



N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Intoxication au méthotrexate

→ Éviter les surdosages par voie orale!

Cas réels signalés au CIRRNET et rapports de pharmacovigilance transmis à Swissmedic

Cas n° 1: «Médication prescrite par le généraliste: comprimés de 2,5 mg de méthotrexate à prendre 1x par semaine selon le schéma 2-0-0. À l'hôpital par la suite: prescription de comprimés de 2,5 mg de méthotrexate 2-0-0. Sur ce, le patient a reçu pendant 5 mg de méthotrexate par jour pendant deux jours. Les médecins impliqués ont été informés et priés de consulter les informations concernant le méthotrexate dans le Compendium et de toujours vérifier la posologie des médicaments lorsqu'ils ne la connaissent pas.»

Cas n° 2: «Un patient de 76 ans (86 kg) a été hospitalisé à cause d'une fracture vertébrale au niveau L1. Il avait des antécédents d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et de cardiopathie coronarienne et valvulaire, était porteur d'une prothèse de valve aortique et présentait une polyarthrite rhumatoïde, un diabète de type 2 insulino-dépendant et une insuffisance rénale chronique. La médication lors de l'admission à l'hôpital consistait en méthotrexate (7,5 mg 1x par semaine), acide folique (5 mg par jour), ... (...).

Pendant trois jours, la dose de 7,5 mg de méthotrexate lui a été administrée quotidiennement par erreur. Ce traitement a été arrêté dès que l'erreur a été remarquée. Le taux sérique de méthotrexate était alors de 0,04 µmol/l.»

Cas n° 3: «Pour traiter son psoriasis, une patiente de 81 ans avait pris quotidiennement une dose de 12,5 mg de méthotrexate au lieu de la dose récemment prescrite de 2,5 de méthotrexate par jour à prendre 5 jours par semaine. Au bout de 7 jours: survenue d'érosions de la muqueuse buccale et d'ulcérations sur les deux avant-bras et le dos. Hospitalisation (USI). Lors de l'admission le 4^e jour après l'apparition des premiers symptômes, les constats étaient les suivants: lésions cutanées exsudatives étendues (présentes sur le corps entier), érosions de muqueuses (cavité buccale et zone génitale), déshydratation, insuffisance rénale, thrombopénie/leucopénie. Malgré l'arrêt de tous les médicaments et malgré les soins intensifs et l'administration de Leucovorin, l'état général de la patiente a rapidement empiré ... (...).

Le rapport temporel entre l'administration de méthotrexate récemment commencée et la survenue de cette combinaison connue de symptômes a placé le méthotrexate au centre des considérations concernant la cause des effets indésirables médicamenteux sévères observés. La déshydratation imputable à une réduction de l'absorption par voie orale (à cause des ulcérations douloureuses de la muqueuse) et aux pertes liquidiennes (dues aux lésions cutanées exsudatives) a contribué à la probabilité d'une toxicité du méthotrexate.»

Commentaire des experts

Lors d'un traitement au méthotrexate, il faut distinguer entre le traitement anticancéreux à haute dose et le traitement *faiblement dosé* (5 à 25 mg par semaine, par voie orale, s.c. ou i.m.). Ces dernières années, on a pu observer de façon générale un changement de paradigme pour l'administration du méthotrexate *faiblement dosé*. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale varie fortement d'une personne à l'autre. C'est pourquoi le méthotrexate faiblement dosé est de plus en plus souvent administré sous forme d'injection hebdomadaire à l'aide d'une seringue préremplie. Certains patients préfèrent cependant toujours l'administration par voie orale.

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique; il a des effets immunosuppresseurs, cytostatiques et anti-inflammatoires. En raison de cette efficacité et de la bonne tolérance du méthotrexate, ce médicament est utilisé non seulement en oncologie, mais aussi - de plus en plus souvent - à faible dose en tant que traitement de fond immunomodulateur administré par voie orale lors de maladies rhumatismales, d'asthme, de psoriasis, de maladies intestinales inflammatoires, de myasthénie grave et de myosite inflammatoire. L'administration orale est généralement hebdomadaire, à des doses comprises entre 7,5 et ~20 mg. La dose hebdomadaire maximale de 25 mg ne doit pas être dépassée dans le cadre du traitement *faiblement dosé*. Si les instructions posologiques pour ce traitement hebdomadaire ne sont pas respectées, on observe régulièrement des intoxications qui peuvent même déboucher sur le décès du patient dans les cas graves. L'erreur conduisant le plus souvent à un surdosage par voie orale (> 25 mg par semaine) consiste à prendre la dose de méthotrexate chaque jour au lieu de chaque semaine^[1, 2].

