

## Protocole de désensibilisation dans le cas d'une allergie au méthotrexate utilisé à hautes doses

Marie-Élaine Métras<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Audrey Marchildon Juneau<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Caroline Ruel<sup>1,3</sup>, Pharm.D.

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de cet article, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Pharmacie Jean-Coutu, Sainte-Rose (Québec) Canada

Reçu le 12 octobre 2012; Accepté après révision par les pairs le 7 mars 2013

### Résumé

**Objectif :** Illustrer le cas d'un patient ayant présenté une réaction allergique importante au méthotrexate utilisé à hautes doses et détailler la prise en charge médicale effectuée pour poursuivre ce traitement de premier recours en vue de soigner son ostéosarcome.

**Résumé du cas :** Le cas présenté est celui d'un patient âgé de 14 ans atteint d'un ostéosarcome du fémur distal droit avec des métastases pulmonaires. Le traitement qu'il reçoit est un protocole du Children Oncology Group, le AOST0331, qui inclut l'administration de méthotrexate à une dose de 12 g/m<sup>2</sup>. Lors de la perfusion de la première dose de méthotrexate, il a présenté une réaction allergique importante. Une réaction similaire s'est produite lors de la deuxième dose malgré l'administration de prémédication. Une allergie au méthotrexate a donc été constatée, et un protocole de désensibilisation a dû être élaboré pour pouvoir poursuivre le traitement.

**Discussion :** Peu de rapports de cas d'allergie au méthotrexate sont disponibles dans la littérature médicale. Les stratégies employées dans ces cas sont variées : administration de prémédication, administration de doses croissantes ou augmentation du temps de perfusion du méthotrexate. Ces données limitées n'ont pas permis l'élaboration d'un consensus sur la conduite à adopter dans ces situations.

**Conclusion :** La stratégie de désensibilisation qui a été adoptée pour ce patient semble avoir été efficace et lui a permis de recevoir le traitement de méthotrexate au complet.

**Mots clés :** Allergie, anaphylaxie, désensibilisation, méthotrexate, ostéosarcome

### Introduction

Le méthotrexate est un antinéoplasique de la famille des antimétabolites analogues des folates. Ce médicament agit en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase. Cette enzyme est responsable de la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique, élément essentiel à la synthèse des nucléotides. Par ce mécanisme d'action, le méthotrexate interfère avec la synthèse de l'ADN ainsi qu'avec la réparation et la reproduction cellulaire. Les cellules à reproduction rapide sont celles qui sont le plus touchées par ce médicament. Par conséquent, la synthèse et la survie des cellules cancéreuses et des cellules de la moelle osseuse, de la bouche, de l'intestin et de la vessie sont affectées par le méthotrexate<sup>1</sup>.

Par son mécanisme d'action, le méthotrexate utilisé à hautes doses est couramment utilisé pour le traitement des ostéosarcomes, une pathologie représentant 60 % des tumeurs osseuses pédiatriques. Comparativement au traitement de la maladie de Crohn, qui utilise des doses de méthotrexate de 10 à 15 mg/m<sup>2</sup>, ou même aux traitements des leucémies et des lymphomes, qui utilisent des doses de 4 à 5 g/m<sup>2</sup>, le

traitement des ostéosarcomes nécessite des doses élevées de méthotrexate, soit 12 g/m<sup>2</sup>. Le traitement conventionnel des ostéosarcomes implique une chimiothérapie à base de méthotrexate utilisé à hautes doses, de cisplatine et de doxorubicine pour réduire la taille de la tumeur, suivie d'une résection chirurgicale. Les ostéosarcomes ne répondent pas à la radiothérapie. Crews et coll. ont démontré qu'une dose élevée de méthotrexate (12 g/m<sup>2</sup>) perfusée pendant quatre à six heures est efficace pour le traitement des ostéosarcomes<sup>2</sup>.

