



GSJ: Volume 7, Issue 11, November 2019, Online: ISSN 2320-9186

www.globalscientificjournal.com

Défaillance rénale secondaire au surdosage en méthotrexate chez l'enfant cancéreux

Djamila .Djahida BATOUCHE ¹, Djilali BATOUCHE ², A BOUMEDENE ¹

1- Faculté de médecine Oran.

2-C HU kremlin Bicêtre

Introduction :

Le méthotrexate(MTX) est un cytostatique utilisé pour le traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes. Son élimination est essentiellement rénale et sa toxicité peut se voir pour des doses >500mg /m². Notre objectif est décrire l'aspect évolutif de la néphrotoxicité au méthotrexate à travers 02 vignettes cliniques.

Matériels-Méthodes :

Nous rapportons 02 cas d'insuffisance rénale aigue lors d'un surdosage au méthotrexate (MTX).Les enfants sont initialement traités au centre de pédiatrie cancéreux Oran .Ils reçoivent une chimiothérapie selon le protocole, comportant du HDMTX (Méthotrexate à haute dose) et une association VP-HOLOXAN pendant 13 semaines. Un sauvetage par l'acide folinique est débuté au service d'oncologie pédiatrique 24 à 36 heures après l'injection de MTX à des doses de 15 à 25 mg à répéter toutes les six heures pendant 48 à 72 heures et est adapté aux dosages de MTX. après une hydratation et alcalinisation des urines.

Les enfants sont adressés pour un support technique par l'épuration extra rénale en unité de dialyse enfant du service de réanimation pédiatrique. L'insuffisance rénale est définie par le critère RIFLE. Le dosage de la créatinine sanguine est réalisé chaque jour avant chaque séance de dialyse. le dosage sanguin du méthotrexate est réalisé à jo de la cure et chaque jour après la cure en début de dialyse.

Résultat :

1^{er} cas : MA adolescent de 11 ans atteint d'un ostéosarcome fémoral, traité par MTX à haute dose (9g/m²) chez lequel une insuffisance rénale aiguë oligurique de gravité RIFLE (F) avec une créatinémie de 45mg/l, est apparue après la 2 cure de MTX. L'échographie rénale élimine tout obstacle sur voie excrétrice et montre des reins échogènes. La cinétique sanguine de la créatinine et du méthotrexate est listée dans le tableau 1

Tableau1 : Profil évolutif sanguin de la créatinine et du méthotrexate

Taux sériques	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Créatinine(mg/l)	6,5	8	35	30	25	19	17	12	9	7	6
MTX(mmol/l)	0	1600	900	750	560	500	400	365	250	80	10

La prise en charge thérapeutique consiste en administration d'acide folinique à posologie élevée, associée à une épuration extrarénale par HDI (hémodialyse intermittente) quotidienne pendant 11 jours. L'évolution est favorable. La fonction rénale s'est normalisée au bout de la deuxième semaine du traitement.

2eme cas : adolescente de 14 ans opérée d'un ostéosarcome ostéogénique de l'extrémité inférieure du fémur droit, puis traitée à haute dose par le MTX. **12 g/m²**, à la quatrième cure, une insuffisance rénale sévère oligo-anurique de gravité RIFLE (F) s'installe avec une créatininémie à 67mg/l. L'échographie rénale montrait des reins de taille normale d'échostructure échogène sans dilatation des cavités excrétrices.

Des complications extra rénales à type de mucite gastro intestinale importante et une insuffisance hépatique se sont manifestées à j6 de traitement.

Une séance d'épuration extra rénale est décidée à j3 du traitement pendant 9 jours mais la patiente décéda au 10^{ème} jour du traitement dans un tableau d'insuffisance hépato cellulaire.

