

MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

*Conformément aux dispositions du décret n°2012-172 du 3 février 2012 relatif au troisième cycle
spécialisé des études pharmaceutiques, tient lieu de*

THESE

**Présentée à la Faculté de Pharmacie de LILLE
Et soutenue publiquement le 07 octobre 2016
Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Mme Céline LE GALLUDEC

**Le surdosage en méthotrexate per os (hors oncologie),
conséquence d'erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne
au lieu d'hebdomadaire : un enjeu de santé publique nécessitant la
mise en place d'actions de réduction des risques**

Composition du jury

Président du jury :

Monsieur le Professeur DECAUDIN Bertrand, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Praticien Hospitalier à la Pharmacie du CHRU de Lille

Directeur de thèse :

Madame le Docteur AUFFRET Marine, Pharmacien Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille

Membres du jury :

Madame le Docteur DURAND Dorothée, Evalueur Erreurs Médicamenteuses à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

Monsieur le Docteur CHILLON Jean-Marc, Professeur de Pharmacologie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens, Praticien Hospitalier à la Pharmacie du CHU d'Amiens



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUx
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie : Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche : Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité : Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales : Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante : M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNON	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ici toutes les personnes m'ayant permis de mener à bien ce travail, qui représente l'aboutissement de ce doctorat en pharmacie.

Quel chemin parcouru durant toutes ces années !

A Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Veuillez trouver dans ces quelques lignes l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A Madame le Docteur Marine AUFFRET,

Pour avoir accepté de diriger ma thèse. Je vous remercie vivement pour vos conseils avisés, votre disponibilité et pour le temps que vous m'avez accordé pour m'accompagner dans ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Dorothée DURAND,

Pour m'avoir proposé de travailler sur ce sujet dès le début de mon stage au sein de l'ANSM. Je te remercie vivement pour ton écoute attentive, tes conseils éclairés, et pour m'avoir guidée tout au long de ce travail. Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean-Marc CHILLON,

Pour me faire l'honneur de participer à mon jury et de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Patrick MAISON,

Pour m'avoir donné l'opportunité de choisir ce sujet. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

A mon chéri, Nico, pour cette force que tu m'as transmise et pour ton soutien inconditionnel. Je te remercie de m'avoir épaulée à chaque moment durant ces longues années d'études. Merci pour ton soutien et tes conseils toujours justes !

A ma famille, pour m'avoir soutenue tout au long de mes études de pharmacie, et surtout avoir cru en mes capacités.

A mes amis, pour tous ces bons moments passés sur les bancs de la faculté et en dehors ! Je vous remercie pour vos soutiens dans toutes les épreuves traversées durant ces années d'études.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	8
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES ANNEXES	16
I. INTRODUCTION	19
II. MATERIEL ET METHODE	26
A. Méthodologie de la revue et de l'analyse des erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du méthotrexate per os (hors oncologie)	26
1. Le cadre réglementaire de la pharmacovigilance et des signalements des erreurs médicamenteuses	26
2. Le circuit de signalement des erreurs médicamenteuses à l'ANSM : Guichet des erreurs médicamenteuses	29
3. Les bases de données consultées : la Base Nationale de Pharmacovigilance et la Base erreur médicamenteuse	30
a) Présentation des deux bases de données interrogées	30
b) Requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et la Base erreurs médicamenteuses de l'ANSM	31
B. Méthodologie de la revue et de l'analyse des mesures de réduction des risques et des recommandations internationales	32
1. Consultation des Etats Membres de l'Union Européenne	32
2. Recommandations élaborées par d'autres agences internationales	34
C. Méthodologie du choix des mesures de réduction de risque à mettre en œuvre	34
1. Le recours à l'expertise : le Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses	35
2. La sollicitation des laboratoires pharmaceutiques : une étape nécessaire	36
III. RESULTATS	37
A. Bilan des cas d'erreurs médicamenteuses liées à la problématique de la prise quotidienne de méthotrexate	37
1. Résultats de l'analyse concernant les erreurs médicamenteuses en lien avec les prises quotidiennes de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire signalées de 2011 à juin 2014	38
2. Résultats de l'analyse concernant les erreurs médicamenteuses en lien avec les prises quotidiennes de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire signalées de juillet 2014 à novembre 2015	41
3. Conclusion des analyses réalisées sur les deux périodes étudiées	44
B. Bilan des mesures de réduction des risques mises en place dans les Etats membres de l'Union Européenne et au travers le monde, liées aux erreurs de rythme d'administration du méthotrexate	45
1. Résultats de l'analyse des réponses des Etats membres de l'Union Européenne au questionnaire envoyé en janvier 2016	45
2. Résultats de la revue de la littérature concernant les mesures européennes complémentaires prises	47

3.	Résultats de la revue et de l'analyse des mesures de réduction de risque mise en place au travers le monde retrouvées dans la littérature.....	48
C.	Bilan des mesures proposées au groupe de travail erreurs médicamenteuses et aux laboratoires pharmaceutiques concernés.....	52
1.	L'expertise du Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses.....	52
2.	Les propositions de mesures de réduction des risques des laboratoires pharmaceutiques.....	54
IV.	DISCUSSION	55
A.	Limites soulevées par la méthodologie de l'analyse réalisée	55
B.	Limites soulevées par la mise en application des mesures de réduction des risques.....	55
C.	Plan d'actions : les mesures de réduction des risques visant à limiter les erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du méthotrexate per os.....	57
1.	Analyse des chiffres de vente du méthotrexate per os sur la période 2012-2015.....	57
2.	Plan d'action : nouvelles propositions de mesures de réduction de risque à mettre en place ...	58
V.	CONCLUSION	60
	ANNEXES	62
	BIBLIOGRAPHIE	88

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AEG : Altération de l'Etat Général
AFPRIC : Association Française des Polyarthritiques
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'ANSM depuis mai 2012)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS : Agence Régionale de Santé
CAP : Centre AntiPoison
CESPHARM : Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
DGOS : Direction Générale de l'Organisation des Soins
DHFR : DiHydroFolate Reductase
DCI : Dénomination Commune Internationale
GT : Groupe de Travail
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EM : Erreur Médicamenteuse
EMA : Agence Européenne du Médicament
EI : Effet Indésirable
EIG : Evènement Indésirable Grave
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
IR : Insuffisance Rénale
LAP : Logiciel de Prescription/Administration
MEDDISPAR : Médicaments à dispensation particulière, Ordre national des pharmaciens
MTX : Méthotrexate
NHS : National Health Service
NPSA : Agence Nationale de Sécurité des Patients au Royaume-Uni
NUI : Non Urgent Information
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMF : Prescription Médicale Facultative
PO : Per os
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SSR : service de Soins de Suite et de Réadaptation
UE : Union Européenne
WHO : World Health Organization

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Mode d'action du méthotrexate

Figure 2 - Les 12 événements qui ne devraient jamais arriver en établissements de santé ou Never Events (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé)

Figure 3 - Novatrex® depuis 02/2009

Figure 4 - Méthotrexate Bellon® depuis 01/2010

Figure 5 - Imeth® depuis 06/2010 (10 mg) et 01/2013 (2.5 mg)

Figure 6 - Signalement et enregistrement des erreurs médicamenteuses (Guide pratique d'enregistrement, de codage, de notification et d'évaluation des erreurs médicamenteuses, Agence européenne du Médicament, EMA/762563/2014, 23 Octobre 2016)

Figure 7 – Evolution du nombre de signalements es cas d'erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du méthotrexate per os (hors cancérologie) (Base EM, ANSM)

Figure 8 – Répartition de l'erreur initiale des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

Figure 9 – Répartition de la nature de l'erreur des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

Figure 10 – Répartition de la cause de l'erreur des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

Figure 11 – Répartition du lieu de survenue de l'erreur des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

Figure 12 – Répartition des conséquences des erreurs des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=34)

Figure 13 – Répartition de l'erreur initiale des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

Figure 14 – Répartition de la nature de l'erreur des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

Figure 15 – Répartition des causes de l'erreur des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

Figure 16 – Répartition du lieu de survenue de l'erreur des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

Figure 17 – Répartition des conséquences des erreurs des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=16)

Figure 18 – Evolution des chiffres de vente du méthotrexate per os (exprimé en milligrammes vendus), données du GERS de 2012 à 2015

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 – Spécialités de Méthotrexate per os disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché et commercialisées en France

Annexe 2 – RCP de la spécialité METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

Annexe 3 – Notice de la spécialité METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

Annexe 4 – Lettre aux professionnels de santé, AFSSAPS, juillet 2011. Méthotrexate per os : décès liés à des erreurs de prescription ou d'administration

Annexe 5 – Feuillelet patient, Modalité de prise des comprimés de méthotrexate, AFSSAPS, 2011

Annexe 6 – Fiche de signalement des erreurs médicamenteuses ou des risques d'erreurs médicamenteuses

Annexe 7 – Non Urgent Information : Questionnement des Etats membres de l'Union Européenne

Annexe 8 - Porsthmouth hospital, NHS. Methotrexate Policy: Once a Week Dosing (Oral and Subcutaneous Administration) : Safe Practice Checklist For Nursing Staff Administration of Once a Week Methotrexate

Annexe 9 - Porsthmouth hospital, NHS. Methotrexate Policy: Once a Week Dosing (Oral and Subcutaneous Administration) : Safe Practice Checklist For Prescription

Annexe 10 – Porsthmouth hospital, NHS. Methotrexate Policy: Once a Week Dosing (Oral and Subcutaneous Administration) : Safe Practice Checklist For Dispensation

Annexe 11 - Fondation pour la Sécurité des Patients. Quick-Alert « Intoxication au méthotrexate : Eviter les surdosages par voie orale ! », 2012-12-05, n°28 (V1)

« Les seules vraies erreurs sont celles que nous commettons à répétition.