Ce médicament administré par voie intraveineuse, intrathécale, sous-cutanée ou orale ne possède pas de solution de remplacement en cas d'allergie. Puisqu'il représente la pierre angulaire du traitement des ostéosarcomes, lors de réaction allergique soupçonnée ou prouvée, un protocole de désensibilisation devient une option nécessaire pour assurer la survie du patient. Cet article présente le cas d'un patient ayant développé une importante allergie au méthotrexate ainsi que le protocole de désensibilisation élaboré par l'équipe traitante du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. À ce jour, aucune ligne de conduite n'existe pour la prise en charge des allergies au méthotrexate. Dans la littérature scientifique, on trouve quelques cas d'allergie à

ce médicament et leur prise en charge. Différents protocoles de désensibilisation ou différentes combinaisons de prémédications ont été essayés avec une efficacité relative selon les patients. La particularité de ce cas relève du fait que les réactions allergiques précoces sont rarement rapportées dans la littérature médicale et que l'efficacité du protocole élaboré localement a été prouvée par plusieurs applications à ce patient.

## Description du cas

Le cas présenté concerne un garçon de 14 ans, pesant 64 kg et mesurant 1,72 mètre (surface corporelle de 1,75 m<sup>2</sup>), sans antécédents médicaux. À la suite du diagnostic d'ostéosarcome du fémur distal droit avec métastases

pulmonaires, l'application du protocole du Children Oncology Group AOST0331 a commencé<sup>3</sup>. Le patient a reçu des cycles de MAP pendant les dix premières semaines (doxorubicine 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dose en association avec le cisplatine à raison de 60 mg/m<sup>2</sup>/dose pendant deux jours, les semaines 1 et 6, et avec le méthotrexate à raison de 12 g/m<sup>2</sup>/dose, les semaines 4, 5, 9 et 10), suivis de MAPIE (la doxorubicine à raison de 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dose en association avec le cisplatine à raison de 60 mg/m<sup>2</sup>/dose pendant deux jours, les semaines 12 et 28, le méthotrexate à raison de 12 g/m<sup>2</sup>/dose, les semaines 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 40, l'ifosfamide à raison de 2,8 g/m<sup>2</sup>/dose en association avec l'étoposide à raison de 100 mg/m<sup>2</sup>/dose pendant cinq jours, les semaines 16, 24 et 32 et la doxorubicine à raison de 37,5 mg/m<sup>2</sup>/dose pendant deux jours en association avec l'ifosfamide à raison de

**Tableau I.** Chronologie des événements

PREMIÈRE DOSE DE MÉTHOTREXATE (JOUR 0)								
MOMENT	11 H 50	13 H 10	14 H 10	16 H	20 H	VALEURS DE LABORATOIRE		
<b>Événement</b>	Début de la perfusion de méthotrexate 20 g (12 g/m <sup>2</sup> , dose maximale) IV en perfusion de 4 heures	Éruption cutanée papulaire pancorporelle; prurit important. Signes vitaux normaux, aucun signe ou symptôme de détresse respiratoire	Patient dort confortablement	Amélioration notable de l'éruption, prurit soulagé. Fin de la perfusion de méthotrexate	Disparition complète de l'éruption	Élimination du méthotrexate : T <sub>24h</sub> = 3,23 µmol/L T <sub>48h</sub> = 0,20 µmol/L T <sub>72h</sub> = 0,05 µmol/L Créatinine (valeurs normales = 38-94 µmol/L) : Jour 0 = 60 µmol/L Jour 1 = 91 µmol/L Jour 2 = 69 µmol/L Jour 3 = 64 µmol/L		
<b>Traitement</b>		Hydrocortisone 300 mg IV immédiatement; Hydroxyzine 25 mg par voie orale toutes les 6 heures au besoin						
DEUXIÈME DOSE DE MÉTHOTREXATE (JOUR 7)								
MOMENT	12 H		13 H 20			VALEURS DE LABORATOIRE		
<b>Événement</b>	Début de la perfusion de méthotrexate à 20 g (12 g/m <sup>2</sup> ) IV en perfusion de 4 heures		Rash maculopapulaire important			Élimination du méthotrexate : T <sub>24h</sub> (jour 8) = 0,51 µmol/L T <sub>48h</sub> (jour 9) = 0,02 µmol/L Créatinine (valeurs normales = 38-94 µmol/L) : Jour 7 = 65 µmol/L Jour 8 = 92 µmol/L Jour 9 = 68 µmol/L		
<b>Traitement</b>	Prémédication 30 minutes avant le début de la perfusion de méthotrexate : • Diphenhydramine 5 mg IV • Dexaméthasone 18 mg IV • Ranitidine 50 mg IV Médicaments au chevet : • Diphenhydramine 50 mg IV • Hydrocortisone 250 mg IV • Épinéphrine 0,5 ml SC		Arrêt de la perfusion de méthotrexate (dose reçue : 6,7 g)					
TROISIÈME DOSE DE MÉTHOTREXATE (JOUR 36) – PREMIÈRE DÉSENSIBILISATION								
MOMENT	9 H 5	11 H 35	13 H 5	14 H 50	17 H 5	17 H 30	19 H 50	VALEURS DE LABORATOIRE
<b>Événement</b>	Début de l'administration du sac n° 1 aux soins intensifs	Début de l'administration du sac n° 2 aux soins intensifs	Début de l'administration du sac n° 3 aux soins intensifs	Apparition d'un prurit léger ainsi que d'une rougeur au pourtour du port-a-cath et au bras gauche; pas d'angioedème	Fin de la perfusion du 3 <sup>e</sup> sac	Apparition de lésions urticariennes au visage	Augmentation du rash au thorax et aux hanches	Élimination du méthotrexate : T <sub>24h</sub> (jr 37) = 7,53 µmol/L T <sub>48h</sub> (jr 38) = 0,15 µmol/L T <sub>72h</sub> (jr 39) = 0,06 µmol/L Créatinine (valeurs normales = 38-94 µmol/L) : Jr 36 = 61 µmol/L Jr 37 = 93 µmol/L Jr 38 :76 µmol/L Jr 39 :73 µmol/L
<b>Traitement</b>	Médicaments au chevet : Diphenhydramine 50 mg IV; Ranitidine 50 mg IV; Épinéphrine 0,3 mg IM; Méthylprednisolone 125 mg IV; Salbutamol 1000 mcg en inhalation; Épinéphrine 5 mg en nébulisation			Diphenhydramine 50 mg IV immédiatement				