Bien que ce problème soit connu depuis les années 1980 dans le cadre du traitement oncologique, des rapports d'intoxication par voie orale parviennent régulièrement aussi à la base de données du CIRRNET de la Fondation pour la Sécurité des Patients qu'au centre national de pharmacovigilance de Swissmedic.

CIRRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



swissmedic

sgdv
Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venereologie
Società italiana
di dermatologia e venereologia
Société russe
de dermatologie et vénéréologie

Società italiana
di dermatologia e venereologia
Societas
of Dermatology and Venereology



N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Commentaire des experts (suite)

Les intoxications au méthotrexate oral sont dues soit à la prescription médicale/à des erreurs d'administration par les soignants, soit à des erreurs au niveau de la délivrance du médicament par le pharmacien ou à des erreurs commises par le patient.

La littérature mentionne les raisons suivantes d'erreurs de dosage [2, 3]:

- Erreur de prescription due à un manque de connaissances spécialisées (p.ex. sous-estimation du potentiel toxique, interactions non prises en compte)
- Non-adaptation de la dose orale chez des patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique
- Surveillance insuffisante (suivi clinique, contrôles de laboratoire)
- Problèmes de communication/malentendus entre le généraliste et l'hôpital, entre le généraliste et le service de soins à domicile, entre un hôpital et un autre hôpital, entre l'hôpital et le service de soins à domicile, entre le médecin et les infirmières, entre le médecin et le patient, entre médecin – patient – infirmière – pharmacien, ou entre le médecin et la pharmacie (traditionnelle ou par correspondance), p.ex. mauvaise interprétation d'une prescription correcte du spécialiste, ordonnance écrite ambiguë en raison d'une écriture difficile à déchiffrer ou d'abréviations
- Erreur de prise par le patient en raison d'un rythme de prise inhabituel
- Potentiel de confusion avec une utilisation préventive orale d'acide folique
- Modification du traitement avec passage d'une administration hebdomadaire s.c. ou i.m. à la prise de comprimés

Différentes sociétés savantes et institutions fédérales en Suisse, en Allemagne et en Autriche ont publié des directives pour l'utilisation orale correcte de méthotrexate faiblement dosé [4, 5, 6]. Ainsi, la Société suisse de rhumatologie a publié en 2009 des directives pour le traitement de fond au méthotrexate [6] avec des informations sur les contre-indications, les effets indésirables, les interactions et les doses recommandées.

Vu que dans les rapports d'erreurs reçus, la problématique des intoxications par méthotrexate oral est souvent due à la communication entre les responsables du traitement ambulatoire et les responsables du traitement stationnaire, les recommandations ci-après s'adressent au secteur ambulatoire ET au secteur stationnaire. L'objectif des recommandations est d'atteindre chez les médecins et les soignants dans tous les domaines médicaux une attention accrue concernant le méthotrexate en tant que médicament à haut risque utilisé à faible dose, et de fournir des conseils pratiques pour la mise en œuvre des recommandations afin d'éviter les intoxications par voie orale.

Recommandations pour le domaine stationnaire:

