

MÉTABOLITES DU PURINETHOL ET TRAITEMENT AVEC ALLOPURINOL

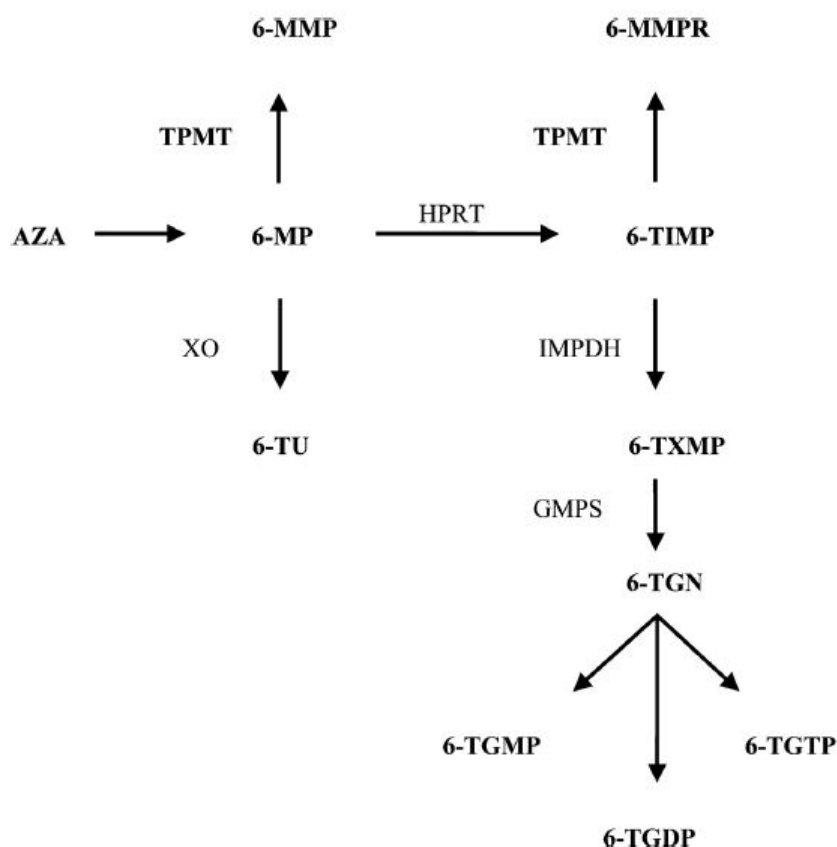
BACKGROUND

Le métabolisme du 6-MP est notamment régulé par une enzyme, la thiopurine S-méthyltransférase ou TPMT. Il est possible d'évaluer l'efficacité et le risque de survenue d'effets indésirables associés à ce traitement par trois approches :

1. La mesure de l'activité enzymatique de la TPMT
2. Le génotypage TPMT ou NUDT15 pour les patients asiatiques
3. Le dosage des métabolites

Les approches 1 et 2 sont recommandées avant le début du traitement, tandis que la 3ème est un indicateur d'efficacité et d'adaptation posologique une fois le traitement a été institué.(Relling et al., 2013)

La 6-MP, un analogue de l'hypoxanthine, est dégradée selon trois voies métaboliques enzymatiques différentes et compétitives : l'action de la XO pour former de l'acide thiourique inactif, celle de la TPMT qui crée du 6-MMP inactif et l'action de l'HGPRT.(Brackett, Schafer, Leung & Bernhardt, 2014) Cette dernière voie en présence de phosphoribosylpyrophosphate comme co-enzyme, fournit de la 6-TIMP et des dérivés de la 6-TGN qui sont mono-, di- et triphosphorylés, à la fois actifs mais toxiques. L'effet cytotoxique est basé sur l'incorporation des 6-TGN dans l'ADN notamment des lymphocytes. Un niveau élevé du métabolite 6-TGN est associé à une myélosuppression et une efficacité clinique. Des niveaux élevés du métabolite 6-MMP (i.e., > 5,000–5,700 pmol/8 x 10⁸ GR) ont été associé à une hépatotoxicité chez les enfants avec ALL et maladies inflammatoires de l'intestin. (Adam de Beaumais et al., 2011; Osterman, Kundu, Lichtenstein & Lewis, 2006; Seinen et al., 2013)



