

CASE REPORT



Nephrotoxicity related to the use of high-dose methotrexate: a case report

Mohamed Habib BELMAHI^{1,2}, Soumia TEHAMI^{1,2}, Houyem MEKIDECHE^{1,2}

1. Université 3 de Constantine, Faculté de médecine - Algérie
2. Laboratoire de toxicologie, CHU Constantine - Algérie

ABSTRACT

Introduction. Methotrexate is one of the main chemotherapeutic choices for various types of cancer, the use of the latter at high doses can cause renal toxicity, we report here the case of a patient with acute lymphoblastic leukemia, treated with high-dose methotrexate and which complicated with acute nephrotoxicity and a remarkable delay in the elimination of MTX despite the use of nephroprotection means. **Observation and discussion.** A 25-year-old woman, admitted to the University Hospital Center of Constantine-Algeria for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in March 2024. She received a dose of 8500 mg of MTX in 24-hour infusion and folinic acid, hydration with glucose serum and alkalization with bicarbonates. An MTX dosage was carried out at the toxicology laboratory by an immunoenzymatic method. The samples received at the laboratory correspond to sampling times of 48h, 120h, 192h and 288h from the start of the infusion. This clinical case highlights a remarkable delay in the elimination of MTX; the dosage gave concentrations higher than the standards used for the interpretation of the results of therapeutic monitoring and an increase in creatinine levels. Based on the thesaurus of drug interactions, no interactions were reported. **Conclusion.** Nephroprotective measures are recommended and monitoring of the blood concentration of MTX is necessary from the start of treatment.

ARTICLE HISTORY

Received 11 Jul 2024
Accepted 25 Jul 2024

KEYWORDS

Methotrexate, nephrotoxicity, dosage, interaction, Leukemia.

CORRESPONDING AUTHOR

Soumia TEHAMI
tehamisoumia25@gmail.com

1. INTRODUCTION

Le méthotrexate (MTX) est un antagoniste du folate développé pour la première fois pour le traitement des tumeurs malignes et ensuite utilisé dans les maladies non néoplasiques comme médicament anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseur (1). Aujourd'hui, le méthotrexate constitue l'un des principaux choix chimio-thérapeutiques pour divers types de cancer, il est également efficace pour les patients atteints de psoriasis, de lupus érythémateux disséminé, de maladies inflammatoires de l'intestin, de vascularite et de nombreuses autres maladies du tissu conjonctif (2).

Le MTX n'est généralement pas associé à une toxicité rénale, sauf en cas de dysfonction rénale sous-jacente. Cependant, l'utilisation de ce dernier à des doses élevées présente plusieurs effets secondaires parfois sévères ; une toxicité rénale, une

neurotoxicité, une hémato-toxicité, une toxicité cutanée, une toxicité pulmonaire et une toxicité gastrointestinale (3).

La néphrotoxicité est expliquée par la précipitation du MTX dans les tubules rénaux induisant des lésions tubulaires appelées "néphropathie cristalline". Des mesures de néphroprotection tel une pré-hydratation, une alcalinisation des urines par une perfusion de soluté bicarbonaté sont généralement recommandées (4,5).

Nous rapportons ici le cas d'une patiente atteinte d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), traitée par le méthotrexate à haute dose et qui a compliqué d'une néphrotoxicité aiguë et d'un retard remarquable de l'élimination du MTX malgré l'utilisation des moyens de néphroprotection (une pré-hydratation préalable et une perfusion d'un soluté de bicarbonate et l'administration de l'acide folinique).

2. OBSERVATION

Une femme de 25ans, admise au niveau du centre hospitalo-universitaire de Constantine-Algérie pour le traitement d'une LLA en mars 2024, a reçu une dose de 8500 mg de MTX en perfusion de 24 heures et de l'acide folinique chaque 6h durant les premières 36h à partir du début de la perfusion (à raison de 11 doses). Une hydratation avec le sérum glucosé et une alcalinisation avec les bicarbonates ont été appliquées avec vérification du pH urinaire. La patiente présente comme maladies sous-jacentes une hépatite B et une tachycardie sinusale. Elle prend comme traitement l'entécavir (médicament antiviral), le propranolol (un bêtabloquant) et l'allopurinol (un hypo-uricémiant).

Un dosage du MTX (à la demande du médecin traitant) a été effectué au niveau du laboratoire de toxicologie par une méthode immuno-enzymatique (automate VIVA E®) avec une limite de quantification de 0,3 µmol /L. Les échantillons reçus au niveau du laboratoire correspondent à des temps de prélèvement de 48h, 120h, 192h et 288h du début de la perfusion. Par ailleurs, la patiente ne présente aucun signe clinique alarmant.

Les résultats du dosage du MTX sont représentés dans le tableau 1. Le dosage de la créatinine a donné les valeurs représentées dans le tableau 2.

Tableau 1. Résultats du dosage du MTX.

Heure du prélèvement	48h	120h	192h	288h
Concentration du méthotrexate (µmol /L)	11,7	5,28	1,67	<0,3

Tableau 2. Résultats du dosage de la créatinine.