La cinétique sanguine quotidienne du méthotrexate et de la créatininémie est la suivante (fig1) :

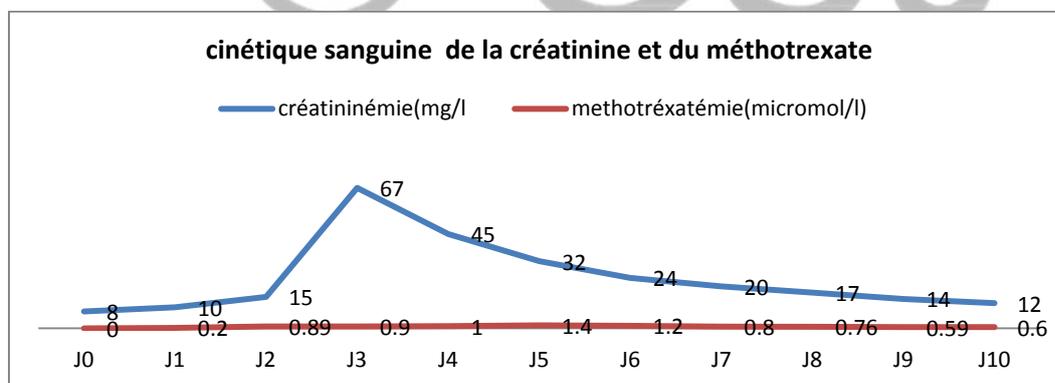


Fig1 : profil évolutif des taux sanguins de la créatinine et du methotrexate.

Conclusion :

Le MTX, antimétabolite de la classe des antimétabolites, agit en inhibant la synthèse des folates réduits. La toxicité aiguë du MTX consiste essentiellement en une insuffisance rénale aiguë, par précipitation intratubulaire. L'IRA retarde son élimination et peut induire une toxicité générale.

Discussion :

Le méthotrexate à hautes doses (MTXHD) est utilisé en général à la posologie de 3 à 8g/m², mais parfois beaucoup plus dans certains sarcomes. Ses principales indications sont les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), les lymphomes non hodgkiniens et notamment les lymphomes cérébraux, les lymphomes de Burkitt et les sarcomes de l'adulte et de l'enfant [1]

Le MTX est un antimétabolite qui inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) et induit une déplétion des folates réduits intracellulaires nécessaires à la synthèse des bases puriques et de certains acides aminés. Le MTX est une petite molécule (PM 454 d) qui circule majoritairement sous forme liée à l'albumine (50-80 %) ou libre [2].

Le MTX est principalement métabolisé en 7-OH-MTX (métabolite inactif) et en dérivés poly-gamma-glutamyl actifs. L'élimination principale est urinaire sous forme inchangée et se fait à 60 à 90 % en 24 heures. Cette élimination implique partiellement une sécrétion tubulaire proximale. Le MTX et le 7-OH-MTX précipitent dans les tubules rénaux à PH acide [3,4]. Une insuffisance rénale aiguë par précipitation intratubulaire de méthotrexate et de son métabolite inactif le 7-OH-MTX, peut conduire à un retard d'élimination et donc à un surdosage en méthotrexate. La persistance d'une méthotrexatémie élevée expose en effet à des toxicités extrarénales sévères pouvant être fatales : hématologiques (aplasie), cutanéomuqueuses, neurologiques, pulmonaires et hépatiques.

La thérapie par MTX-HD impose une hyperhydratation alcaline (pH urinaire > 7,5) préalable et l'utilisation précoce de son antidote, l'acide folinique (50 mg par six heures dès H24), et la surveillance des taux circulants de méthotrexate à H24, H48 et H72. Certains médicaments sont à proscrire comme le Bactrim®, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, qui inhibent la fixation du méthotrexate à l'albumine et en favorisent la néphrotoxicité.

Même si toutes les précautions d'usage sont respectées, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose tubulaire aiguë reste une complication rare (2 à 4 % des cas) mais redoutable du MTX à forte dose [5]. Widemann [5] et ses collaborateurs revoient dans une population sélectionnée un total de 3887 patients traités pour ostéosarcome par HDMTX, trouvèrent une incidence de 68 patients avec une IRA soit (1.8%) et 6,4% dans la série de De Miguel [6]

Dans notre étude nous avons dialysé 02 patients ayant présenté une IRA à la suite d'un surdosage en méthotrexate. Les dossiers ont été colligés en rétrospectif durant 20 ans. Les 02 enfants nous ont été adressés pour un support thérapeutique. Nous ne pouvons pas rapporter les cas connus et traités par le MTX au sein du service d'oncologie pédiatrique à ORAN qui ont présenté une IRA qui a simplement nécessité un traitement symptomatique ou conservateur de l'IRA. Par ailleurs, certains enfants sont suivis dans d'autres centres comme à Tlemcen pour lesquels les données ne sont pas disponibles.