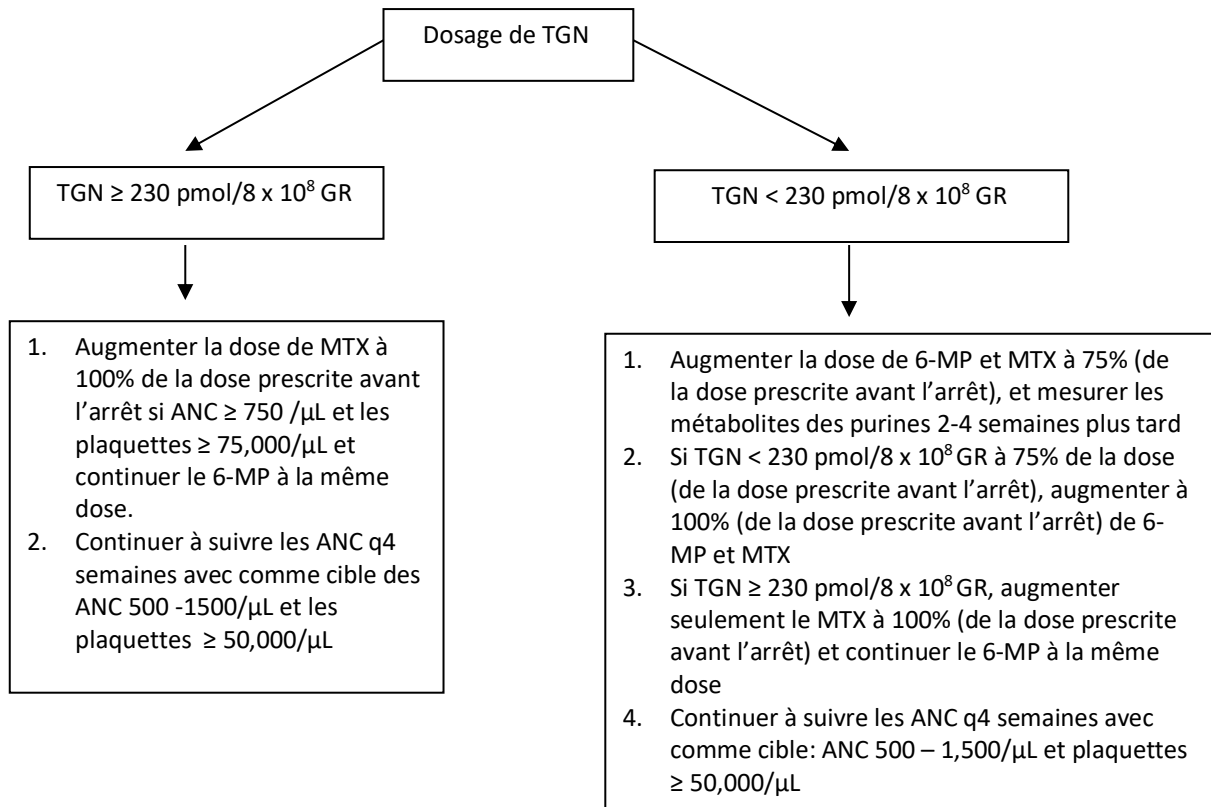
Rédaction :		Validation :		Création :		Modification :	
Ceppi F		Beck Popovic M		12.06.2017		19.07.2018	

INDICATION AU DOSAGE:

POUR DES VALEURS SANGUINES BASSES (PLAQUETTES ET/OU NEUTROPHILES):

Si le nombre absolu des neutrophiles (ANC) et des plaquettes sont inférieurs à 500/ μ L et 50,000/ μ L respectivement pour une deuxième fois pendant la maintenance:

Mesurer les métabolites sanguins du Purinethol ~ 3 - 4 semaines après la reprise du 6-MP et MTX à 50% de la dose, et suivre le schéma ci-dessous. Mesurer les métabolites sanguins du Purinethol ~ 3 - 4 semaines après un nouvel ajustement de la dose de 6-MP et MTX, et suivre le schéma selon le résultat du niveau de TGN.