IV : intraveineux; Jr : jour; SC : sous-cutané; T<sub>24 h</sub> : au temps 24 heures; T<sub>48 h</sub> : au temps 48 heures; T<sub>72 h</sub> : au temps 72 heures

**Tableau II.** Protocole de désensibilisation utilisé pour le patient devant recevoir 20 g de méthotrexate

SACS	CONCENTRATION DU MÉTHOTREXATE	DÉBIT	DOSES ADMINISTRÉES	DOSE CUMULATIVE ADMINISTRÉE PAR SAC	% DOSE TOTALE PAR SAC
Sac n° 1	1,25 mg/mL dans 60 ml de NaCl 0,9 %	Débit n° 1 : 0,2 ml en 15 minutes	0,25 mg	15,75 mg	0,08 %
		Débit n° 2 : 0,4 ml en 15 minutes	0,5 mg		
		Débit n° 3 : 0,8 ml en 15 minutes	1 mg		
		Débit n° 4 : 1,6 ml en 15 minutes	2 mg		
		Débit n° 5 : 3,2 ml en 15 minutes	4 mg		
		Débit n° 6 : 6,4 ml en 15 minutes puis jeter la quantité résiduelle du sac et passer au sac n° 2	8 mg		
Sac n° 2	10 mg/mL dans 60 ml de NaCl 0,9 %	Débit n° 7 : 1,6 ml en 15 minutes	16 mg	1008 mg	5 %
		Débit n° 8 : 3,2 ml en 15 minutes	32 mg		
		Débit n° 9 : 6,4 ml en 15 minutes	64 mg		
		Débit n° 10 : 12,8 ml en 15 minutes	128 mg		
		Débit n° 11 : 25,6 ml en 15 minutes	256 mg		
		Débit n° 12 : 51,2 ml en 15 minutes puis jeter la quantité résiduelle du sac et passer au sac n° 3	512 mg		
Sac n° 3	18,976 mg/mL dans 1 L de D 5 % NaCl 0,9 % avec bicarbonate de sodium 30 mEq/L)	Débit n° 13 : 62,5 ml en 4 heures	18 976 mg	18 976 mg	94,8 %

3 g/m<sup>2</sup>/dose pendant trois jours, les semaines 20 et 36). Au début du traitement, le patient ne présentait aucune allergie connue à des médicaments. Quant aux autres problèmes de santé survenus durant l'hospitalisation, le seul élément rapporté est une dermatite de contact au membre supérieur gauche, secondaire à la colle du pansement de sa voie centrale intraveineuse. L'apparition du rash a été constatée le lendemain de l'installation de sa voie centrale, soit avant l'administration de la première dose de méthotrexate. Le patient a d'abord été vu en externe par la stomathérapeute, et une crème de nystatin lui a alors été prescrite. Au jour trois, il présente une augmentation du rash et de l'érythème. La crème de nystatin a été remplacée par une crème de dipropionate de bétaméthasone à 0,05 %, en application topique deux fois par jour pendant dix jours. La dermatite a alors disparu.