Prescription

- Des listes de contrôles doivent être utilisées lors de la prescription de méthotrexate. Ces listes de contrôle doivent assurer la prise en compte des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale (p.ex. aussi lors d'inflammations pré-rénales), une insuffisance hépatique, un trouble de la fonction pulmonaire, une maladie infectieuse, une consommation élevée d'alcool et/ou une prise d'autres médicaments susceptibles d'interagir (y compris remèdes en vente libre).
- Le système électronique de prescription doit inclure des masques de prescription spéciaux (de façon analogue à ceux pour les anticoagulants) ou des avertissements et obstacles à la prescription afin d'exclure qu'une administration quotidienne puisse être prescrite par erreur.
- Pour l'ordonnance écrite à la main, il faut utiliser des formulaires spéciaux standardisés (p.ex. de façon analogue aux anticoagulants).
- Le traitement des maladies rhumatologiques et dermatologiques au méthotrexate faiblement dosé ne doit être initié que par des médecins disposant des connaissances nécessaires au sujet du traitement. L'idéal serait de consulter les spécialistes compétents lors d'indications rhumatologiques ou dermatologiques.
- Aucune abréviation ne doit être utilisée pour désigner le jour de la semaine prévu pour l'administration. «Ma» pourrait par exemple être interprété comme «matin» au lieu de «mardi», etc.

Traitement

- Le méthotrexate oral faiblement dosé dans le traitement des maladies rhumatologiques ou dermatologiques ne doit être pris qu'une fois par semaine!
- Lors de l'admission stationnaire de patients jusque-là traités de façon ambulatoire, l'anamnèse médicamenteuse est indispensable, avec vérification consécutive des interactions éventuelles à craindre avec les nouveaux médicaments prévus. La totalité de la médication doit être plausibilisée (*medication reconciliation*) dans le cadre d'une modification nécessaire de la médication ambulatoire. Si nécessaire (p.ex. en cas d'infection aiguë, de thrombopénie, de leucopénie à l'admission, d'insuffisance rénale aiguë), l'administration de méthotrexate doit être interrompue.

CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

GSASA

SWISSmedic

sgdv
Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venereologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società italiana
di dermatologia e venereologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology



N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Traitement (suite)

- Si le patient apporte son méthotrexate à l'hôpital et souhaite y poursuivre la prise lui-même, il est vivement conseillé de convenir avec lui la prise du médicament par lui-même, de documenter cela dans le dossier médical et d'en informer les soignants (médecins, infirmières).
- Les patients doivent être informés/instruits au sujet de la particularité d'une prise hebdomadaire (et au sujet du jour de la semaine défini pour la prise). Ils doivent également recevoir des informations écrites pour patients au sujet de la posologie et des risques, expliquant entre autres les signes précoces d'une intoxication (p.ex. symptômes pseudogrippaux, nausée, vomissement, toux, douleurs dans la poitrine, difficultés respiratoires, lésions de la peau et des muqueuses, étourdissement, mal de tête, modifications de l'hémogramme) et la marche à suivre dans de tels cas. Si un patient n'est pas en mesure de prendre correctement lui-même ses comprimés de méthotrexate (p.ex. en cas de restrictions cognitives), il faut instruire sa famille ou le service de soins à domicile.
- Lors de la préparation des comprimés de méthotrexate, il faut strictement éviter de couper, casser ou broyer les comprimés (potentiel cancérigène). Les patients doivent être informés également à ce sujet.
- Les médecins et les autres soignants doivent être formés à identifier les signes précoces d'une intoxication, de sorte à pouvoir prendre à temps les mesures nécessaires le cas échéant.
- Une surveillance clinique étroite et des contrôles réguliers de laboratoire sont nécessaires au début et au cours du traitement de fond faiblement dosé (au début du traitement: hémogramme, valeurs hépatiques et rénales, VIH et sérologie de l'hépatite; pendant le premier mois: hémogramme, valeurs hépatiques et rénales 2x par semaine; par la suite: au moins 1x par an).

