit était dilué dans du lactate de sodium molaire, l'un des solvants préconisés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'autre étant la solution de ringer - lactate. Après nous être assurés du respect du bon usage de ce produit (posologie, reconstitution, dilution, administration), nous avons voulu évaluer le rôle du solvant de dilution dans ce phénomène.

MATERIEL ET METHODE :

Période d'étude : étude prospective du 26/04/06 au 27/07/06

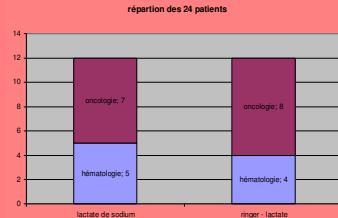
Nombre de patients : 24 patients répartis

en 2 groupes homogènes

- lactate de sodium molaire
- ringer - lactate

dans 2 services cliniques

- oncologie
- hématologie



Les produits ont été dispensés nominativement, accompagnés d'un questionnaire à remplir par le personnel soignant. Les modalités de reconstitution, de dilution et d'administration lui étaient rappelées à cette occasion.

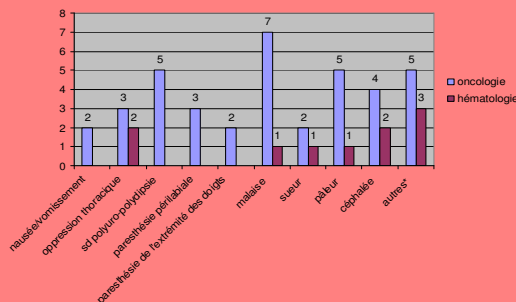
Parallèlement, une enquête téléphonique auprès de 35 établissements a été menée pour étudier leur expérience du produit (pratiques de préparation et d'administration, incidents éventuels liés à la perfusion).

RESULTATS :

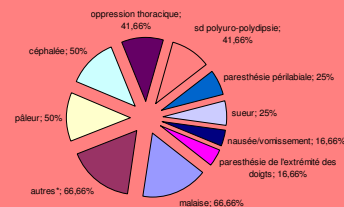
Aucun incident n'est intervenu au cours des perfusions avec du ringer - lactate (0/12)

Toutes les perfusions avec du lactate de sodium (12/12) ont donné lieu à des effets indésirables plus ou moins marqués, dont un cas entraînant l'arrêt immédiat de la perfusion (état spastique avec dyskinésie et hypoesthésie bucco - labiale)

Les 2 équipes soignantes ont notifié des effets indésirables de façon similaire (absence de biais lié à une équipe en particulier)



REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES DANS LE GROUPE "LACTATE DE SODIUM"



*vertiges, sensation de mal être, froid, tremblement, sensation d'ivresse, frisson, sensation de mâchoire serrée, sensation d'oreille échauffée, douleur aux épaules

Enquête téléphonique : 25/35 établissements contactés utilisent le Cardioxane® dont 25/25 avec du ringer-lactate sans effet indésirable rapporté en cours de perfusion.

DISCUSSION :

La présence de lactate de sodium dans le solvant de dilution est nécessaire pour élever le pH de la solution diluée de dexrazoxane et en améliorer la tolérance. Le lactate de sodium molaire, seule formulation de lactate de sodium non associé disponible en France (le ringer-lactate étant une formule plus complexe), possède un statut particulier de médicament « selon la formule ». Dépourvu d'AMM, il est utilisé en tant qu'agent alcalinisant dans la correction d'acidoses métaboliques ou pour alcaliniser les urines. Il n'est habituellement pas employé comme véhicule d'autres produits. Il s'agit d'une solution hypertonique, à perfuser lentement (3 à 4 heures pour 500 mL, débit recommandé par les laboratoires Aguetant).

Un tel débit de perfusion est donc incompatible avec celui préconisé pour l'administration du Cardioxane® (15 minutes, 30 minutes avant l'injection de l'anthracycline). Un débit d'administration trop rapide pourrait donc être à l'origine des effets indésirables.

Les effets indésirables constatés peuvent également évoquer un tableau d'alcalose métabolique avec hypokaliémie, plus particulièrement en cas d'insuffisance rénale et/ou d'hypocalcémie (effets attendus en cas d'administration excessive de solution de bicarbonate ou d'une autre substance métabolisée en bicarbonate comme le lactate de sodium, *Martindale-the complete drug reference-32ème édition-1999*).

Par ailleurs, notre enquête téléphonique semble conforter l'hypothèse selon laquelle le lactate de sodium jouerait un rôle dans l'apparition des effets indésirables.

CONCLUSION : ces résultats nous ont conduits à modifier nos pratiques, en imposant le recours à la solution de ringer - lactate pour diluer le Cardioxane®. Une étude plus poussée pourrait être entreprise pour préciser ce constat. Une mise à jour du RCP semble nécessaire afin de ne préconiser qu'un seul type de solvant de dilution et exclure la possibilité d'utiliser le lactate de sodium molaire.