Lors de la première administration de méthotrexate à haute dose (jour 0), une première réaction allergique a été observée. La chronologie des événements entourant la survenue de la réaction allergique pour les différentes doses de méthotrexate est détaillée dans le tableau I.

À la tournée médicale du lendemain, l'équipe traitante a constaté la disparition complète des papules et de l'érythème. Après cette première réaction, vu le contexte du patient, la rapidité du soulagement et de la disparition du rash, l'équipe médicale a décidé de lui administrer la dose de méthotrexate prévue la semaine suivante. Lors de la deuxième dose (jour 7), le patient a reçu la prémédication prévue avant l'administration du méthotrexate. À la suite de l'apparition d'une nouvelle réaction allergique, la perfusion de méthotrexate a été interrompue prématurément. À ce moment-là, le patient devait recevoir dix autres doses de méthotrexate pour compléter le traitement. Il fallait donc décider de la conduite à tenir pour la suite du traitement.

On a fait appel à la clinique d'allergie pour consultation du dossier. Vu l'absence d'autre option thérapeutique et l'importance vitale de poursuivre le traitement du patient, la décision de procéder à l'élaboration d'une stratégie de désensibilisation au méthotrexate s'est imposée.

Après une revue des données disponibles dans la littérature médicale, un protocole de désensibilisation a été élaboré. Les détails du protocole sont présentés dans le tableau II. L'objectif du protocole de désensibilisation visait à permettre de continuer à administrer la dose totale de méthotrexate prévue au protocole de traitement, soit 12 g/m<sup>2</sup> (20 g pour ce patient, ce qui est la dose maximale), avec une durée de perfusion prolongée.

La première désensibilisation a eu lieu lors de la troisième dose (jour 36), administrée aux soins intensifs. Aucune prémédication n'avait été administrée. Les sacs n° 1 et 2 ont été administrés sans complication. Au cours de l'administration du sac n° 3, une réaction urticarienne est survenue. L'allergologue a alors recommandé d'administrer d'emblée une prémédication lors du traitement de désensibilisation suivant, soit de la diphenhydramine dosée à 50 mg IV et de la méthylprednisolone dosée à 125 mg IV, à administrer avant le sac n° 3. Au jour 42, une deuxième désensibilisation a eu lieu pour l'administration de la quatrième dose de méthotrexate. L'administration de cette dose ainsi que de toutes les doses subséquentes a eu lieu à l'unité d'hémo-oncologie et non aux soins intensifs. Lors de cette désensibilisation, la prémédication a été administrée selon la procédure. Les concentrations et les débits d'administration des sacs de méthotrexate n'ont subi aucune modification, et aucune réaction n'a été détectée. À la troisième désensibilisation (cinquième dose de méthotrexate), la même méthode que pour la désensibilisation précédente a été conservée. Un rash maculo-papulaire s'est à nouveau