Heure du prélèvement	24h	144h
Concentration de la créatinine	27mg/dl	19mg/dl
Normes	0,5 à 1,1mg/dl (femme)	

3. DISCUSSION

Le suivi thérapeutique du MTX lors de son utilisation à haute dose est recommandé par la plupart des protocoles actuels, dont l'objectif est de déceler toute élimination retardée pouvant engendrer un risque accru d'insuffisance rénale, l'analyse est effectuée généralement sur des prélèvements de 24h, 48h et 72h du début de la perfusion (6). Dans notre cas nous avons travaillé

sur des prélèvements de 48h, 120h, 192h et 288h, ces derniers ont été réalisés suite à la demande du médecin traitant.

Ce cas clinique met en évidence un retard remarquable de l'élimination du MTX ; le dosage de ce dernier a donné des concentrations supérieures aux normes utilisées pour l'interprétation des résultats du suivi thérapeutique (5 µmol /l pour le prélèvement de 24h, 0,5 µmol /l pour le prélèvement de 48h, et <0,3 µmol /l pour le prélèvement de 72h) et une élévation des taux de la créatininémie. Une étude réalisée sur 264 enfants traités pour LLA a démontré que l'augmentation de la créatinine sérique était significativement corrélée au temps d'élimination du MTX (7).

Le méthotrexate (et son métabolite 7-hydroxy-méthotrexate) sont néphrotoxiques, il est donc possible que l'administration de MTX s'accompagne d'une atteinte précoce de la filtration glomérulaire, dès la 24ème heure de traitement (6). Il est recommandé de pratiquer des mesures de protection pour diminuer le risque de néphrotoxicité et faciliter l'élimination du MTX (5). La patiente a également reçu de l'acide folinique chaque 6 h, dans premières 36h à raison de 11 doses, associé à une hydratation avec le sérum glucosé ainsi qu'une alcalinisation par les bicarbonates avec vérification du pH urinaire.

par ailleurs, il est important de prendre en compte les traitements médicamenteux concomitants, en effet, des interactions médicamenteuses potentiellement mortelles sont connues entre le MTX et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le probénécide et la pénicilline G (8). Des modifications de la pharmacocinétique du MTX ont été liées à une administration de l'amphotéricine B et des inhibiteurs du proton (9,10).

En se basant sur le thésaurus des interactions médicamenteuses, aucune interaction n'a été signalée (11). Des études approfondies sont donc nécessaires pour déceler toutes les interactions médicamenteuses possibles et comprendre leurs mécanismes. Les transporteurs d'anions organiques multi-spécifiques (OAT) au niveau des tubules rénaux et au niveau des cellules hépatiques qui sont une cible d'interactions médicamenteuses non négligeable nécessitant une attention particulière. Ces transporteurs interviennent dans le processus d'élimination des médicaments et le MTX et l'entécavir sont des cibles possibles de ces derniers (12,13).

4. CONCLUSION

Le MTX est l'un des principaux médicaments utilisés en chimiothérapie classique, son utilisation à haute dose dans cette indication peut être néphrotoxique. Ainsi des mesures de néphroprotection sont recommandées et une surveillance de la concentration sanguine de ce dernier est nécessaire dès le début du traitement. Une collaboration entre les oncologues,

hématologues, néphrologues et toxicologues est nécessaire pour une meilleure prise en charge des patients candidats à de fortes doses de MTX.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology*. 1 mai 2000;47(2):247-57.
2. Nancey S, Laharie D. Méthotrexate et MICI : mode d'action, indications/utilisation. | Hépatogastro & Oncologie Digestive | EBSCOhost [Internet]. Vol. 31. 2024 [cité 31 mars 2024]. p. 8. Disponible sur: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.1684%2Fhpg.2024.2716?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.1684%2Fhpg.2024.2716>
3. Gaïes E, Nadia J, Trabelsi S, Salouage I, Charfi R, Lakhali M, et al. Methotrexate Side Effects: Review Article. *J Drug Metab Toxicol* 2157-7609 Impact Factor 127. 21 avr 2012;3:123-5.
4. Kabbali N, Chouhani BA, Bardai G, Houssaini T. Rein et agents anticancéreux. 1 déc 2021;
5. ANSM [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Information de sécurité - Méthotrexate haute dose (MTX-HD) : 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>
6. Le Guellec C, Blasco H, Benz I, Hulin A. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate au décours de son administration à haute-dose. *Therapies*. mai 2010;65(3):163-9.
7. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol*. avr 2003;51(4):311-20.
8. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Hosoyamada M, Cha SH, et al. Characterization of Methotrexate Transport and Its Drug Interactions with Human Organic Anion Transporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 août 2002;302(2):666-71.
9. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2009;67(1):44-9.
10. Gaïes E, Trabelsi S, Sahnoun R, Salouage I, Hamza I, Jebabli N, et al. Modification de la pharmacocinétique du méthotrexate suite à l'administration d'amphotéricine B: à propos d'un cas. *J Afr Cancer Afr J Cancer*. 2010;4(2):264-6.
11. ANSM [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
12. Huo X, Liu K. Renal organic anion transporters in drug–drug interactions and diseases. *Eur J Pharm Sci*. janv 2018;112:8-19.
13. Marin JGG, Cives-Losada C, Macias RIR, Romero MR, Marijuan RP, Hortelano-Hernandez N, et al. Impact of liver diseases and pharmacological interactions on the transportome involved in hepatic drug disposition. *Biochem Pharmacol*. 24 mars 2024;116:166.