Les autres sont des occasions d'apprentissage. »

Extrait des 18 règles de vie du Dalaï Lama

en une prise unique. Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines, sans dépasser 25 mg par semaine.

Trois spécialités de méthotrexate, administrées par voie orale, sont commercialisées en France (Annexe 1) :

- le METHOTREXATE BELLON[®], commercialisée en 1963.
- le NOVATREX[®], mise sur le marché en 1996
- l'IMETH[®], qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2010 (3).

A noter que la spécialité METHOTREXATE BELLON[®] possède deux autres indications à celles précitées : à faible dose l'arthropathie idiopathique juvénile, et à forte dose dans le traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique.

En Europe, le méthotrexate par voie orale est autorisé dans 24 Etats Membres de l'Union Européenne (4).

Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire. Dans certains cas, ces surdosages sont asymptomatiques (5). Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale incluent ceux rapportés lors de son utilisation en cancérologie à fortes doses (5), en particulier des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopenie par aplasie médullaire, une mucite, une stomatite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou des saignements gastro-intestinaux (6) (7).

Des décès par surdosage ont été rapportés : ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire (8) (9).

Lors d'une intoxication au méthotrexate, le patient peut être, si besoin, pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible de folinate de calcium (et non d'acide folique). En effet, l'efficacité du folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale de ce traitement.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir supérieur à 7 (2) (6).

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate (2) (6).

Le méthotrexate (MTX) per os est ainsi prescrit en France depuis des décennies, notamment en rhumatologie et en dermatologie à faible dose. Le surdosage en MTX est un risque connu et identifié pour ce médicament, et plus particulièrement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Il est d'ailleurs bien mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) s'adressant aux professionnels de santé, mais également dans la notice de ce produit à destination des patients. Le surdosage en MTX est en partie lié à des erreurs médicamenteuses, et plus précisément à une prise orale quotidienne au lieu d'hebdomadaire du médicament. Cela reflète d'une part un manque d'identification de ce risque par les professionnels de santé et met également en lumière un manque de prévention et d'explications délivrées aux patients traités par ce médicament, quant au schéma posologique particulier du MTX per os (prise hebdomadaire et non quotidienne), à risque de favoriser les erreurs médicamenteuses.

Au vu des risques importants lors du surdosage en méthotrexate, l'ANSM est donc particulièrement attentive aux erreurs médicamenteuses pouvant entraîner ces surdosages.

Pour rappel, l'erreur médicamenteuse est définie par le Décret 2012-1244 du 8 Novembre 2012 relatif à l'application de la Directive Européenne 2010/84/UE comme étant « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150 du Code de la Santé Publique (CSP), notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration » (10) (11).

Selon l'ANSM, elle est définie plus précisément comme étant « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient ».

Dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé et dans le cadre de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au « Management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé » (12), une liste des 12 événements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé ou Never Events, a été élaborée. Afin de sécuriser le circuit du médicament en établissement de santé,

l'ANSM s'est engagée, en particulier par le biais du Guichet Erreurs Médicamenteuses et aux côtés de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) pour établir cette liste, adaptée aux spécificités des pratiques françaises, de 12 « événements qui ne devraient jamais arriver » en établissement de santé (13). Celle-ci s'est inspirée de la démarche des "Never Events" du National Health Service (NHS) en Grande-Bretagne (14). Ces événements sont des événements indésirables graves évitables qui n'auraient pas dû survenir si des mesures de prévention adéquates avaient été mises en œuvre. L'erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors oncologie), à savoir la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire, fait partie de cette liste des Never Events.

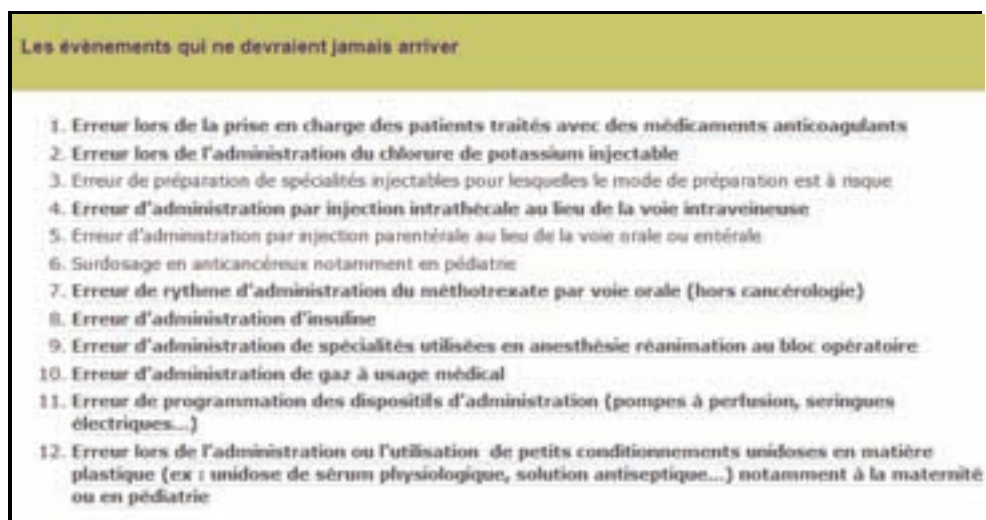


Figure 2 - Les 12 événements qui ne devraient jamais arriver en établissements de santé ou Never Events, ANSM (13)

Au vu des erreurs liées à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire du méthotrexate per os, des mesures ont été mises en place en 2008 et 2011 par l'ANSM pour alerter et réduire ces risques.

Elles ont concerné des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Surdosage »), mais également de la notice (rubrique « Comment prendre Novatrex ? ») et de l'étiquetage des conditionnements primaires et extérieurs.

En effet, en juillet 2008 pour l'ensemble des spécialités disponibles en France :

- Les libellés ont été revus pour le RCP (rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») : ajout de « L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne (Annexe 2).
Aussi, il est recommandé depuis 2008 de préciser sur l'ordonnance le ou les jour(s) de la semaine où le médicament doit être administré.
- Les libellés ont été revus pour la notice : ajout de la mention « Ce médicament ne doit pas être pris tous les jours. Vous devez respecter strictement la prise sur 1 ou 2 jour(s) par semaine selon l'ordonnance. En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien. » dans la rubrique « Comment prendre votre médicament® ? » (Annexe 3).
- Les libellés ont été revus sur les faces principales des conditionnements primaires et extérieurs, et également sur le bouchon ergonomique de la spécialité Novatrex®. Une mention a été ajoutée « **Prendre la dose prescrite 1 seule fois par semaine** », libellée en écriture en gras et avec une police rouge, contenue dans un encadré rouge.



Figure 3 - Novatrex® depuis 02/2009



Figure 4 – Méthotrexate Bellon® depuis 01/2010

La distribution de ces conditionnements et notices modifiés a été effective pour Novatrex[®], à partir de Février 2009, et pour Méthotrexate Bellon[®] à partir de Janvier 2010.

Les spécialités Imeth[®], ne disposaient pas en 2009 ni en janvier 2010 d'AMM. Celles-ci ont été enregistrées ultérieurement en procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle. Lors de leurs commercialisations, il a été demandé au titulaire d'AMM de ces spécialités d'appliquer les mêmes mesures pour leurs RCP, leurs notices et leurs conditionnements.



Figure 5 – Imeth[®] depuis 06/2010 (10 mg) et 01/2013 (2.5 mg)

De plus, il a été recommandé aux prescripteurs de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le méthotrexate doit être administré. En effet, l'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et des modalités particulières d'administration (prise hebdomadaire) mais également sur le danger d'une prise quotidienne de MTX pouvant aller jusqu'au décès.

De nouvelles actions ont été mises en place en 2011, suite aux signalements d'erreurs médicamenteuses continuant d'être notifiés :

- Une large communication a été réalisée par le biais d'un communiqué de presse et d'un message relayé par les associations de patients concernées (Association pour la lutte contre le psoriasis, Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale).
- Une lettre aux professionnels de santé a été envoyée, entre le 9 et le 11 juillet 2011, ciblant les oncologues, rhumatologues et dermatologues exerçant en milieu hospitalier

et libéral, ainsi que les médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et officinaux. Le personnel soignant hospitalier a été également destinataire de ce message (Annexe 4). Une sollicitation du Conseil National de l'Ordre des Infirmiers a été réalisée en complément du relai de cette information qui a été fait dans les établissements de santé par les pharmaciens hospitaliers.

- Un feuillet à destination des patients a été rédigé, ayant pour but d'accompagner la dispensation du méthotrexate per os en ville. Ce feuillet est disponible dans les pharmacies de ville depuis septembre 2011 (envoi aux 23 200 officines nationales d'un bloc de 50 feuillets). Ce document est remis aux patients par leur pharmacien au moment de la délivrance du méthotrexate per os et rappelle les modalités de prise de ces traitements (Annexe 5). Le relai de ce feuillet a été notamment pris en charge par l'ordre des pharmaciens via le site MEDDISPAR (concernant les médicaments à dispensation particulière). Enfin, ce feuillet est également disponible sur le site internet de l'ANSM, ce qui offre la possibilité de l'imprimer.