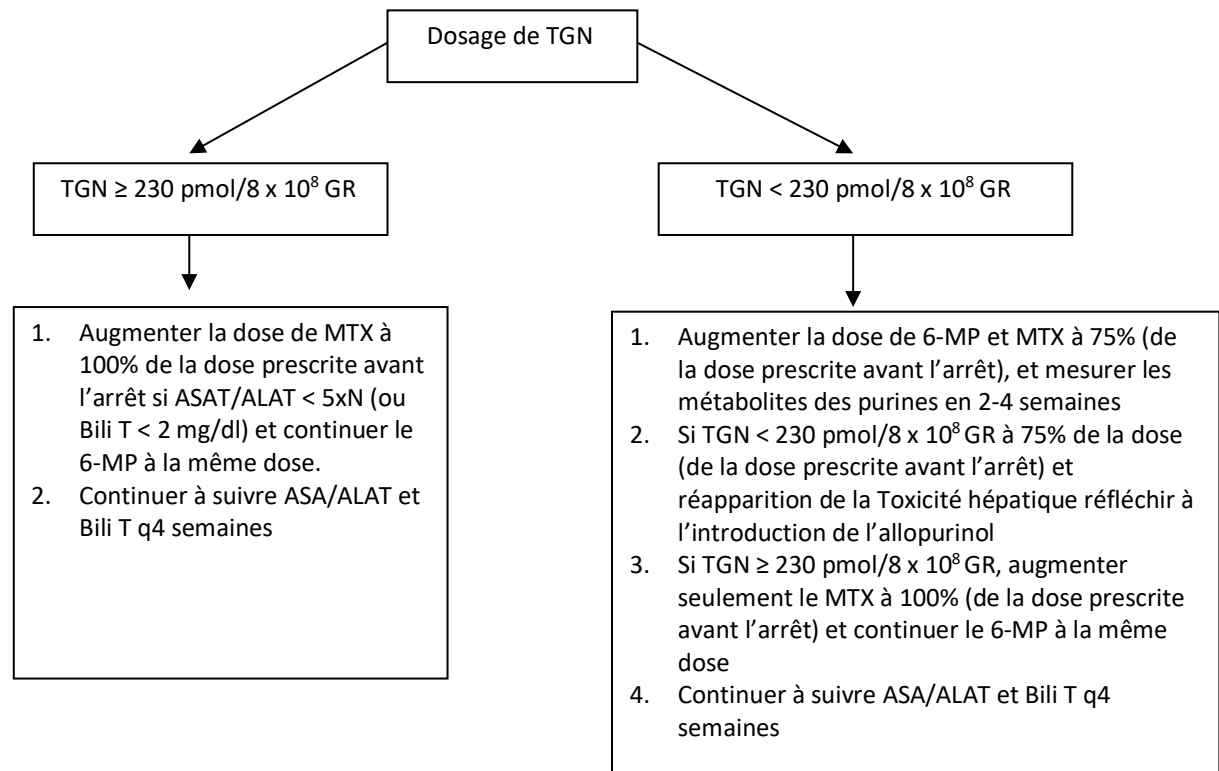
POUR DES VALEURS DE NEUTROPHILES ≥ 1,500/ML PERSISTANT, MALGRÉ AUGMENTATION DES DOSE DE 6-MP ET MTX:

- Si le nombre absolu des neutrophiles (ANC) est ≥ 1500/ μ L malgré l'augmentation de la dose de 6-MP et MTX: Mesurer les métabolites sanguins du Purinethol pour vérifier l'adhérence au traitement : Un dosage de la TGN < 100 est en faveur d'une non-adhérence au TTT.
- Si l'ANC reste haut après l'intervention pour un possible non-adhérence:
 - Pour les patients hétérozygote ou homozygotes pour un déficit en TPMT avec ANC ≥ 1500/ μ L malgré l'augmentation de la dose de 6-MP et MTX, augmenter le MTX seulement de 25% et répéter l'évaluation. Sauf si une non-adhérence est suspectée, augmenter le MTX de préférence au 6-MP sauf si le dosage de TGN < 230 pmol/8 x 10⁸ GR.
 - Pour les patients homozygotes "wild type" de TPMT avec ANC ≥ 1500/ μ L malgré l'augmentation de la dose de 6-MP et MTX, augmenter le 6-MP seulement de 25% et répéter l'évaluation (ANC et dosage TGN) 4 semaines après.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

