

ORIGINAL ARTICLE**Methotrexate in Pediatric Clinical Practice: Therapeutic Monitoring and Toxicological Aspects**

Mohamed Habib BELMAHI, Kenza BOUDEMAGH

Laboratoires de Toxicologie, Faculté de médecine, Département de Pharmacie, Université Salah Boubnider Constantine 3, P.O. Box 72, 25000 Constantine, Algérie

ABSTRACT

Chemotherapy plays a pivotal role in treating childhood cancer, involving various molecules. Methotrexate, widely used in pediatric oncology at doses exceeding 1 g/m², exhibits high inter-individual pharmacokinetic variability and significant toxicity. Regular monitoring of methotrexatemia levels may prove beneficial. Our study aims to demonstrate the value of therapeutic methotrexate monitoring for assessing toxicity and optimizing folic acid dosing based on methotrexatemia rates. We conducted this study on 12 children with acute lymphocytic leukemia, osteosarcoma, and non-Hodgkin's lymphoma. Methotrexate dosing employed the EMIT immunoenzymatic method. Among 48 dosages, 25% exceeded the toxicity threshold, with methotrexate directly implicated in effects for only one patient. Comparing recommended folic acid dosages to those prescribed by pediatricians revealed a 20% excess in folic acid use. Biochemical assessment-based methotrexate monitoring is a valuable tool for safe chemotherapy administration, facilitating toxic effect monitoring and proper folic acid supplementation.

ARTICLE HISTORYReceived 14 Jul 2024
Accepted 19 Sep 2024**KEYWORDS**Pediatric oncology,
methotrexate, therapeutic
monitoring.**CORRESPONDING AUTHOR**Kenza BOUDEMAGH
kenzaboudemagh@live.com**1. INTRODUCTION**

Les cancers chez l'enfant sont rares, représentant environ 1 % de l'ensemble des cas de cancer. Cependant, leur gravité, leur durée et leur traitement en font un problème de santé publique majeur. Les formes de cancer les plus fréquentes chez l'enfant touchent le système hématopoïétique, les ganglions lymphatiques, l'encéphale et les os. Elles représentent 59,4 % de tous les cancers chez les garçons et 58,3 % chez les filles (1). Les trois principales armes thérapeutiques utilisées, par ordre décroissant de fréquence, sont la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. La chimiothérapie est administrée dans environ 80 % des cas, souvent en tant que traitement néoadjuvant, c'est-à-dire en première intention pour réduire la taille de la tumeur et détruire d'éventuelles micro-métastases (2). Elle est généralement administrée de manière séquentielle, avec une intensité de dose supérieure à celle utilisée chez les adultes. La

durée du traitement est généralement inférieure à un an, mais elle peut également être délivrée de manière semi-continue à des doses modérées sur une période plus longue, allant jusqu'à 2 ans pour le traitement d'entretien. Le méthotrexate, un médicament anticancéreux, est largement utilisé en oncologie pédiatrique. Administré par voie intraveineuse, il est souvent associé à l'acide folinique pour réduire ses effets secondaires. Le dosage du méthotrexate est essentiel pour guider cette thérapie, notamment dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë chez l'enfant. Le méthotrexate est principalement utilisé pendant la consolidation et la prophylaxie des atteintes du système nerveux central. Les doses varient en fonction de l'âge de l'enfant et du type de cancer. Cette dose est de 3g/m²/jour pouvant aller jusqu'à 8g/m². En cas d'ostéosarcome, l'administration préopératoire de méthotrexate se fait généralement en perfusion hebdomadaire, avec des doses de 8

à 12 g /m². Après une bonne réponse, des cycles postopératoires peuvent être pratiqués. Dans certains cas comme lymphome malin non hodgkinien , le méthotrexate est également utilisé à forte dose (1 à 3 g /m²) (3,4).

2. METHODES

Notre travail concerne 12 enfants cancéreux atteints de leucémie aigüe lymphoblastique , d'ostéosarcome de lymphome malin non hodgkinien, traités par une chimiothérapie anticancéreuse à base de méthotrexate hospitalisés au niveau du service d'oncologie pédiatrique centre hospitalo-universitaire Constantine. Dans le cadre d'un suivie thérapeutique, 3 prélèvements ont été réalisé pour chaque patients de 24H, 48H et 72H de la perfusion du médicament . Le dosage du méthotrexate dans sérum des sérums a été réalisé par EMIT en utilisant un automate d'immunoanalyse SIEMENS Viva E. Nous avons respecté au cours de l'étude l'anonymat des patients et les principes éthiques de la déclaration d'Helsinki.

3. RESULTATS

Les seuils de toxicité pour les 3 temps de prélèvements sont résumés dans tableau 1. Les résultats des pourcentages de toxicité selon les dosages effectués sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 1. Seuils de toxicité selon l'heure du prélèvement (4).

