

PRISE EN CHARGE NEUROTOXICITÉ AIGÜE AU METHOTREXATE EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

CONTEXTE

La neurotoxicité liée au méthotrexate (MTX) est une cause de morbidité et mortalité significative chez les patients traités par chimiothérapie. Cette complication peut être aiguë, subaiguë, ou à long terme. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé, plusieurs voies métaboliques étant impliquées au niveau cellulaire (altération de l'homéostasie du folate, de l'homocystéine, toxicité neuronale directe, libération d'adénosine, etc).

La neurotoxicité aiguë se manifeste généralement 2-14 jours après l'administration intrathécale ou intraveineuse (haute dose notamment) du méthotrexate. La présentation clinique est très variable incluant céphalées, convulsions, hémiparésie, aphasie, trouble de l'état de conscience. Une leucoencéphalopathie est souvent mise en évidence à l'imagerie (IRM) dans ce contexte.

Une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide est indispensable. Les approches thérapeutiques et prophylactiques proposées dans la littérature (acide folinique, aminophylline, dextrométhorphan) sont controversées à l'heure actuelle et se basent principalement sur la description de séries de cas cliniques. Un mécanisme potentiel de la neurotoxicité au MTX est l'accumulation d'adénosine en raison d'une réduction de production des purines et ce mécanisme est à la base de l'indication à un traitement par aminophylline qui permet le déplacement de l'adénosine de récepteurs centraux.

INVESTIGATIONS

Devant toute suspicion de neurotoxicité aiguë au méthotrexate les investigations suivantes sont recommandées :

- Examen clinique approfondi
- Imagerie cérébrale par IRM dans les 24h
- Electroencéphalogramme (EEG) selon avis neuropédiatrique
- Ponction lombaire selon tableau clinique
- Bilan sanguin : FSC, ionogramme, fonction rénale, tests hépatiques, glycémie, hémocultures +/- sérologies/PCR virales

Le diagnostic différentiel à évoquer inclut : infection (encéphalite, méningite), hypertension artérielle (CAVE : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES), troubles électrolytiques, hypoglycémies, traumatisme, hémorragie intracrânienne, thrombose cérébrale, causes toxiques autres

PRISE EN CHARGE

- Hospitalisation aux soins continus/intensifs avec contrôles neurologiques rapprochés.
- Avis neuropédiatrique

TRAITEMENT :

- Monitoring cardiaque et saturation en continu (CAVE : trouble du rythme, hypotension)
- Acide folinique (Leucovorin) : 15 mg/m²/dose IV q 3-6 heures
- Aminophylline 2.5 mg/kg/dose i.v. (= 2mg/kg/dose théophylline)
 - Dilution ad 100ml NaCl 0.9%
 - Administration i.v. sur 60 minutes
 - Une deuxième dose à 12-24 h peut être envisagée selon l'évolution clinique
- Hydratation intraveineuse (100% des besoins liquidiens)

SUIVI

- Un suivi clinique est indiqué jusqu'à résolution de la symptomatologie ainsi qu'à distance.
- Un suivi radiologique par IRM cérébrale rapproché est indiqué si l'évolution clinique est défavorable. Si l'évolution clinique est rapidement favorable, un suivi radiologique est indiqué à distance de 3-6 mois de l'épisode initial. A noter que l'indication à une reprise du traitement IT et/ou systémique de MTX n'est pas lié à l'évolution radiologique mais à la présence et à la

			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Crosazzo L. & Ceppi F	Beck-Popovic M.	31.05.2017	20.07.2018

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

durée des symptômes cliniques. Sous traitement pour une LLA, des signes radiologiques de leucoencéphalopathie sont mis en évidence jusque dans environ 20% des cas de patients asymptomatiques.

RÉINTRODUCTION D'UN TRAITEMENT DE MÉTHOTREXATE SUITE À UNE NEUROTOXICITÉ

- 1- Une réintroduction du MTX IT est possible chez les patients qui ont une récupération clinique rapide (24-48h) de leur neurotoxicité. Un traitement de prophylaxie est indiqué avec le ttt par MTX IT :
 - Leucovorine : 5 mg/m²/dose x 2 donné 24h et 36h après le MTX IT et/ou
 - Aminophylline 2.5 mg/kg/dose i.v. (= 2mg/kg/dose théophylline) 1 dose au moment de l'IT
- 2- Si la récupération clinique est supérieure à une semaine, une réintroduction du traitement par MTX IT et de HD-MTX systémique est déconseillée.
- 3- Si la récupération clinique de la neurotoxicité est supérieure à 48h mais < à 1 semaine, le cas doit être discuté en équipe multidisciplinaire.

ALTERNATIVE AU MTX IT POUR LA PROTECTION DU SNC

1. IT de ARA-C avec Hydrocortisone:

1 et <2	Ara-C 16 mg et HC 8 mg
2 et <3	Ara-C 20 mg et HC 10 mg
3 et <9	Ara-C 24 mg et HC 12 mg
≥9	Ara-C 30 mg et HC 15 mg
2. Modification du protocole avec introduction de doses supplémentaire de PEG-Asp et de dexaméthasone à la place de prednisone. Protocole personnalisé.
3. Radiothérapie cranio-spinale 12 Gy

RÉFÉRENCES

- Bhojwani D et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2014, 32:949-959
- Inaba H et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol 2008; 19: 178-184.
- Vezmar S et al. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy 2003, 49:92-104, 2003
- Bernini JC et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. Lancet 1995 345: 544-47
- Cronstein BN et al. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. J Clin Invest 1993;92:2675–2682