**Tableau III.** Revue des cas décrivant un protocole de désensibilisation au méthotrexate à 12 g/m<sup>2</sup>

RAPPORT DE CAS : PRÉSENTATION DU PATIENT	MTX REÇU PAR LE PASSÉ	RÉACTION ALLERGIQUE PRÉSENTÉE	PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION		ADMINISTRATIONS SUBSÉQUENTES
			PRÉMÉDICATION UTILISÉE	PERFUSION DE MÉTHOTREXATE	
<p><b>Davis et coll. 2003<sup>10</sup> :</b></p> <p>Homme 22 ans; Ostéosarcome du tibia proximal droit; Amputation jusqu'au genou droit.</p>	Aucune dose reçue.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 min après le début de la 1<sup>re</sup> perfusion de MTX 24 g; perfusé en 4 h : paresthésie péribuccale, toux, éternuements suivis d'un œdème facial et laryngé, urticaire au visage et au torse, souffle court et hypoxémie;</li> <li>• Arrêt de la perfusion;</li> <li>• Résolution des symptômes en 60 min.</li> </ul>	<p>Pour la 2<sup>e</sup> dose :</p> <p>5 jours avant MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranitidine* 150 mg BID</li> <li>• Cétirizine* 10 mg AM</li> <li>• Hydroxyzine* 50 mg PM</li> <li>• Montélukast* 10 mg PM</li> </ul> <p>13 h et 7 h avant MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisone* 50 mg toutes les 6 heures</li> </ul> <p>1 h avant MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisone* 50 mg</li> <li>• Diphenhydramine 100 mg IV</li> <li>• Dexaméthasone 10 mg IV</li> </ul> <p>Après 7 h de perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diphenhydramine 100 mg IV</li> </ul> <p>Poursuite jusqu'à 24 h après la fin du MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisone, ranitidine et cétirizine</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 50 mg en 60 min</li> <li>2) 90 mg en 60 min</li> <li>3) 190 mg en 60 min</li> <li>4) 370 mg en 60 min</li> <li>5) 750 mg en 60 min</li> <li>6) 1,5 g en 60 min</li> <li>7) 3 g en 60 min</li> <li>8) 18,05 g en 4 h</li> </ol> <p>Durée totale de la perfusion : 11 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 autres cycles avec ce protocole;</li> <li>• Aucune réaction allergique.</li> </ul>
<p><b>Bouchireb et coll. 2008<sup>4</sup> :</b></p> <p>Enfant 9 ans; Aucune allergie connue; Ostéosarcome du fémur avec métastases pulmonaires.</p>	<p>MTX 12 g/m<sup>2</sup> perfusion pdt 4 h;</p> <p>5 cycles reçus et bien tolérés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 h après le début de la 6<sup>e</sup> perfusion : urticaire au visage et au torse, sans œdème ni symptôme respiratoire ou cardiaque;</li> <li>• Arrêt de la perfusion de diphenhydramine IV; Disparition de l'urticaire en 10 min;</li> <li>• Reprise de la perfusion; retour de l'urticaire en 25 min; Bon contrôle par diphenhydramine IV + dexaméthasone IV.</li> </ul>	<p>7<sup>e</sup> perfusion MTX,</p> <p>30 min avant diphenhydramine IV + corticostéroïdes IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/1000 dose en 90 min;</li> <li>• 1/100 dose en 90 min;</li> <li>• 1/10 dose en 6 h;</li> <li>• Reste de la dose en 18 h.</li> </ul> <p>Durée totale de la perfusion : 27 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 autres cycles avec ce protocole;</li> <li>• 4 derniers cycles : MTX 8 g/m<sup>2</sup>; dose réduite, car mucosite et intolérance hématologique;</li> <li>• Aucune réaction allergique.</li> </ul>
<p><b>Oulego-Eroz et coll. 2010<sup>11</sup> :</b></p> <p>Enfant 12 ans; Aucune allergie connue; Ostéosarcome localisé au tibia proximal.</p>	Aucune dose reçue.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 min après le début de la 1<sup>re</sup> perfusion de MTX 12 g/m<sup>2</sup>; perfusé en 4 h : urticaire généralisé, prurit, œdème facial léger sans atteinte respiratoire ou digestive;</li> <li>• Arrêt de la perfusion. Administration de dexchlorfeniramine + hydrocortisone;</li> <li>• Reprise de la perfusion de MTX; Réapparition de l'urticaire; Dose supplémentaire de dexchlorfeniramine requise.</li> </ul>	<p>2<sup>e</sup> cycle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dexchlorfeniramine + hydrocortisone : réaction d'urticaire;</li> <li>• Arrêt temporaire du MTX; 2<sup>e</sup> dose de dexchlorfeniramine</li> </ul> <p>3<sup>e</sup> cycle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 min avant la perfusion de dexchlorfeniramine (0,04 mg/kg), de ranitidine (100 mg) et d'hydrocortisone (500 mg);</li> <li>• Perfusion de dexchlorfeniramine 0,04 mg/kg en 24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfusion non modifiée;</li> <li>• Après l'arrêt, reprise plus lente de la perfusion.</li> </ul> <p>Diminution de la dose à 8 g/m<sup>2</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/1000 dose en 90 min</li> <li>• 1/100 dose en 90 min</li> <li>• 1/10 dose en 6 h</li> <li>• Reste de la dose en 18 h</li> </ul> <p>Durée totale de la perfusion : 27 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 autres cycles avec protocole de désensibilisation;</li> <li>• Aucune réaction allergique.</li> </ul>