Des erreurs médicamenteuses sont toujours régulièrement notifiées en 2015 auprès de l'ANSM. Ces erreurs médicamenteuses liées à la prise de MTX, sont un réel enjeu de santé publique, et nécessitent ainsi la mise en place de nouvelles actions de réduction de risque instaurées par l'ANSM. Dans ce but, il est apparu nécessaire d'analyser les **erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne de méthotrexate par voie orale au lieu d'hebdomadaire** rapportées depuis 2011, puis de réévaluer les mesures de réduction des risques déjà mises en place à cette date. Pour compléter cet état des lieux, une consultation des Etats membres de l'Union Européenne a été organisée, et une revue de la littérature internationale a été menée. De plus, un groupe de travail de l'ANSM a été sollicité concernant l'élaboration de nouveaux documents de réduction des risques, afin de limiter la survenue de ces erreurs médicamenteuses. L'ensemble des mesures retenues sera présenté à la fin de travail.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Méthodologie de la revue et de l'analyse des erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du méthotrexate per os (hors oncologie)

1. Le cadre réglementaire de la pharmacovigilance et des signalements des erreurs médicamenteuses

Le Décret 2012-1244 du 8 Novembre 2012 relatif à l'application de la Directive Européenne 2010/84/UE, a élargi le champ de la pharmacovigilance et ainsi du signalement des effets indésirables. Depuis cette date, le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse fait partie intégrante de la pharmacovigilance (11). Ainsi, un cadre réglementaire est défini depuis 2012 pour les erreurs médicamenteuses conduisant à la survenue d'effets indésirables.

Pour rappel, un effet indésirable (EI) est défini comme une réaction nocive et non voulue à un médicament que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. (15)

Le système français de pharmacovigilance repose avant tout sur le signalement, par les professionnels de santé mais également par les patients et les laboratoires pharmaceutiques, des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments. Les déclarations signalées par les professionnels de santé sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dans une base informatique administrée par l'ANSM qui coordonne l'ensemble du système. Ce système est détaillé, d'une part, dans les bonnes pratiques de pharmacovigilances (BPPV) françaises (16) définissant les rôles des différents acteurs du système de pharmacovigilance : professionnels de santé, centres régionaux de pharmacovigilance, entreprises ou organismes exploitant les médicaments, mais aussi patients et associations de patients, et d'autre part, dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) (17) (18).

L'ANSM a récemment engagé un travail de révision des bonnes pratiques de pharmacovigilance nationales. En effet, celle-ci a pour but de compléter le travail de renforcement du système de pharmacovigilance, déjà initié par la loi du 29 décembre 2011 et le décret du 8 novembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité des médicaments et à la pharmacovigilance, et préciser les spécificités nationales. Dans ce but, une consultation publique a été organisée sur le site

internet de l'ANSM du 7 avril 2016 au 15 juin 2016. Ainsi, une nouvelle version devrait être publiée prochainement afin d'actualiser les bonnes pratiques de pharmacovigilance qui avaient été publiées en 2005 et complétées en 2011 (19).

Au niveau européen, une organisation pour l'autorisation et la surveillance des médicaments a été créée le 1er janvier 1995. L'EMA (European Medicines Agency/Agence européenne des médicaments), a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau européen. Le recueil et la validation sont décentralisés au niveau de chaque état membre. Par contre l'évaluation, les avis et/ou les décisions sont centralisés au niveau européen.

La législation européenne en matière de pharmacovigilance, adoptée par le parlement européen et la commission européenne en décembre 2010, vise à rationaliser le processus décisionnel de l'Union européenne (UE) sur les questions de sécurité des médicaments et à garantir l'application des mesures à tous les médicaments à l'ensemble des états membres de l'UE.

Elle prévoit également le respect des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) publiées sur le site de l'EMA (Bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance) (20).

L'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance est assurée par un comité européen dédié à cette mission (PRAC / Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Ce comité évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion à mettre en œuvre pour réduire ces risques. Il se réunit une fois par mois à l'EMA, à Londres.

Le système européen permet une identification et un échange d'informations rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la mise en place de mesures coordonnées pour répondre à un problème de pharmacovigilance et une information harmonisée sur les médicaments dans l'ensemble des Etats membres.

Ainsi, les risques liés aux médicaments sont identifiés notamment grâce à l'évaluation des signalements transmis. Si nécessaire, des études complémentaires sont réalisées et le cas échéant, des mesures préventives et correctives sont mises en place afin de réduire les risques.

Quant à elles, les erreurs médicamenteuses ne conduisant pas à la survenue d'effets indésirables, englobant les erreurs potentielles, les erreurs avérées ou les risques d'erreur peuvent être déclarées par tout professionnel de santé ou patient, au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM, par le biais notamment de la fiche de signalement des erreurs médicamenteuses ou risques d'erreurs médicamenteuses dédiée, disponible sur le site internet de l'ANSM (21) (Annexe 6).

Par ailleurs, les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) recommandent aux industriels de synthétiser les informations sur les erreurs médicamenteuses, qu'elles soient potentielles ou avérées, et qu'elles aient entraîné ou non un effet indésirable, dans le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR). Enfin, dans ces GVP, il leur est également rappelé que tout signalement d'erreur ou de risque d'erreur doit être pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament et de sa sécurité d'emploi (17) (18).

L'ensemble de ces situations sont rappelées dans la figure ci-dessous.

Medication Error Type	Error Occurred	Harm (ADR)	Patient Safety	Pharmacovigilance	
			Recording	Recording	Report Type/ Relevance
Error with ADR	✓	✓	Incident with harm	Medication error with adverse reaction(s)	ICSR reportable to NCA and/or EV ¹ ; PSUR summary ² ; RMP;
Error Without Harm	✓	✗	Incident	Medication error without adverse reaction(s)	PSUR summary ² ; RMP;
Intercepted Error	✓	N/A	Prevented incident ('near miss')	Intercepted medication error	PSUR summary ² ; RMP;
Potential Error	✗	N/A	N/A ²	MTS/PTC guidance: PT 'Circumstance or information capable of leading to medication error'	PSUR summary ² ; RMP;

Figure 6 – Signalement et enregistrement des erreurs médicamenteuses (22)

2. Le circuit de signalement des erreurs médicamenteuses à l'ANSM : Guichet des erreurs médicamenteuses

Dès 2002, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a mis en place un groupe de réflexion sur l'erreur médicamenteuse afin de partager les expériences et points de vue des pharmaciens hospitaliers, des CRPV et de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS). Cette concertation avait pour objectif d'élaborer une procédure de prise en charge des erreurs médicamenteuses liées à la présentation des médicaments.

Dans ce contexte, l'ANSM a défini un circuit de l'erreur médicamenteuse inhérente à la présentation ou à la dénomination du médicament et a créé en juin 2005, le guichet erreurs médicamenteuses au sein du Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments.

Le champ d'intervention de l'ANSM porte sur le médicament en lui-même, et ainsi l'ANSM traite diverses problématiques comme par exemple :

- les défauts de dénomination (confusion entre noms commerciaux ou dénomination commune internationale de médicaments),
- les défauts de présentation d'étiquetage,
- les défauts d'information (conditionnement primaire ou extérieur, notice, RCP),
- les défauts de conception du conditionnement (conditionnement inadapté, confusion entre formes),
- les défauts des dispositifs d'administration.

Pour mettre en place des actions, une analyse détaillée des erreurs est nécessaire. Ainsi une analyse a posteriori de l'ensemble des erreurs signalées permettra de les caractériser et de les qualifier par leur nature, leur type (erreur avérée, potentielle (interceptée avant l'administration au patient) ou latente (risque d'erreur)), mais également d'évaluer la gravité de leurs conséquences pour le patient et l'étape impliquée dans la chaîne de soins.

En effet, l'erreur médicamenteuse est dite :

- *Avérée* : lorsqu'elle résulte en l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, par une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique, etc.
- *Potentielle* : si l'erreur est interceptée avant l'administration du produit au patient
- *Latente (ou risque d'erreur)* : s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient.

L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et/ou de l'information qui lui est relative (conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.) » (21).

Néanmoins, il faut garder à l'esprit qu'une erreur médicamenteuse a toujours une origine multifactorielle. Ainsi, une analyse locale est toujours nécessaire au sein de l'établissement de soins. Celle-ci a pour but d'identifier les causes et les circonstances ayant favorisé la survenue de l'erreur, ainsi que la mise en œuvre d'actions préventives et correctives pour éviter qu'elle ne se répète. Pour cela, des méthodes d'analyses a posteriori sont alors employées pour la recherche de ces causes et circonstances, comme par exemple des analyses suivant les méthodologies de type REMED (Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés), Retour d'Expérience (REX) ou Revue de Morbi-Mortalité (RMM).

3. Les bases de données consultées : la Base Nationale de Pharmacovigilance et la Base erreur médicamenteuse

a) Présentation des deux bases de données interrogées

Au niveau national, les effets indésirables liés au médicament sont recueillis dans le système de pharmacovigilance, notamment par l'intermédiaire des 31 CRPV. Ces effets sont analysés, puis enregistrés par les CRPV dans une base nationale de données depuis 1985, appelée Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Les cas graves sont eux transmis à la base de données européenne de Pharmacovigilance, appelée EudraVigilance.

On entend par « cas graves » les signalements d'évènements indésirables ayant menés à l'hospitalisation du patient ou à sa prolongation, à une incapacité durable ou à une invalidité, à une anomalie ou une malformation congénitale, à la mise en jeu de son pronostic vital ou son décès (23).

Comme nous l'avons déjà dit, la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée par les professionnels de santé. L'ensemble des effets indésirables portés à la connaissance d'un professionnel de santé doit être déclaré. En effet, comme précisé dans l'article R. 5121-161 du Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance, certains professionnels de santé ont pour obligation de déclarer tout effet

indésirable connu (11) : « *Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance* ». Tandis que depuis juin 2011, « *Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance* » (11).