Sortie

- À la sortie d'hôpital, la médication prise avant l'admission doit être méticuleusement comparée avec la médication prescrite à la sortie, avec plausibilisation.
- La continuité du traitement doit être assurée dans le cadre de la communication entre le secteur stationnaire et le secteur ambulatoire, par une gestion sans faille de la sortie d'hôpital (exigence absolue de transmettre l'indication présente du traitement de fond faiblement dosé par méthotrexate oral, la dose actuelle, l'intervalle de dosage et le jour de la semaine prévu pour la prise). À la sortie d'hôpital, un rapport succinct ou un rapport de sortie doit être remis au patient et envoyé par télécopie ou par e-mail au médecin traitant.
- Lors de la sortie d'hôpital, il faut remettre au patient un plan de médication actuel bien clair, avec indication de la dose par prise, de l'intervalle d'administration et du jour de la semaine prévu pour la prise (cette particularité du traitement doit être bien soulignée!), ainsi qu'une information écrite appropriée pour patients, décrivant les effets indésirables, les signes précoces d'une intoxication et la marche à suivre dans un tel cas. Si un patient n'est pas en mesure de prendre correctement les comprimés de méthotrexate (p.ex. en raison d'une dysfonction cognitive), il faut instruire ses proches ou les soignants professionnels qui s'occuperont de lui (p.ex. service de soins à domicile, service de soins à long terme, etc.). Alternativement, on doit considérer dans une telle situation l'option d'une administration hebdomadaire de méthotrexate par sous-cutanée par un professionnel de la santé.
- Les patients et/ou ses proches doivent être informés des signes précoces d'une intoxication éventuelle et savoir comment il faut y réagir. Dans le cadre de cette instruction du patient, il ne faut pas oublier d'indiquer la marche à suivre lorsqu'une dose hebdomadaire n'a pas été prise (ou lorsque le patient a vomi après la prise).

Commande/livraison

- Les comprimés de méthotrexate ne doivent être commandés/livrés que de façon individuelle, sur demande spéciale. La livraison du médicament au service d'hôpital par la pharmacie doit être faite sous emballage individuel (unit dose) clairement étiqueté.
- La quantité livrée au service d'hôpital doit être adaptée à la durée de séjour prévue du patient (quantité pour 1 mois au maximum). Il n'est pas nécessaire d'avoir des réserves de comprimés de méthotrexate au service d'hôpital (ce n'est pas un médicament d'urgence). De telles réserves ne devraient donc pas être autorisées.
- Il faut assurer que les comprimés de méthotrexate non utilisés soient retournés à pharmacie de façon coordonnée et contrôlée.

POINTS À RETENIR!

- ➔ **Le traitement de fond faiblement dosé aux comprimés de méthotrexate lors de maladies rhumatismales ou dermatologiques est normalement administré 1x par semaine!**
- ➔ **MISE EN GARDE:** des erreurs de dosage par prise quotidienne de méthotrexate sont possibles lors d'un passage du traitement ambulatoire à un traitement stationnaire.
- ➔ **MISE EN GARDE:** toxicité cumulative (hématopoïèse, peau) lors d'insuffisance rénale, aussi lors d'une insuffisance rénale aiguë-sur-chronique dans le cadre d'une déshydratation transitoire.
- ➔ **Lors d'une intoxication au méthotrexate: Leucovorin® = antidote!**

CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



swissmedic

sgdv Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venereologie
Società svizzera di dermatologia e venereologia
Società svizzera de dermatologia e venereologia
Swiss Society of Dermatology and Venereology



N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Recommandations spécifiques pour le domaine ambulatoire:

(Les recommandations pour le domaine stationnaire s'appliquent également au domaine ambulatoire!)

- Les indications du traitement de fond au méthotrexate oral ainsi que les modifications de ces indications exigent la consultation d'un spécialiste.
- Les médecins qui traitent un patient au méthotrexate doivent être expérimentés dans ce domaine et respecter les directives des sociétés de rhumatologie^[6]; ils doivent éventuellement demander l'avis d'un spécialiste.
- L'alternative au méthotrexate injecté une fois par semaine par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie doit être considérée lors de chaque nouvelle prescription ou de chaque réévaluation du traitement. Ces injections peuvent être administrées par des professionnels de la santé ou par le patient lui-même.
- Dans le cas d'une administration orale, la prise hebdomadaire doit être discutée avec le patient (surtout s'il s'agit d'un nouveau traitement pour lui) et un jour de la semaine doit être choisi pour la prise (remise d'un plan de médication au patient, indiquant le jour de la semaine et soulignant clairement la particularité de cette posologie/de ce rythme d'administration). Ce point doit absolument être respecté également lors d'un passage d'injections de méthotrexate à une prise orale de comprimés de méthotrexate.
- Le jour de la semaine prévu pour la prise hebdomadaire doit être indiqué sur l'ordonnance et sur l'emballage du médicament (sur la boîte). De plus, le patient doit recevoir un plan de médication sur lequel chaque prise des comprimés de méthotrexate est indiquée séparément afin que le patient puisse cocher chaque prise individuellement. Le nom, le prénom et la date de naissance du patient doivent également être indiqués sur la boîte.
- Dans le cadre de la consultation chez le médecin ou chez l'infirmière, la boîte de comprimés utilisée par le patient pourra être contrôlée en commun avec le patient pour vérifier le nombre des comprimés de méthotrexate prélevés de la boîte et plausibiliser rétrospectivement la prise hebdomadaire correcte.
- Le patient (et au besoin aussi ses proches/ses soignants) doit être instruit en détail des signes et symptômes d'un surdosage, des conséquences d'un surdosage et de la marche à suivre dans un tel cas, avec indication des personnes/services auxquels il doit alors s'adresser (remise d'informations écrites).