AM : le matin; BID : deux fois par jour; H : heure; IV : intraveineux; MIN : minutes; MTX : méthotrexate; PM : le soir

\*Par voie orale

déclaré au visage et aux bras, sans angioedème. Deux doses de diphenhydramine intraveineuse, une première dose de 20 mg, puis une deuxième dose de 50 mg, trois heures plus tard, ont été administrées, totalisant 70 mg (1,1 mg/kg/dose). Le traitement a malgré tout été poursuivi. Pour les traitements subséquents, on a décidé de devancer la prémédication de diphenhydramine et de méthylprednisolone en la plaçant avant l'administration du premier sac et d'administrer une deuxième prémédication avant l'administration du sac n° 3. La désensibilisation subséquente a été bien tolérée, et aucune réaction n'a été observée chez le patient. Il en a été de même pour toutes les autres désensibilisations au méthotrexate

subies par ce patient, qui a donc été en mesure de terminer le protocole de chimiothérapie prévu.

### Analyse

Il existe deux types de réactions anaphylactiques au méthotrexate, soit l'hypersensibilité de type allergique ou spécifique, qui survient après plusieurs cycles de méthotrexate, et l'hypersensibilité de type non allergique ou non spécifique, qui survient durant la première administration de méthotrexate. Notons que l'allergie de type non spécifique est plus rare<sup>4</sup>. Lorsque survient une

allergie au méthotrexate, il y a trois avenues possibles : l'exclusion du méthotrexate du protocole de chimiothérapie, sa réadministration après une prémédication, généralement composée d'antihistaminiques et de corticostéroïdes ou la réadministration du méthotrexate en suivant un protocole de désensibilisation<sup>5,6</sup>. En 1989, Recker et coll. ont rapporté le cas d'un patient ayant présenté une réaction allergique au méthotrexate et qui a pu recevoir les doses subséquentes de son traitement grâce à une prémédication composée de corticostéroïdes administrés par voie orale et intraveineuse, de diphenhydramine et de ranitidine intraveineuses<sup>6</sup>. Puisque les réactions allergiques au méthotrexate demeurent un événement rare, aucun protocole de désensibilisation n'est reconnu pour être utilisé en cas d'allergie. Un résumé des cas décrits dans la littérature médicale, où un protocole de désensibilisation pour l'emploi du méthotrexate à raison de 12 g/m<sup>2</sup> a été élaboré, est détaillé au tableau III. Les protocoles de désensibilisation à des doses de méthotrexate inférieures à 12 g/m<sup>2</sup> (ex. 2,5 à 5 g/m<sup>2</sup> pour le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës) ne seront pas abordés dans le cadre de cet article.

## Discussion

Dans le cas présenté, si l'on applique l'échelle d'imputabilité de Naranjo à la réaction allergique au méthotrexate, le score obtenu est de six, ce qui indique un lien de causalité probable<sup>7</sup>. Le fait que la réaction ait été observée à nouveau lors de la deuxième dose donne du poids à l'imputabilité. Le contexte de la réaction allergique ne permettait pas d'effectuer une réexposition au méthotrexate sans modifier le protocole prévu, ce qui limite l'application des critères de la grille de Naranjo. Dans le cas de notre patient, l'administration d'une prémédication n'a pas été suffisante pour prévenir la réaction au méthotrexate. La désensibilisation restait donc la seule avenue possible pour assurer le traitement du patient. De plus, pour assurer l'efficacité d'une thérapie, il fallait trouver une méthode permettant de conserver une dose de méthotrexate de 12 g/m<sup>2</sup>.

L'élaboration d'un protocole de désensibilisation avec des doses croissantes, à raison de 1/1000 de la dose, 1/20 de la dose puis la dose totale restante semblait une solution adéquate. Il s'agit d'une méthode qui est généralement utilisée lorsqu'une désensibilisation est nécessaire, lors d'allergie à un antibiotique, par exemple<sup>8</sup>. De plus, la plupart des quelques rapports de cas disponibles dans la littérature médicale et portant sur le méthotrexate présentaient une stratégie semblable. Par la suite, il fallait déterminer le temps de perfusion du méthotrexate. En effet, certains rapports de cas signalés précédemment mentionnaient qu'une perfusion prolongée (> 27 heures) entraînait davantage de mucosités buccales et intestinales. Cette toxicité augmente le risque de

complications associées au traitement<sup>9</sup>. Certains rapports proposaient également d'allonger le temps de perfusion à six heures pour maintenir l'efficacité et réduire le risque de réaction allergique. Donc, la décision a été prise de perfuser des doses croissantes de méthotrexate durant sept heures pour éviter l'augmentation de la toxicité et d'administrer la dose totale de méthotrexate de 12 g/m<sup>2</sup> pour conserver l'efficacité du protocole de chimiothérapie tout en limitant le risque de réaction allergique.