Ce circuit de déclaration des signalements, a pour but de permettre le déclenchement d'alertes, de modifier les autorisations de mise sur le marché des médicaments et produits de santé, voire de réévaluer leurs rapports bénéfiques/risques.

La base « Erreurs Médicamenteuses » de l'ANSM contient les cas reçus directement auprès des CRPV concernant des erreurs potentielles, des erreurs avérées ayant présenté un effet indésirable ainsi que des risques d'erreurs. Ces cas sont extraits quotidiennement de la BNPV dès lors qu'ils ont été identifiés comme « erreur médicamenteuse » par les CRPV. Ainsi, elle permet le regroupement des cas d'erreurs médicamenteuses ayant ou non menés à la survenue d'effets indésirables. Cette base permet alors de typer et de catégoriser les erreurs médicamenteuses notifiées. Le type d'erreur médicamenteuse, sa nature, le lieu de survenue, ses causes et ses conséquences sont alors détaillées, tout comme la population concernée et la personne à l'origine de l'erreur.

Chaque cas étant entièrement catégorisés, la base EM permet alors de réaliser des analyses de cas incriminant un médicament, une population particulière ou un type d'erreur particulier.

b) Requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et la Base erreurs médicamenteuses de l'ANSM

Deux études ont été réalisées l'une après l'autre, ayant le même but : dresser un bilan du nombre de cas de surdosage en méthotrexate per os et particulièrement ceux dus à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire. C'est aussi l'occasion de réévaluer les mesures déjà mises en place en 2008 et 2011 et d'éprouver leur efficacité, comme de réfléchir sur leur impact, leurs cibles et leurs mises en œuvre.

La première période étudiée a eu pour but d'évaluer l'impact des mesures mises en place en 2008 et 2011 par le biais notamment du suivi et de l'analyse du nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses. Cette première période s'étend du 1^{er} juillet 2011 au 30 juin 2014. La recherche dans les deux bases a été réalisée, d'une part, avec le nom des

spécialités à savoir 'méthotrexate', 'novatrex' et 'imeth', et d'autre part, avec le type de cas recherché soit 'erreur médicamenteuse', 'effet indésirable' et 'surdosage'.

Cette requête a ainsi permis de dresser un état des lieux sur les trois années suivant leurs mises en place. En effet, une période de 3 ans a permis d'obtenir le recul nécessaire pour la réévaluation de ces mesures. Pour cette période, une recherche a été réalisée sur la base erreurs médicamenteuses (EM), tout comme sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et intègre également les cas notifiés par les laboratoires pharmaceutiques.

Puis, suite à de nombreuses EM notifiées depuis juillet 2014, une nouvelle période d'analyse pour compléter la première période, a été définie. Celle-ci s'étend du 1^{er} juillet 2014 au 5 novembre 2015, et les critères de recherche ont été identiques à ceux utilisés lors de la première période étudiée. Cette recherche n'a pris en compte que les cas enregistrés dans la base erreurs médicamenteuses. En effet, sur la première période étudiée, les cas recensés dans la base EM représentaient une large majorité des signalements (24 cas sur les 38 concernant la problématique étudiée, soit 64%). Sur cette première période, l'ensemble des cas notifiés dans la base BNPV l'étaient également dans la base EM. Ainsi, une requête complémentaire auprès des laboratoires pharmaceutiques, n'a pas été envisagée, car celle-ci aurait permis seulement d'enregistrer une part minime et négligeable des cas d'erreurs médicamenteuses, en regard des signalements enregistrés dans la base EM.

B. Méthodologie de la revue et de l'analyse des mesures de réduction des risques et des recommandations internationales

1. Consultation des Etats Membres de l'Union Européenne

Les Etats membres de l'Union Européenne (UE) ont été sollicités pour procéder à un rapide état des lieux dans leur pays. Ainsi chaque pays membre de l'UE a été interrogé sur les dosages et les conditionnements disponibles et commercialisés du méthotrexate per os. De plus, ceux-ci ont également été questionnés sur la fréquence de survenue d'erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire et enfin les mesures de réduction de risque adoptées, le cas échéant, dans ces pays européens.

En effet, cette problématique soulevée par l'utilisation du méthotrexate en France, est une thématique retrouvée au sein de l'ensemble de l'Europe. Les surdosages en méthotrexate

des erreurs médicamenteuses ne sont pas propres à la France. Aussi, les mesures mises en place dans les pays européens peuvent être des pistes et exemples à suivre pour les adapter à la France.

Pour interroger les Etats membres, une « Non Urgent Information » (NUI) a été envoyée à l'ensemble des pays européens. La NUI est un questionnaire très concis, communiqué à l'ensemble des agences du médicament en Europe. Elle est envoyée par un Etat pour lui permettre d'obtenir des informations concernant une problématique rencontrée et pour laquelle il souhaite avoir des réponses concises et rapides. Généralement, le délai de réponses imposé par le pays interrogateur, est de 1 à 2 mois. Ce questionnaire est soumis aux pays via un outil européen commun, disponible sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Cet outil d'échange et de communication est très utilisé, et cela pour de multiples problématiques : enquêtes, mesures de réduction de risque recherchées, états des lieux de l'utilisation d'un médicament.

Ainsi pour notre problématique, la NUI rédigée et envoyée par l'autorité de santé française, questionnait les Etats membres sur 3 points prioritaires et nécessaires pour dresser un état des lieux en Europe (Annexe 7) :

- Avez-vous des spécialités contenant du méthotrexate ? Si oui, pouvez-vous nous détailler les dosages et conditionnements ?
- Avez-vous eu des notifications de cas d'erreurs médicamenteuses avec le MTX oral liées à une prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire (pendant la période du 1^{er} septembre 2011 au 1^{er} décembre 2015) ? Si oui, pouvez-vous nous donner les détails des cas : nombre de cas, évolutions, effets indésirables le cas échéant, lieu de survenue, nature de la(les) personne(s) impliquée(s) dans l'erreur, causes de l'erreur, date de survenue et dosage concerné.
- Avez-vous mis en place des mesures de réduction de risque ? Si oui, pouvez-vous préciser la date de mise en œuvre, le type de mesure et l'impact de celles-ci si possible.

Cette demande d'information a été envoyée à l'ensemble des Etats membres le 29 janvier 2016 avec une date limite de réponse fixée au 15 février 2016.

2. Recommandations élaborées par d'autres agences internationales

Une recherche des recommandations effectuées par les autorités de santé internationales, à l'exception de l'EMA (car en partie réalisée au travers de la Non-Urgent Information de janvier 2016), a été réalisée.

En effet, une recherche a été effectuée à l'aide des sites internet de plusieurs autorités de santé :

- Food And Drug Administration (FDA), qui est l'Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux.
- Swissmedic, qui est l'autorité suisse de contrôle et d'autorisation des produits thérapeutiques (médicaments et dispositifs médicaux).
- Santé Canada, qui est l'autorité législative fédérale pour la vente des produits pharmaceutiques et des matériels médicaux au Canada.

L'ensemble de ces sites internet ont été les sources principales d'information concernant les mesures de réduction de risque mises en place à l'international, et visant à limiter les erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire.

C. Méthodologie du choix des mesures de réduction de risque à mettre en œuvre

Ce travail a pour but de choisir des mesures de réduction de risque qui soient applicables dans la réalité du terrain, mais également qui aient le plus d'impact possible, sur les cibles identifiées. Pour cela, les idées et projets de mesures envisagées ont été présentés et soumis pour avis au Groupe de Travail Erreurs médicamenteuses (GT EM). Les laboratoires pharmaceutiques concernés ont également été consultés pour la mise en œuvre de mesures communes.

1. Le recours à l'expertise : le Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses

A la suite de la nouvelle organisation de l'ANSM établie en 2012, le Groupe de Travail Erreur Médicamenteuse (GT EM) a été notamment créé en date du 8 Février 2013 sur décision du Directeur Général de l'ANSM (25) (26).

Cette instance d'expertise est constituée au maximum d'une vingtaine d'experts externes du domaine des erreurs médicamenteuses. Ils sont nommés par le directeur général de l'Agence après appel à candidatures. Les membres du groupe de travail Erreurs Médicamenteuses sont choisis en raison de leurs compétences dans le domaine des erreurs médicamenteuses.

Ce groupe de travail a pour mission de répondre à des questions précises, soulevées par l'évaluation préalable des dossiers réalisée par l'ANSM. Leurs ordres du jour et comptes rendus sont rendus publics et sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Le groupe de travail EM peut être consulté dès lors que l'instruction d'un dossier ou d'une question posée sur les erreurs médicamenteuses nécessite un avis d'experts collégial et complémentaire à l'évaluation interne (27).

Il peut être chargé :

- d'évaluer les signalements d'EM reçus ainsi que la présentation et la conformité à la réglementation des conditionnements et étiquetages

- d'identifier les facteurs de risque d'EM

- de proposer les mesures de minimisation d'EM de type réglementaire telles que la modification de rubriques du RCP, la modification du conditionnement, et d'en vérifier l'adéquation aux pratiques de terrain

- de proposer des mesures de minimisation d'EM par le biais de l'information et de la communication telles que l'information de l'ensemble des professionnels de santé sur les actions menées

- d'apporter un appui en matière de méthodologie dans le domaine de l'EM

- d'apporter un appui en matière de méthodologie d'évaluation et de production de documents de référence.

Dans le cadre de ce travail d'élaboration de mesures de minimisation de risque, il a été jugé intéressant d'effectuer en amont un travail de bilan des différentes typologies d'erreurs médicamenteuses rencontrées, ainsi que les recommandations existantes et déjà mises en place. C'est à la lumière de ces informations que le GT EM s'est réuni pour discuter des mesures de réduction de risque à mettre en place.