Après la 1^{ere} infusion du méthotrexate la fonction rénale était surveillée quotidiennement chez nos patients, tous avaient une oligurie alors que dans plusieurs publications adultes, la néphrotoxicité au (MTX HD) s'accompagne d'une diurèse conservée [7-10]. ceci peut être expliqué par le fait que nos patients manifestaient une intolérance digestive avec des épisodes de vomissements (02 cas), une altération de l'état général avec une cachexie importante et état septique (dans un des cas) contribuant à une hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle qui aggrave la toxicité du MTX, et retarde donc son excrétion, et a rendu peut être inefficace le sauvetage ce qui a induit une toxicité générale du MTX chez notre 2^{eme} patiente.

En cas d'administration du MTXHD, Certains médicaments sont à proscrire comme le Bactrim®, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, qui inhibent la fixation du méthotrexate à l'albumine et en favorisent la néphrotoxicité [11,12]. De telles altérations de l'élimination ont aussi été rapportées avec les pyrazolés, les sulfamides, les thiazidiques, les aminosides, certaines pénicillines et des macrolides [13], et plus récemment avec l'oméprazole [14], la mezlocilline [15], la pipéracilline [16]. Maiche et col [17] notèrent chez 60 patients traités soit pour ostéosarcome, soit pour lymphome malin non hodgkinien par HDMTX, 20 des patients développèrent une insuffisance rénale sévère. Ces patients recevaient en plus d'autres médicaments comme AINS ($n = 6$), sulfonamide ($n = 1$), iopamidol ($n = 1$), cefotaxime ($n = 2$), pindalol ($n = 1$), et carbamazépine ($n = 1$). Dans un rapport récent [18] chez un garçon âgé de 14 ans qui recevait du HDMTX en infusion et d'autres drogues comme ifosfamide et etoposide, la clairance du méthotrexate était altérée à partir de la 4^{eme} et 5^{eme} infusion du MTX.

L'acide folinique, antidote du MTX, reconstitue la réserve cellulaire de folates réduits et rétablit la synthèse des nucléotides. Le sauvetage par l'acide folinique est débuté 24 à 36 heures après l'injection de MTX à des doses de 15 à 25 mg à répéter toutes les six heures pendant 48 à 72 heures et à adapter aux dosages de MTX.

Le dosage de la concentration plasmatique de MTX permet en effet d'évaluer le risque de toxicité et d'adapter individuellement les doses d'acide folinique selon des protocoles Thérapeutiques. Un haut risque de toxicité (rénale ou extrarénale) est attendu lorsque les méthotrexatémies sont supérieures à 15 μM à H24, à 1,5 μM à H48 et à 0,5 μM à H72. Dans le cas contraire, une surveillance attentive [19] clinique et biologique, une hydratation alcaline et un sauvetage prolongés doivent être mis en place. Dans notre 2^{eme} observation la patiente avait un taux sérique du MTX élevé de 20 micromol à j1 de traitement ce qui a conduit à une toxicité hépatique compliquée d'une insuffisance hépatocellulaire au 7^{eme} jour du traitement et au décès au 9^{eme} jour d'hospitalisation.

L'épuration extrarénale peut être indiquée en cas de troubles électrolytiques menaçant ou de surcharge hydrosodée. L'utilité de la dialyse ou d'une plasmaphérèse pour soustraction du MTX en cas de surdosage associé à une IRA a été discutée. Quelle que soit la méthode utilisée (hémodialyse, dialyse à haut flux, hémofiltration ou échange plasmatique), la concentration plasmatique s'abaisse mais s'élève à nouveau rapidement (rebond) par diffusion dès l'arrêt de la dialyse. [12]

Dans notre expérience nous utilisons l'hémodialyse intermittente quotidienne de 08 heures de temps et nous changeons systématiquement le capillaire de dialyse à H4 ceci pour éviter le point cut off (saturation de la membrane de dialyse). Mais aucune étude n'a montré un avantage décisif à ces techniques soustractives qui ne sont donc pas indiquées systématiquement. HDI intermittente à haut débit pourrait être efficace [20].