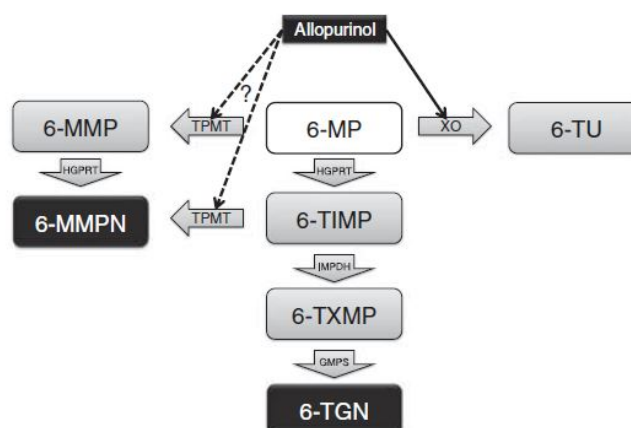
POUR UNE TOXICITÉ HÉPATIQUE: BILIRUBINE DIRECTE >2 MG/DL ET ASAT/ALAT >20 X NORME (TOXICITÉ GRADE 4):

- Mesurer les métabolites sanguins du Purinethol ~ 2 - 4 semaines après la reprise du 6-MP et MTX à 50% de la dose, et suivre le schéma ci-dessous:



UTILISATIONS DE L'ALLOPURINOL :

La 6-MP est métabolisé en 6-thioguanine nucléotide (6-TGN), et 6-méthyl mercaptopurine nucléotides (6-MMPN), lequel est associé avec une hépatotoxicité que peut interférer avec le traitement anti-leucémique. L'allopurinol altère le métabolisme du 6-MP en augmentant les niveaux de 6-TGN et en diminuant celui de 6-MMPN avec l'inhibition de la TPMT. (Blaker et al., 2013)



L'utilisation de l'allopurinol permet aux patients avec LLA et hépatotoxicité de continuer leur traitement en maximalisant leur taux thérapeutique de 6-TGN et en minimisant l'effet toxique du 6-MMPN. Chez les adultes atteints de maladies inflammatoires de l'intestin l'utilisation de l'allopurinol pour optimiser le traitement par 6-MP a été largement étudié. (Gardiner et al., 2011; Hoentjen et al., 2013)

INDICATION

1. Patients avec neutrophiles >1500 de manière persistante (au moins deux FSC sur 2 mois) pendant le traitement de maintenance ET avec une des deux conditions suivantes:
 - Dose de 6-MP et méthotrexate $\geq 150\%$, OU
 - Hépatotoxicité ou toxicité GI (cf définitions ci-dessous) à n'importe quelle dose de chimiothérapie orale
2. Patients avec valeur de neutrophiles dans les cibles, mais avec une des toxicités suivantes:
 - Transaminases ou bilirubine directe élevées ($\geq 5x$ ULN), OU
 - Symptômes cliniques d'une toxicité GI (CTCAE grade >2 ou nausées importantes, anorexie, troubles abdominaux, notamment si les troubles coïncident avec la prise de 6-MP le soir)
3. Critères de laboratoires (valeurs des métabolites du 6-MP), suggéré, pour débiter l'allopurinol:
 - 6-MMP >12,000/8x10⁸ RBC
 - 6-MMP/6-TGN ratio ≥ 40 (diviser les deux valeurs reportés)