2. La sollicitation des laboratoires pharmaceutiques : une étape nécessaire

Avant d'envisager la diffusion de diverses communications, les laboratoires concernés doivent être informés en amont de ces projets par l'autorité de santé. Ainsi, ils sont alors sollicités pour avis et discussion, et notamment pour appréhender la faisabilité des projets et les délais de mise en œuvre des mesures envisagées.

Ceux-ci peuvent également apporter de nouvelles propositions de mesures qui seront à étudier par l'ANSM.

III. RESULTATS

A. Bilan des cas d'erreurs médicamenteuses liées à la problématique de la prise quotidienne de méthotrexate

L'évolution du nombre de signalements selon les années montre bien une augmentation du nombre d'erreurs ayant eu des conséquences graves. De même, on note une augmentation du nombre d'erreurs menant au décès du patient à partir de 2014. Ces résultats ont motivé une analyse des cas d'erreurs médicamenteuses notifiés et enregistrés dans la base EM, sur la deuxième période de juillet 2014 à novembre 2015, afin de compléter la première période étudiée.

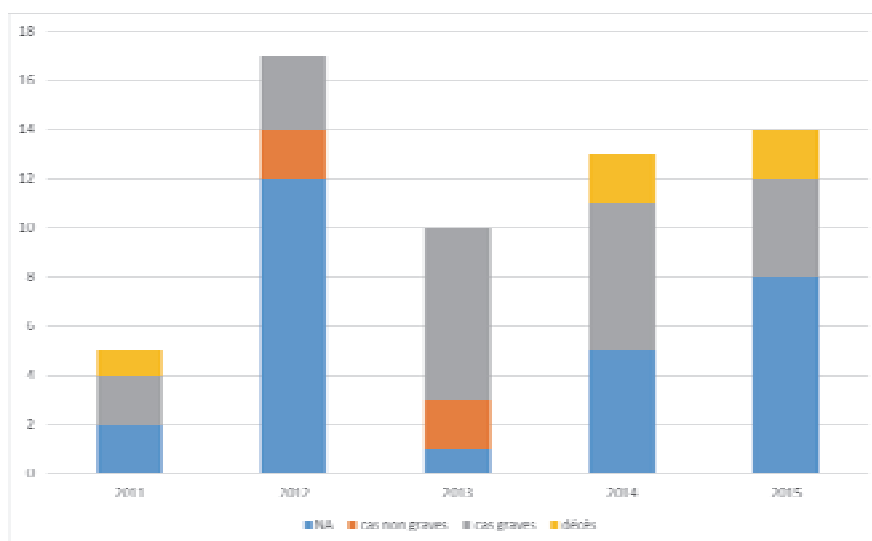


Figure 7 – Evolution du nombre de signalements des cas d'erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du méthotrexate per os (hors oncologie) (Base EM, ANSM)

1. Résultats de l'analyse concernant les erreurs médicamenteuses en lien avec les prises quotidiennes de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire signalées de 2011 à juin 2014

Après suppression des doublons, des formes injectables et des utilisations en cancérologie (hors de notre problématique), l'analyse réalisée rapporte 78 cas signalés, toutes sources confondues, concernant le méthotrexate per os depuis le 1^{er} juillet 2011 jusqu'au 30 juin 2014, soit sur une période de 3 ans. Parmi ces 78 signalements, 38 cas correspondent à notre problématique de la prise quotidienne de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire (28).

Parmi ces 38 signalements, 34 erreurs médicamenteuses sont des erreurs avérées, et 4 cas sont des erreurs potentielles. On peut également noter que 18 autres cas d'erreurs médicamenteuses concernent des erreurs de schéma de prise du méthotrexate, autre que la problématique de la prise hebdomadaire (confusion avec un autre médicament induisant plusieurs prises de MTX dans la semaine, erreurs d'omission).

L'erreur initiale concerne en majorité des cas d'erreurs d'administration (20 cas soit 53% des erreurs) (figure 8). Puis dans 34% des cas, ce sont des erreurs de prescriptions (13 cas). Dans 13 % des signalements (5 cas) l'étape de survenue de l'erreur n'est pas renseignée (non renseignée : NR). Il est à noter qu'il n'y a aucune erreur de dispensation signalée durant cette période.

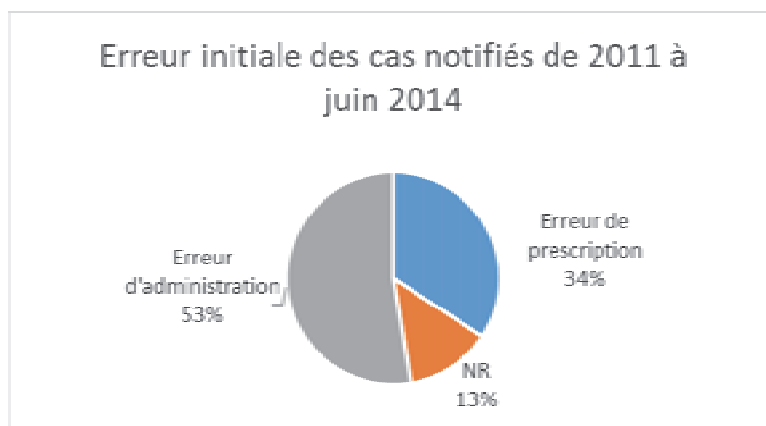


Figure 8 – Répartition de l'erreur initiale des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

La nature de l'erreur correspond en majorité à une erreur de posologie soit 92% des cas (35 cas) (figure 9). Puis pour 3 signalements, ce sont des erreurs de moment d'administration (8%). Pour exemple, une patiente s'est trompée plusieurs fois avec des prises quotidiennes de méthotrexate sur une longue période.

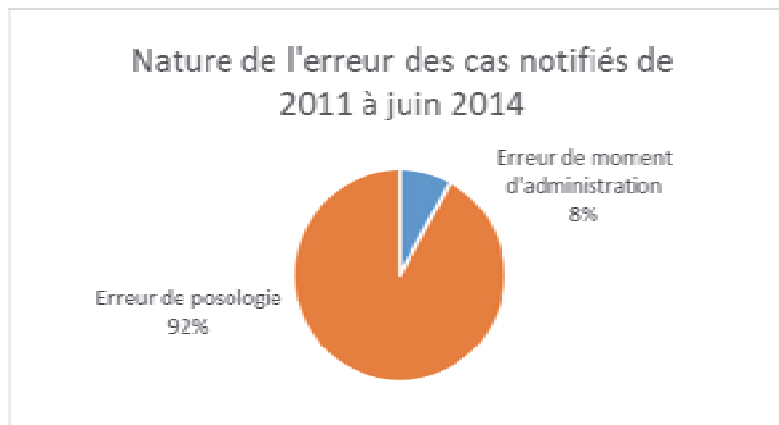


Figure 9 – Répartition de la nature de l'erreur des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

La cause de l'erreur est en majorité représentée par des erreurs humaines réalisées par les professionnels de santé ou le patient (figure 10). En majorité ces erreurs sont réalisées par les professionnels de santé (19 cas sur 38, soit 50%), en lien avec des problèmes de pratique ou un manque de sécurisation du circuit du médicament, et cela plus particulièrement à l'hôpital. On note également des erreurs d'incompréhension de la posologie hebdomadaire par le patient, conduisant à la prise quotidienne du méthotrexate pendant plusieurs jours (14 cas, soit 39%). Enfin, dans 5 cas (11%), la cause de l'EM n'a pas été renseignée.

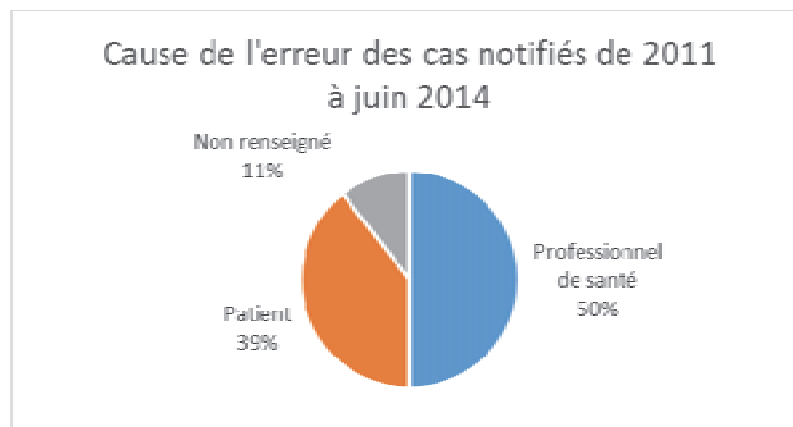


Figure 10 – Répartition de la cause de l'erreur des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

Le lieu de survenue de l'erreur initiale se répartit entre le domicile du patient (16 cas, 42%), les établissements de santé (15 cas, 39%), le cabinet de ville du médecin généraliste (4 cas, 11%). Enfin, pour les 3 derniers cas, le lieu n'est pas précisé (8%) (figure 11).