Ce cas témoigne de la possibilité d'une réaction allergique importante et précoce à une dose élevée de méthotrexate, tel que le mentionnent également Davis et coll. et Oulego-Eroz et coll.<sup>10,11</sup>. La particularité de ce cas relève du fait que le protocole de désensibilisation élaboré permet de maintenir la dose totale de méthotrexate tout en limitant le temps de perfusion à sept heures contrairement aux protocoles de désensibilisation présentés dans la littérature médicale, qui prolongent la durée de la perfusion jusqu'à plus de dix heures. L'administration répétée de ce protocole à ce patient a prouvé son efficacité pour prévenir une réaction allergique au méthotrexate.

## Conclusion

En conclusion, le méthotrexate est un médicament essentiel au traitement des ostéosarcomes, pour lequel aucune autre solution thérapeutique n'est disponible en cas de réaction allergique. Peu de cas de réactions allergiques sont présentés dans la littérature médicale, et les différents cas rapportés présentent tous des méthodes de désensibilisation différentes. Le cas cité dans cet article permet d'enrichir la littérature scientifique en décrivant une méthode de désensibilisation qui s'est avérée efficace jusqu'à maintenant et qui a permis au patient de poursuivre son protocole de traitement de l'ostéosarcome. De plus, dans ce cas-ci, la décision de donner des doses croissantes sans prolonger de façon significative la durée de la perfusion s'est avérée efficace, et cette méthode doit être prise en considération afin de permettre au protocole de traitement des ostéosarcomes de se poursuivre sans occasionner de retard.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteures.

## Conflit d'intérêts

Toutes les auteures ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteures n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.



## Références

1. Micromedex Healthcare series. Monographie du méthotrexate. Thomson Micromedex, 1974-2009. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 23 août 2012).
2. Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, Tan M, Meyer WH, Panetta JC et coll. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100:1724-33.
3. Children Oncology Group. AOST0331 A randomized trial of the European and American osteosarcoma study group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy (IND# 12697). A Phase III Inter-group Study. [en ligne] <https://members.childrenoncologygroup.org/Prot/AOST0331/AOST0331DOC.pdf> (site visité le 11 octobre 2012).
4. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C, Gouraud F, Dubrel M, Brugières L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:295-7.
5. Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, Norton L. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:131-4.
6. Recker DP, Minor JR, Miller FW. Successful prevention of an anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate. *DICP* 1989;23:1032.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
8. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et coll. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
9. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I et coll. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105:948-58.
10. Davis KA, Williams P, Walker JC. Successful desensitization to high-dose methotrexate after systemic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:87-9.
11. Oulego-Erroz I, Maneiro-Freire M, Bouzon-Alejandre M, Vasquez-Dosion M, Couselo JM. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and successful desensitization. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:7-9.

## Abstract

### Desensitization protocol for a case of high-dose methotrexate allergy

**Objective:** To discuss a patient presenting with an important allergic reaction to high-dose methotrexate and to outline medical management to continue first-line treatment for osteosarcoma.

**Case summary:** A 14-year old patient with osteosarcoma of the right distal femur with lung metastases was admitted to the hospital. The treatment received was AOST0331 protocol from the Children's Oncology Group which included the administration of methotrexate at a dose of 12 g/m<sup>2</sup>. The patient had a significant allergic reaction during the infusion of the first dose of methotrexate. A similar reaction occurred during the second dose despite the use of premedication. An allergy to methotrexate was confirmed and a desensitization protocol was developed.

**Discussion:** Few case reports of allergic reactions to methotrexate have been reported in the literature. In these cases, different approaches have been used, including the administration of pre-medications, administering increasing doses, or increasing the length of the infusion of methotrexate.

**Conclusion:** Desensitization strategy used for this patient was effective, thus allowing the patient to receive his complete course of methotrexate.

**Key words:** Allergy, anaphylaxis, desensitization, methotrexate, osteosarcoma