Heure du prélèvement	Seuil de toxicité (µmol/L)
24 Heure	5
48 Heure	0,5
72 Heure	0,05

Le tableau 3 résume les résultats de la comparaison entre dose d'acide folique administrée et dose calculée et à partir des moyennes des deux posologies, le pourcentage d'acide folique en excès est calculé par l'équation suivante :

$$\% \text{ Ac Folique} = \frac{\text{Moyenne de la posologies administrées} - \text{Moyennede la posologie calculées}}{\text{Moyennede la posologie calculées}} \times 100$$

Tableau 2. Pourcentage de toxicité selon les dosages effectués.

Heure	Seuil (µmol/L)	Nombre de dosages	Nombre ≥ seuil toxique	pourcentage
24h	5	16	6	12,5%
48h	0,5	16	3	6,25%
72h	0,05	16	3	6,25%
Total		48	12	25%

Tableau 3. Comparaison entre dose d'acide folique administrée et dose calculée.

Patients	Quantité d'acide folique administrée (mg)	Quantité d'acide folique calculée (mg)
P1	27,3	21,84
P2	12,6	10
P3	13,5	10,8
P4	10,5	8,4
P5	17,25	13,4
P6	13,2	11
P7	10,95	8,76
P8	18	14,4
P9	22,2	17,76
P10	9,45	7,56
P11	10,35	8,28
P12	12,15	9,72

4. DISCUSSION

Le dosage de la méthotrexatemié est indiqué chez les enfants en oncologie pédiatrique atteints d'hémopathies malignes sous des doses élevées (> 1 g/m²) . Il consiste à effectuer des dosages plasmatiques à différents délais post perfusion.

A cet effet, la méthotrétaxémie a été dosée chez les 12 patients au niveau du laboratoire de toxicologie par un automate VIVA E SIMENS®. Les échantillons ont été dosé par une technique immuno-enzymatique avec une limite de quantification de 0,3 µmol /L. Ce dosage sert à surveiller le taux plasmatique qui doit être inférieur au seuil de toxicité. Sur les 48 analyses faites 25% sont au-dessus du seuil de toxicité, 12,5 % à la 24^{ème} heure et 6,25% au-delà de la 48^{ème} et 72^{ème} heure. Un seul dosage de MTX n'est pas suffisant, il faut donc plusieurs dosages à différents délais post-perfusion (4).

Une méthotrétaxémie supérieur au seuil toxique implique l'administration de l'acide folique . L'acide folique prévient l'apparition des manifestations toxiques hématologiques, cutanéomuqueuses et digestives mais surtout lutter contre l'atteint rénale. La posologie d'acide folique a administré dépend de la concentration plasmatique de MTX et du temps écoulé depuis le début de la perfusion en fonction d'un nomogramme (Figure 1). Nous avons comparé les posologies utilisées par les cliniciens avec celles normalement instaurées « Posologies calculées ». A partir des moyennes des deux posologies, nous calculerons le pourcentage d'acide folique en excès .On constate que les quantités administrées sont supérieures aux quantités calculées avec un pourcentage de 20%. Le but du STP du MTX est l'adaptation du sauvetage folinique et par conséquence minimiser les effets secondaires de la chimiothérapie (4).

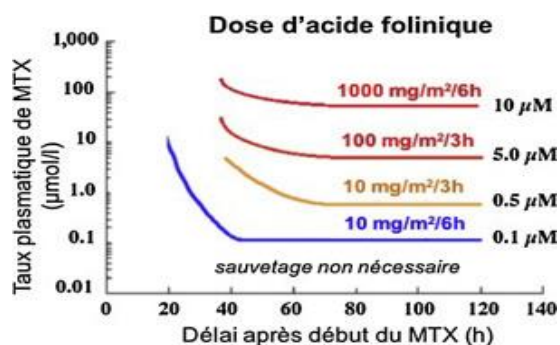


Figure 1. Nomogramme de sauvetage par l'acide folinique [2].

5. CONCLUSION

Le suivi thérapeutique du méthotrexate est classé selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique comme recommandé (4). Il constitue un outil très utile dans la bonne conduite d'une chimiothérapie par le méthotrexate, en permettant le contrôle de la toxicité, la surveillance des effets toxiques et la bonne conduite de sauvetage par l'acide folinique. L'efficacité de la prise en charge des enfants recevant ce cytotoxique nécessite une collaboration entre les oncologues, les pédiatres et les toxicologues.

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

REFERENCES

1. Olafur G, Barton A. Methotrexate and childhood leukemia. *Cancer Investigation* 2009 ;(9) :53-60. doi.org/10.3109/07357909109032800
2. Hugo G, Véronique L, François G et al .Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose. *Néphrologie & thérapeutique* 2018 (14) : 103-113. doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.015
3. Roye B, Bouchet S, Goldwirt L , et al . Suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate à haute dose. *EMC* 2021. Doi : 10.1016/S2211-9698(21)43174-2
4. 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. *Thérapies*. mai 2010;65(3):163-9. <https://doi.org/10.2515/therapie/2010016>