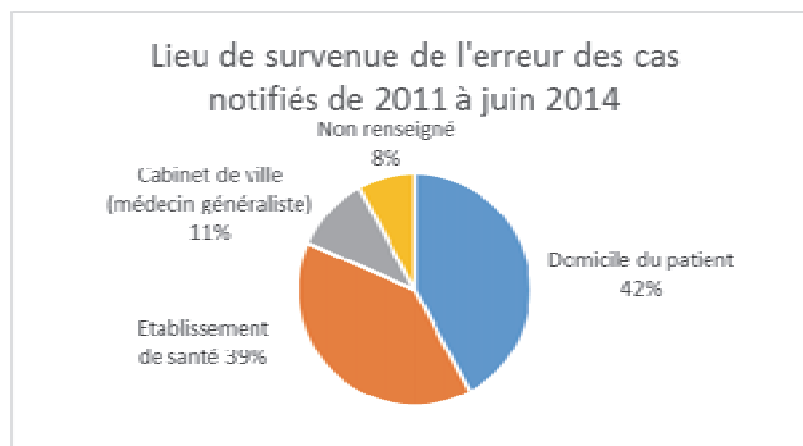


Figure 11 – Répartition du lieu de survenue de l'erreur des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=38)

Parmi les 34 erreurs avérées, des conséquences cliniques sont retrouvées dans 21 signalements (62%). Dans 13 cas sur 34, il n'y a pas eu d'effets indésirables pour le patient, soit pour 38% des cas (figure 12).

Les cas ayant amenés des effets indésirables sont informatifs pour 17 cas parmi les 21 cas concernés (50%), et sont insuffisamment renseignés pour les 4 derniers cas.

Les signes cliniques fréquemment retrouvés sont pancytopénie, mucites, mycoses, aphtes buccaux, insuffisance rénale (IR), altération de l'état général (AEG).

On recense des conséquences graves pour 16 cas parmi les 17 concernés et informatifs. L'erreur médicamenteuse a alors conduit, dans la majorité des cas, à l'hospitalisation du patient (11 cas, soit 32%), à sa mise en jeu du pronostic vital (3 cas, soit 9%) ou dans 2 cas au décès du patient (6%).

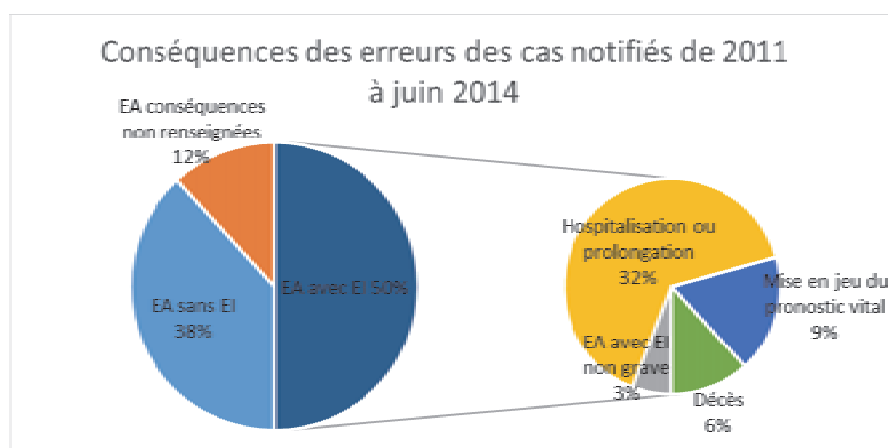


Figure 12 – Répartition des conséquences des erreurs des cas notifiés de 2011 à juin 2014 (n=34)

2. Résultats de l'analyse concernant les erreurs médicamenteuses en lien avec les prises quotidiennes de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire signalées de juillet 2014 à novembre 2015

Une extraction des cas d'EM de la base EM de l'ANSM a été réalisée en novembre 2015. Après suppression des doublons, des formes injectables et des utilisations en cancérologie, il existe 39 cas signalés concernant le méthotrexate per os depuis le 1^{er} juillet 2014 jusqu'au 5 novembre 2015, soit sur une période de 16 mois.

Parmi ces 39 signalements, 22 erreurs médicamenteuses correspondent à notre problématique de la prise quotidienne de méthotrexate per os au lieu d'hebdomadaire.

L'erreur initiale concerne en majorité des cas d'erreurs d'administration (12 cas soit 55% des erreurs avérées) (figure 13). Puis dans 32% des cas, ce sont des erreurs de prescriptions (7 cas). Dans 9% des signalements (2 cas) ce sont des erreurs de dispensation. Enfin dans 1 cas c'est une erreur de transcription qui est à l'origine de l'erreur.

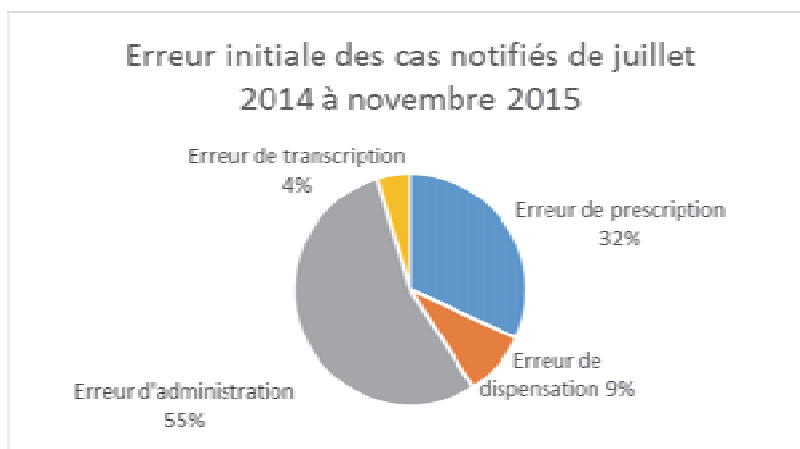


Figure 13 – Répartition de l'erreur initiale des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

La nature de l'erreur correspond en large majorité à une erreur de posologie/dosage soit 95% des cas (21 cas). Puis pour 1 signalement, c'est une erreur de moment d'administration (5%) (figure 14).

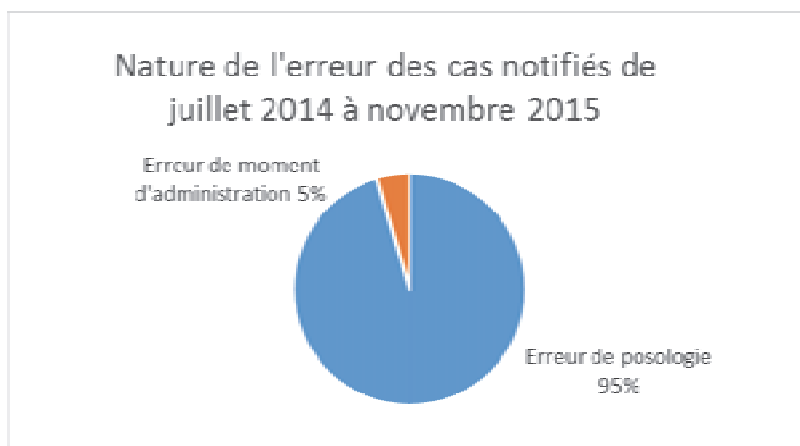


Figure 14 – Répartition de la nature de l'erreur des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

La cause de l'erreur est en majorité représentée par des erreurs humaines réalisées par le patient. En effet, elles sont dues à une difficulté de compréhension de la posologie hebdomadaire et représentent 9 cas (41%) (figure 15). Ensuite, plusieurs cas signalés sont dus à des erreurs de pratiques par les professionnels de santé (8 cas sur 22, soit 36%). Puis, 5 erreurs signalées sont dues à l'utilisation de logiciel de prescription/administration (LAP) (23%). Cependant, ces erreurs dues aux logiciels de prescription/administration peuvent être rapportées aux erreurs réalisées par les professionnels de santé. Dans ce cas de figure, cela signifie que 13 cas d'erreurs sur 22 sont dus aux professionnels, soit 59%.

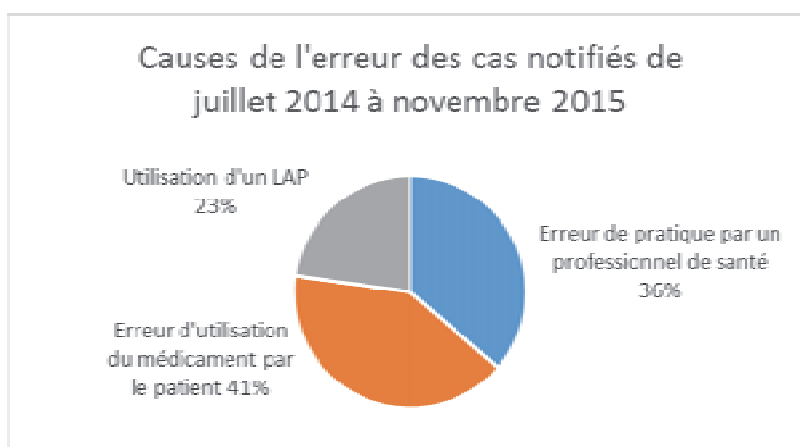


Figure 15 – Répartition des causes de l'erreur des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

Le lieu de survenue de l'erreur initiale se répartit entre le domicile du patient (10 cas, 45%) et les établissements de santé (12 cas, 55%) (figure 16).

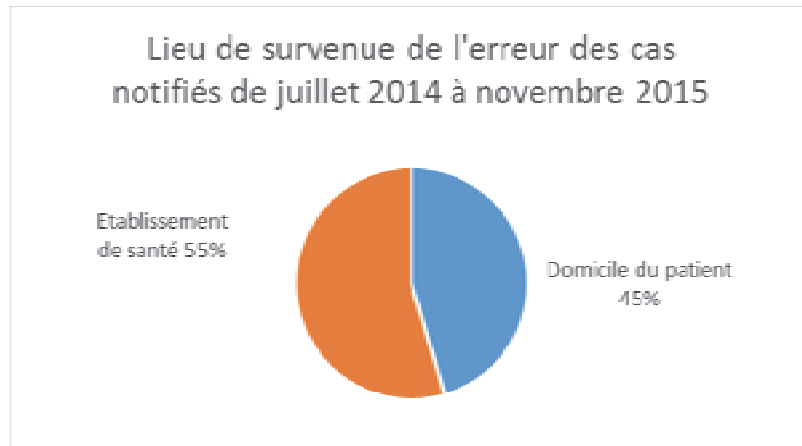


Figure 16 – Répartition du lieu de survenue de l'erreur des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=22)

Des conséquences cliniques sont retrouvées dans 16 signalements. Les signes cliniques fréquemment retrouvés sont pancytopénie, mucites, mycoses, aphtes buccaux, IR, AEG. Parmi ceux-ci, 12 cas ont eu des conséquences graves, dont dans 4 cas une évolution fatale pour le patient (figure 17).