D'autres options ont été envisagées pour le traitement de l'IRA par surdosage en MTX (thymidine comme antidote du MTX ; enzymes de type carboxypeptidases-G qui convertissent rapidement le MTX en métabolites inactifs), mais n'ont pas été validées par des essais cliniques. La glucarpidase ou carboxypeptidase G2 (CPDG2) est une métalloenzyme à zinc qui hydrolyse le MTX en acide glutamique et en un dérivé de l'acide ptéroïque, l'acide diamino-méthylptéroïque (ADAMP), tous deux inactifs et non toxiques. Elle est disponible en France (Voraxaz®) avec une autorisation temporaire d'utilisation [21]. Cette enzyme recombinante bactérienne hydrolyse le méthotrexate en métabolite inactif, l'acide 2,4-diamino-N-méthylptéroïque. Elle permet une diminution importante et rapide des taux de méthotrexate circulant (98,7 % en 15 minutes), mais on observe un rebond des méthotrexatémies chez 60% des patients [12].

Une étude non randomisée, multicentrique, portant sur 82 enfants avec un surdosage en méthotrexate a testé l'administration de CPDG2 en association à une hyperhydratation alcaline et à l'acide folinique forte dose (100 mg/m² toutes les six heures) avec des résultats similaires [21].

En Général la néphrotoxicité du HDMTX est réversible à l'arrêt du traitement. Le délai de récupération rénale après traitement symptomatique est de 16 jours sans insuffisances rénales résiduelles.

Conclusion

Le MTX à haute dose est un traitement de nombreuses pathologies onco- hématologiques, il peut induire une morbidité importante. La gestion de sa toxicité passe par la prévention selon des mesures bien codifiées qui doivent être bien suivies.

Références :

1. Milano G, Thyss A, Renee N, Schneider M, Namer M, Boublil JL, et al. Plasma levels of 7-hydroxymethotrexate after highdose methotrexate treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983 ; 11 : 29-32
2. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:168-73
3. Lankelma J, Vander Klein E, Ramaekers F. The role of 7-hydroxymethotrexate during methotrexate anti-cancer therapy. *Cancer Lett* 1980;9:133–142.
4. Smeland E, Fuskevag OM, Nymann K et al. High-dose 7-hydroxymethotrexate:acute toxicity and lethality in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;37:415–422.
5. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11:694—703.
6. De Miguel D, Suarez JG, Martin Y, Gil-Fernandez J , Burgaleta C.Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 3762–3766
7. Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol* 1999;17:1589–94.
8. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983;1:208–216.
9. Lawrenz-Wolf B, Wolfrom C, Frickel C et al. [Severe renal impairment of methotrexate elimination after high dose therapy]. *Klin Padiatr* 1994;206:319–326.
10. Widemann BC, Balis FM, Murphy RF et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 1997;15:2125–213497.
11. Cirolidi M, Darmon M, Azoulay E (2005) Insuffisance rénale aiguë chez le malade d'oncohématologie. *Réanimation* 14: 508-18
12. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B *et al.* (2004) High-dose methotrexate induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 100: 2222-32
13. Illiger HJ, Bornmann L, Herdrich K. Methotrexate. Drug interactions in the therapy of malignant diseases. 3rd Edition.Munich : W. Zuckschwerdt Verlag ; 1995. p. 114-21.
14. Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993 ; 33 : 82-4.
15. Dean R, Nachman J, Lorenzana AN. Possible Methotrexate-Mezlocillin interaction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992 ; 14 :88-92.
16. Najjar TA, Abou-Auda HS, Ghilzai NM. Influence of piperacillin on the pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998 ;42 : 423-8.
17. Maiche AG, Lappalainen K, Teerenhovi L. Renal insufficiency in patients treated with high dose methotrexate. *Acta Oncol.* 1988;27:73–74.

18. Peyriere H, Cociglio M, Margueritte G, Vallat C, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Optimal management of methotrexate intoxication in a child with osteosarcoma. *Ann Pharmacother*. 2004;36:422–427
19. Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100:1724–1733
20. Kapoor M, Chan GZ malignancy and renal disease in : groeger JS Carlson RW , GEHEB ma? Eds
Critical care clinics oncology and critical care .philadelphia: WB Dauders; 2001;1:571-98
21. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G,et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005; 92:480-7.

© GSJ