Pour en savoir plus

1. Sinicina I, Mayr B, Mall G et al. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. J Rheumatol 2005;32:2009-2011.
2. Stäubli M. Iatrogene Methotrexat-Intoxikation. Schweiz Med Forum 2009;9:706.
3. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. Prescrire Int 2007;16:150-2.
4. Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG. 013-078-Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. Leitlinie 04/2011. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-078.html>. (Zugriff: 24.07.2012).
5. Aktionsbündnis Patientensicherheit Deutschland APS. Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln – Oral appliziertes Methotrexat. 1. Auflage 2012.
6. Société suisse de rhumatologie SSR. Recommandation pour les traitements de base. <http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien> (accédé le 20.07.2012).
7. Victorian Therapeutics Advisory Group – VicTAG: Guideline for the use of oral methotrexate in hospitals. July 2004. <http://health.vic.gov.au/qum/downloads/mtxgdlm.pdf> (accédé le 03.08.2012).
8. Irish Medication Safety Network – IMSN: Safety alert – oral methotrexate. May 2010. <http://www.imsn.ie/IMSN%20Methotrexate%20Safety%20Alert%20.pdf> (accédé le 03.08.2012).
9. Department of Health. Policy directive. Methotrexate – Safe use of oral methotrexate. September 2011. http://www.health.nsw.gov.au/policies/pd/2005/pdf/PD2005_624.pdf (accédé le 03.08.2012).
10. Compendium suisse des médicaments. <http://compendium.ch/home/prof/fr> (accédé le 12.09.2012)

Remarque

Cette problématique a une importance qui dépasse le cadre régional. Merci d'en examiner la portée pour votre établissement et de veiller, le cas échéant en accord avec les organismes dont vous relevez, à ce qu'elle soit diffusée de manière ciblée et, si nécessaire, à un large public.

Ces recommandations ont été élaborées par la Fondation pour la sécurité des patients (Dr Olga Frank, Dr Carla Meyer-Masseti, Dr Marc-Anton Hochreutener) ainsi que par des experts externes spécialement consultés sur cette question (Dr Julia Abegglen, PD Dr Johnny Beney, Dr Jerome Berger, Dr Marco Bissig, Dr Marcel Bruggisser, Prof. Dr Jürg Hafner, Dr Markus Lampert, Anita Margulies BSN/RN, Dr Patrik Muff, Rudolf Stoller, Irene Vogel Kahmann, Christine Widmer MNS et Dr Markus Wieser), et adoptées par les membres du groupe de travail qualité de la GSASA, le comité directeur de la Société suisse de dermatologie et de vénéréologie et le comité directeur du CIRNET (Prof. Dieter Conen, Dr Sven Staender, Dr Peter Wiederkehr, Dr Philippe Schumacher, Dr Marc-Anton Hochreutener, Dr Olga Frank).

Les présentes recommandations visent à sensibiliser et à soutenir les institutions de santé et les professionnels actifs dans le domaine de la santé pour l'élaboration de directives internes à leur établissement. Il incombe aux fournisseurs de prestations d'examiner les recommandations dans leur contexte local et de décider si elles revêtent un caractère obligatoire ou si elles doivent être modifiées ou rejetées. La forme spécifique et l'application à chaque cas selon les mesures de précaution applicables (en fonction des conditions locales sur le plan technique, entrepreneurial, légal, personnel et de la situation) relèvent exclusivement de la responsabilité des prestataires compétents.

CIRNET