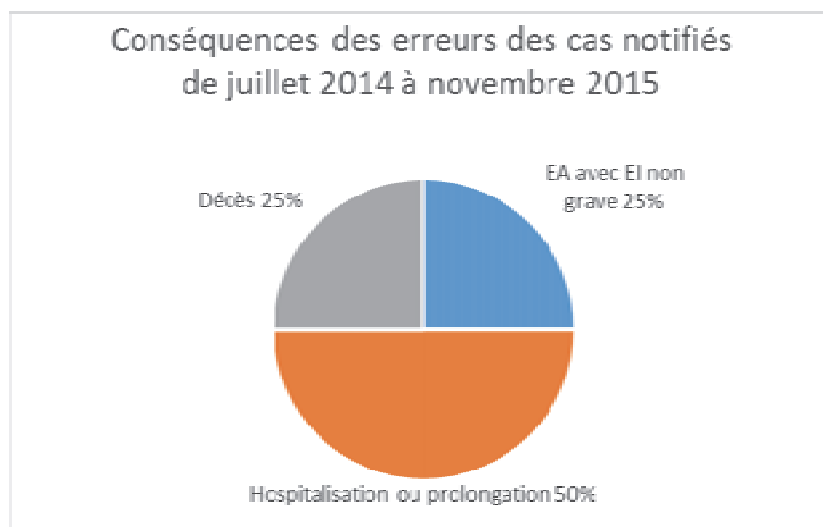


Figure 17 – Répartition des conséquences des erreurs des cas notifiés de juillet 2014 à novembre 2015 (n=16)

3. Conclusion des analyses réalisées sur les deux périodes étudiées

En conclusion de ces résultats obtenus de juillet 2014 à novembre 2015, et en comparaison à ceux de juillet 2011 à juin 2014, on note qu'il y a toujours des notifications d'erreurs médicamenteuses signalées avec le MTX par voie orale.

On estime qu'il y a une réelle augmentation de ces erreurs. En effet, 22 cas ont été notifiés en 16 mois, alors que 38 signalements concernant la même problématique avaient été notifiés durant la première période étudiée, soit en 3 ans (36 mois). Cela représente une augmentation de 30% sur la deuxième période : passage de 1.05 cas/mois à 1.38 cas/mois.

De plus, il existe un déséquilibre entre les erreurs commises par les patients et par les professionnels de santé (41% et 59%). Ceci montre qu'il existe toujours un déficit de connaissances sur ce médicament, et notamment par les professionnels de santé. De plus, la tendance s'est réellement inversée et cela est confirmé par une majorité des erreurs survenant en établissements de santé durant la deuxième période d'analyse (12 cas soit 55%). En effet, lors de la première période d'analyse, seuls 39% des signalements s'étaient déroulés en établissements de santé. Les erreurs sont commises en majorité dans des services de soins n'étant pas habitués à ce traitement et ses particularités. On recense des erreurs aux urgences, dans des services de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), dans des services de chirurgie ; mais dans aucun cas dans les services de rhumatologie connaissant très bien ce traitement.

Ainsi, l'information des professionnels de santé doit être revue et réitérée, en ciblant particulièrement les établissements de santé. En effet, le déconditionnement des médicaments y est une pratique courante, ce qui peut participer au faible impact des mesures mises en place en 2008 et 2011, et notamment celles concernant le conditionnement extérieur. Celui-ci étant éliminé avant la dispensation, les messages d'alerte qui y sont apposés ne permettent alors plus d'atteindre l'efficacité escomptée. Par ailleurs, le conditionnement primaire comporte également des messages d'alerte, comme déjà détaillé précédemment. Ainsi, cela peut être en lien avec un problème de traçabilité lors de l'administration du MTX en établissement de santé ou encore lors de la préparation des piluliers. Il faut ainsi envisager de nouvelles mesures pour toucher cette nouvelle cible : communications, information, revue des conditions de prescription. Ces propositions peuvent être des pistes d'amélioration à envisager.

Le nombre de cas notifiés dus aux erreurs commises par les patients représentent toujours la même proportion sur les deux périodes étudiées, à savoir 42% et 41%. Ainsi, on peut estimer que les mesures mises en place en 2008 et 2011 ont été efficaces car il n'y a pas eu d'augmentation des erreurs commises par les patients, cependant l'absence de diminution de celles-ci implique de remettre en question leur impact réel.

Le nombre d'erreur de prescription est toujours le même (34% et 32%), ce qui reflète à nouveau les limites de l'impact des mesures mises en place visant les prescripteurs.

Le nombre d'erreur d'administration est toujours le même (55% et 53%), ce qui reflète le peu d'impact des mesures mises en place sur les infirmiers, dernier maillon de la chaîne ; mais également sur les patients s'administrant eux-mêmes le médicament à domicile (autant de cas signalés sur les 2 périodes dus à des erreurs commises par le patient, comme déjà évoqué plus haut). L'information délivrée aux personnels paramédicaux doit être explorée.

Dans ce contexte, de nouvelles mesures sont à prendre, autant en réfléchissant au changement de conditionnement du méthotrexate que sur l'information du produit délivré aux professionnels de santé. Pour cela, les Etats membres de l'Union Européenne vont être interrogés, les membres du Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (GT EM) vont être consultés pour évaluer les propositions de mesures afin que ces dernières répondent aux besoins des professionnels de santé, et enfin les laboratoires vont être consultés pour la mise en œuvre des nouvelles mesures.

B. Bilan des mesures de réduction des risques mises en place dans les Etats membres de l'Union Européenne et au travers le monde, liées aux erreurs de rythme d'administration du méthotrexate

1. Résultats de l'analyse des réponses des Etats membres de l'Union Européenne au questionnaire envoyé en janvier 2016

L'analyse de la Non-Urgent Information envoyée à l'ensemble des Etats européens nous permet de dresser un état des lieux de l'utilisation du méthotrexate en Europe et des cas d'erreurs médicamenteuses engendrées par une prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire.

Tous les Etats Membres ayant répondu à la NUI, soit 22 pays sur les 28 interrogés, ont autorisé la commercialisation de MTX en comprimés dans leur pays. Les conditionnements sont des blisters ou des flacons, contenant 10 à 100 comprimés. Ils disposent des dosages suivants : 2.5mg, 5mg, 7.5mg et 10mg.

Au total, 71 cas d'erreurs médicamenteuses similaires à notre problématique ont été signalés par 12 Etats Membres. Ce qui signifie que la majorité (12/22) des Etats membres est toujours

confrontée à la même problématique avec le MTX per os. Parmi ces 71 cas, 21 ont été d'évolution fatale et sont survenus dans 5 Etats membres : Espagne, Norvège, Autriche, Danemark et Irlande.

La majorité des erreurs médicamenteuses notifiées sont dues au patient (48 cas sur 71, soit 68%). Ce sont, pour la plupart, des erreurs réalisées lors de la prise du méthotrexate, et donc commises lors de l'étape d'administration du produit.

On relève également des erreurs de pratique commises par les professionnels de santé dans 18 cas (25%), que ce soit à l'hôpital ou à l'officine, et cela concerne les médecins comme les pharmaciens.

Enfin, les derniers cas sont sans précisions quant à la nature et le type d'erreur médicamenteuse. Cependant, les erreurs peu informatives ne représentent qu'une partie infime de celles-ci (6 cas, soit 8%).

Dans le cadre des mesures mises en œuvre en 2011 par la France et partagées à un niveau européen (suite à des discussions et des recommandations émises par l'EMA), la majorité des Etats membres ont revus et mis à jour les RCPs et les notices de leurs spécialités contenant du méthotrexate par voie orale (19 Etats sur 22 ayant répondu).

Pour renforcer l'information sur cette problématique, plusieurs Etats ont réalisé des communications sous différentes formes : lettres aux professionnels de santé, notes d'information aux patients, publications dans les journaux nationaux de pharmacovigilance, publications sur leurs sites web.

De plus, le conditionnement a été également revu avec l'ajout d'une mention alertant sur la prise hebdomadaire dans les indications de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis.

Quelques Etats membres ont pris des mesures complémentaires pour réduire d'autant plus ce risque. Celles-ci sont donc intéressantes et peuvent guider de nouvelles mesures à mettre en œuvre en France.

- ✓ Les Pays-Bas ont décidé de réduire le nombre de comprimés de méthotrexate par boîte. Ainsi les boîtes du dosage à 2.5 mg, sont passées de 50 ou 100 comprimés à 30 comprimés au maximum. De plus, les boîtes du dosage à 10 mg ont été limitées à 10 comprimés, alors que l'autorisation avait été donnée pour des boîtes de 20, 30, 50 et 100 comprimés pour ce dosage.

Ils ont également mis en place une alerte dans le système d'information pharmaceutique qui permet de signaler aux professionnels de santé les erreurs concernant le dosage, la fréquence et l'indication du méthotrexate.