INTRODUCTION DE L'ALLOPURINOL LORS D'UN TRAITEMENT AVEC 6-MP

- Washout: interrompre le 6-MP et le méthotrexate oral pendant 1 semaine (J1-J7)
- A J8, débiter la chimiothérapie orale associée à l'allopurinol:
 - **Allopurinol** dose unique:
 - 50 mg jour pour un poids $\leq 30\text{kg}$
 - 100 mg jour pour un poids > 30kg
 - **6-MP**: Débiter 6-MP à 50% de la dose standard au vu du risque de myélosuppression associé à la co-administration d'allopurinol et de 6-MP (liée à l'augmentation des 6-TGN).
 - **Méthotrexate**: Reprendre à la dose antérieure, ou si le patient avait une dose > 100% de la dose prévue par le protocole, reprendre 100% de la dose
- Suivi:
 - FSCs 1x/semaine x 4, après q2 semaines x 2, de suite 1x/mois ou selon indications
 - Répéter le dosage des métabolites du 6-MP 2 semaines après le début du traitement par Allopurinol et la chimiothérapie orale. Après 1x/mois x3, de suite 1X q3 mois ou selon indications

RECOMMANDATIONS POUR LA MODIFICATION DES DOSES APRÈS LE DÉBUT DE L'ALLOPURINOL

1. En cas de **myélosuppression** :
 - Si ANC <500 ou plaquettes <50K, arrêter l'allopurinol, le 6-MP et le méthotrexate, suivre la FSC 1x/semaine
 - Premier épisode: Si ANC >500 et plaquettes >50K, reprendre l'allopurinol à la même dose, et reprendre le 6-MP et le méthotrexate à 50% de la dernière dose. Les doses peuvent être augmenté progressivement selon les valeurs de ANC et des métabolites.
 - Deuxième épisode: Si >750 et plaquettes >75K, reprendre l'allopurinol à la même dose, et reprendre 6-MP et méthotrexate à 50% de la dernière dose. Les doses peuvent être augmenté progressivement selon les valeurs de ANC et des métabolites.
2. En cas de **valeur des neutrophiles élevés**: Augmenter ensuite selon le taux de 6-TGN et la valeur des ANC les doses de 6-MP (max 50-75% de la dose habituelle).
 - Ne pas augmenter les doses de la chimiothérapie orale pendant les 4 premières semaines suivant l'introduction de l'allopurinol
 - Si ANC >1500 pendant 2 mois de suite, ou 3 FSCs sur 6 semaines, augmenter la dose de 6-MP de 12.5% par rapport à la dose actuelle.
 - Au deuxième épisode augmenter la dose de méthotrexate de 12.5%
 - Augmenter les doses de 6-MP ou méthotrexate par la suite selon valeurs des ANC et 6-TGN

RÉFÉRENCES

Adam de Beaumais T, Fakhoury M, Medard Y, Azougagh S, Zhang D, Yakouben K, *et al.* (2011). Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy. *British journal of clinical pharmacology* 71: 575-584.

Blaker PA, Arenas-Hernandez M, Smith MA, Shobowale-Bakre EA, Fairbanks L, Irving PM, *et al.* (2013). Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochemical pharmacology* 86: 539-547.

Brackett J, Schafer ES, Leung DH, & Bernhardt MB (2014). Use of allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia to reduce skewed thiopurine metabolism. *Pediatric blood & cancer* 61: 1114-1117.

Gardiner SJ, Gearry RB, Burt MJ, Chalmers-Watson T, Chapman BA, Ross AG, *et al.* (2011). Allopurinol might improve response to azathioprine and 6-mercaptopurine by correcting an unfavorable metabolite ratio. *Journal of gastroenterology and hepatology* 26: 49-54.

Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, de Boer NK, Rubin DT, Bouma G, *et al.* (2013). Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 19: 363-369.

Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, & Lewis JD (2006). Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 130: 1047-1053.

Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, *et al.* (2013). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 93: 324-325.

Seinen ML, van Asseldonk DP, de Boer NK, Losekoot N, Smid K, Mulder CJ, *et al.* (2013). The effect of allopurinol and low-dose thiopurine combination therapy on the activity of three pivotal thiopurine metabolizing enzymes: results from a prospective pharmacological study. *Journal of Crohn's & colitis* 7: 812-819.