Incompatibilité entre Trabectedine et cathéter en PUR induisant des tunnélites ? Cas de matériovigilance

Poster n°62

S. Viande, JF. Tournamille, H. Vegas, C. Linassier, MC. Viaud, S. Watt
Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, 2 bd Tonnelé, 37000 Tours

Introduction

Trabectedine (Yondelis®) → agent intercalant du petit sillon de l'ADN indiqué dans le traitement du sarcome et du cancer des ovaires.
≈ 15 jours après l'administration → 7 patients ont présenté une "**tunnélite" :** réaction inflammatoire avec œdème, érythème et induration le long du trajet du cathéter sans signe d'extravasation

➡ **imputabilité du cathéter ? du Yondelis?**

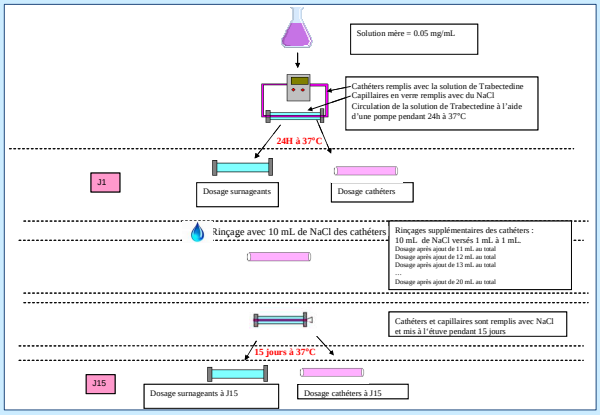
Objectifs

➢ Rechercher :
- une éventuelle interaction et/ou perméabilité cathéter / Trabectedine
- un phénomène de relargage par le cathéter de substances adsorbées

➢ Vérifier l'efficacité du protocole de rinçage.

Matériel et Méthode

➢ 6 cathéters en PUR ont été insérés dans 6 capillaires remplis de NaCl 0,9%.
➢ Une pompe assurait le passage en continu sur 24h à 37°C de la Trabectedine (0,005 mg/mL) afin de reproduire les conditions thérapeutiques.
➢ Après 24h, les cathéters étaient rincés avec 10 mL de NaCl 0,9% puis avec 10 mL supplémentaires versé mL par mL.
➢ Les 6 cathéters et les 6 capillaires étaient ensuite remplis avec du NaCl 0,9% et incubés 15 jours à 37°C.
➢ Des dosages des contenus des cathéters et surnageants étaient effectués par spectrophotométrie UV/IR.



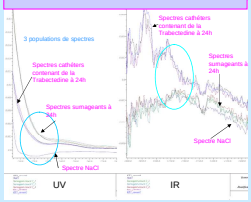
Résultats

❖ **A 24h** : détection de molécules différentes de la Trabectedine dans le surnageant.

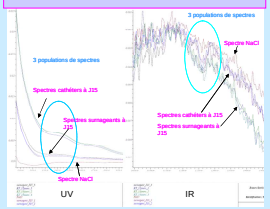
❖ **Après avoir rincé les cathéters par 10 mL de NaCl puis mL par mL** : absence de Trabectedine dès 10mL

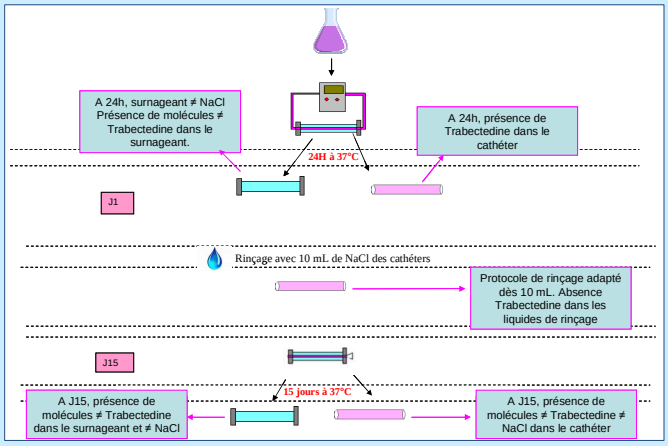
❖ **A 15 jours** :
- Pas de Trabectedine retrouvée dans les cathéters . Les cathéters semblent cependant contenir des molécules à J15 qu'on ne retrouvait pas à J1.
- Détection de molécules différentes de la Trabectedine dans le surnageant, molécules dont le spectre est proche des spectres des molecules retrouvées dans le surnageant à J1.

Comparaison des spectres des cathéters, des surnageant et du NaCl à 24h



Comparaison des spectres des cathéters, des surnageant et du NaCl à J15





Discussion/Conclusion

❖ Limites : - Montage compliqué à réaliser : modélisation pour mimer les conditions d'utilisation ; étanchéité des circuits à assurer, surpression au niveau des connections.
- Difficulté de quantifier la Trabectedine (concentrations à la limite de détection / quantification non réalisée en routine)

❖ A J1, la détection dans le surnageant de substances laisse supposer un relargage de produits de dégradation de la Trabectedine ou du cathéter dont l'identification serait à effectuer par d'autres techniques non disponibles dans notre unité.

❖ A J1, l'absence de Trabectedine dans le cathéter après rinçage indique un **protocole adapté**.

❖ Les analyses à J15 laissent penser que le **cathéter relargue des molécules** dont l'identification nécessite des techniques analytiques complémentaires (Spectrométrie de masse / RMN). Ce **relargage** pourrait **expliquer** les **tunnélites**.

❖ Perspectives : - dosage des échantillons en spectrométrie de masse pour identifier les molécules détectées
- mise en place d'une nouvelle étude construite sur le même modèle avec un plus grand échantillonnage pour confirmer les résultats et les affiner avec de nouvelles techniques d'analyse (spectro de masse, RMN, HPLC…)
- manipulations avec des cathéters en PUR et en silicone afin d'envisager une alternative.

Internes.pharmacie.clocheville@chu-tours.fr