- ✓ En Espagne, les flacons contenant 50 comprimés ont été remplacés par des boîtes contenant 2 blisters de 12 comprimés, soit une contenance de 24 comprimés par boîte. Ce changement est récent, effectif à partir d'avril 2016, et fait suite à plusieurs signalements d'erreurs médicamenteuses dont certaines ont été d'évolution fatale.

2. Résultats de la revue de la littérature concernant les mesures européennes complémentaires prises

- ✓ En Angleterre, le National Health Service (NHS), représentant le service public de la santé en Grande Bretagne existant depuis 1948, a depuis de nombreuses années identifiées la problématique des Never events. Celle-ci comprenant notamment les surdosages en méthotrexate dus à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire. Cette liste est remise à jour tous les ans et comporte toujours le numéro 7 : surdosage en méthotrexate (hors cancérologie), et renvoie à un guide de bonnes pratiques pour améliorer la sécurité des patients traités avec ce médicament (29). Depuis 2006, ce guide met à disposition des checklists à utiliser tout au long du circuit du médicament, c'est-à-dire lors de la prescription, de la dispensation et de l'administration de méthotrexate. En 2006, ils ont également mis à disposition un état des lieux réalisé sur une dizaine d'années à destination des professionnels de santé, et ayant pour but de réduire les surdosages en MTX oral. (30) A la suite de celle-ci, ils ont élaboré, une fiche alerte à destination des patients (31), qui est disponible sur le site internet de l'Agence Nationale de Sécurité des Patients (NPSA).

Les hôpitaux de Portsmouth ont également travaillé le sujet et ont produit un guide d'une dizaine de pages reprenant l'indication du MTX, les posologies, le rythme d'administration et les EI. Ils ont également mis en place un feuillet récapitulatif à destination des infirmiers qui se veut très pratique (32) (Annexe 8). Deux autres feuillets concernant la prescription (Annexe 9) et la dispensation (Annexe 10) est disponible sur le site du NPSA.

3. Résultats de la revue et de l'analyse des mesures de réduction de risque mise en place au travers le monde retrouvées dans la littérature

Cette problématique soulevée par les erreurs de prise de méthotrexate est un réel enjeu de santé publique et dépasse les frontières géographiques. En effet, c'est une thématique connue et étudiée depuis de nombreuses années dans de nombreux pays, et qui reste très préoccupante à ce jour.

Aussi comment les autres Etats ont-ils approché cette problématique ? Quelles mesures ont-ils mises en place pour pallier et réduire les risques qui y sont attachés ?

Voici l'exemple de quelques pays qui ont mis en place des mesures de réduction de risque afin de limiter la survenue des erreurs médicamenteuses en lien avec le rythme d'administration du méthotrexate.

✓ Suisse

En Suisse, c'est également une problématique bien présente, et notamment dans les établissements de soins (33). En effet, dans un article c'est l'erreur de posologie qui est identifiée comme étant la plus fréquente lors des traitements de méthotrexate (MTX) à faibles doses dans les indications non oncologiques. Elle est retrouvée lors des étapes de prescription ou d'administration et ; correspond à la prise de doses journalières, en lieu et place de doses prévues pour une administration hebdomadaire.

Les causes principales identifiées pour ce type d'erreur sont les suivantes :

- la prescription par un spécialiste non familier avec la prescription de ce médicament
- les difficultés de communication entre le médecin praticien et l'équipe hospitalière
- le schéma posologique inhabituel du MTX
- la banalisation du potentiel toxique du MTX
- des interactions médicamenteuses.

Enfin, des recommandations sont faites pour limiter ces erreurs et contribuer à l'amélioration de la sécurité des patients comme : énumérer clairement les médicaments dans les ordonnances de sortie et les rapports médicaux (33).

Puis en 2012, l'autorité de santé suisse Swissmedic et la Fondation pour la Sécurité des Patients (FSP) avaient attiré l'attention sur de nombreux signalements d'erreurs ayant eu de graves conséquences pour le patient au travers d'un communiqué publié dans le Bulletin des médecins suisses (34). Cet article faisait état de plusieurs surdosages dus à la prise quotidienne de MTX per os au lieu d'hebdomadaire. Sur une période de 10 ans, de 2002 à 2012, seuls 13 cas avaient été signalés en Suisse, cependant 3 cas s'étaient soldés par un décès et étaient très probablement reliés au surdosage en MTX. Ainsi, après cet état des lieux, ils ont souhaité rappeler les signes d'un possible surdosage (inflammation muqueuse/stomatite, anémie, leucopénie, thrombocytopenie ou insuffisance rénale aiguë). De plus, ils ont rappelé l'importance de la vérification de la fréquence de la prise du MTX. Connaissant la problématique des informations mises à disposition des professionnels de santé et des patients mais qui ne sont que rarement lues, la Fondation pour la Sécurité des Patients a rédigé et publié, en collaboration avec plusieurs experts et sociétés savantes, une Quick Alert intitulée « Intoxication au méthotrexate : Eviter les surdosages par voie orale ! » dans le Bulletin des médecins suisses. Cette alerte avait pour but de sensibiliser les professionnels de santé et de leur donner des recommandations pratiques pour éviter les intoxications par voie orale (35) (Annexe 11).

Les recommandations prodiguées ont d'une part concernées le milieu hospitalier et d'autre part l'ambulatoire.

Malgré ces mesures, la Suisse enregistre toujours des surdosages en méthotrexate en 2015 (36). Suite à ces notifications d'erreurs médicamenteuses ayant toujours de graves complications pour le patient, l'autorité de santé suisse Swissmedic et la Fondation pour la Sécurité des Patients (FSP) ont de nouveau publié un article dans le bulletin des médecins suisses. Ils rappellent une fois de plus à l'ensemble des professionnels de santé l'importance de l'information et de la surveillance des patients traités par le méthotrexate per os à faible dose dans le cadre de maladies de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis. La conduite à tenir en cas de surdosage est rappelée, à savoir la surveillance de la fréquence des prises de méthotrexate par les patients.

✓ Canada

L'autorité de santé fédérale du Canada Santé Canada s'appuie sur une structure dédiée intégralement à la sécurité des médicaments au Canada, appelée l'Institut pour la Sécurité des Médicaments aux Patients au Canada (ISMP).

Cet institut est un organisme national indépendant à but non lucratif engagé à la promotion de l'utilisation sécuritaire des médicaments dans tous les secteurs de la santé. L'ISMP Canada travaille en collaboration avec les professionnels et les établissements de santé, les organismes de réglementation ainsi que les responsables de la politique, les organismes de promotion de la

sécurité des patients provinciaux, nationaux et internationaux, l'industrie pharmaceutique et le public afin de promouvoir des pratiques visant l'utilisation sécuritaire des médicaments.

Les missions de l'ISMP Canada sont les suivantes : recueillir et analyser les déclarations d'incidents/accidents liés à l'utilisation des médicaments, formuler des recommandations pour prévenir les accidents liés à la médication et porter assistance dans le cadre des stratégies d'amélioration de la qualité.

L'ISMP Canada, en collaboration avec le Système de Prévention des Incidents Médicamenteux au Canada et le bulletin de sécurité de l'ISMP (37), ont publié un article concernant les accidents liés aux erreurs d'administration du méthotrexate oral. Un état des lieux y détaille plusieurs cas graves, allant de la survenue d'une candidose buccale, d'une pancytopenie, d'une infection pulmonaire jusqu'au décès du patient.

Une revue conséquente des recommandations a été réalisée et est détaillée ci-dessous :

Recommandations aux prescripteurs :

- Donner des directives claires, éviter les indications telles que « Utiliser tel qu'indiqué ». Pendant la consultation avec le patient, choisir un jour de la semaine où le médicament doit être pris et préciser ce jour sur l'ordonnance. Cependant, éviter de choisir le lundi comme jour désigné, puisque ce terme pourrait être confondu avec le terme matin en anglais (Monday et morning)
- Songer à inclure l'indication de l'utilisation du méthotrexate sur l'ordonnance, information utile pour les autres professionnels de la santé (pharmaciens ou infirmières)
- Si possible, pour les patients à domicile, songer à limiter les quantités à dispenser, pour ne pas accumuler de réserves

Recommandations aux Infirmières et pharmaciens :

- Si le méthotrexate est prescrit selon un schéma posologique plus fréquent qu'une fois par semaine et que l'indication n'est pas claire, appeler le médecin prescripteur pour s'assurer que ce schéma posologique est approprié.

Recommandations aux pharmaciens :

- S'assurer que toutes les ordonnances de méthotrexate soient revues par un pharmacien avant de remettre le médicament
- Inclure des directives posologiques explicites pour l'administration de méthotrexate, telles que le jour de la semaine, sur les étiquettes de la pharmacie, les registres d'administration des médicaments et les autres formulaires

- S'assurer que les renseignements écrits fournis au patient sur l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies auto-immunes ne contiennent que les renseignements qui s'appliquent à ce traitement
- De plus, dans les pharmacies d'officine, mettre en place un système qui nécessite les conseils du pharmacien pour toutes les ordonnances de méthotrexate, incluant les renouvellements, pour assurer que les patients aient un rappel concernant le rythme d'administration d'une fois par semaine
- Encourager les patients à noter le jour où ils prennent leur dose de méthotrexate, (en cochant la date sur le calendrier par exemple)
- Si possible, ne remettre qu'une réserve d'un mois de méthotrexate à la fois pour encourager une révision et un suivi si le patient demande à renouveler l'ordonnance plus tôt que prévu.

Enfin, des recommandations générales sont rappelées, comme s'assurer du suivi par les professionnels de santé des patients traités par méthotrexate, informer les patients pour qu'ils deviennent acteurs de leur santé et qu'ils connaissent leurs traitements, et enfin, paramétrer les systèmes informatisés pour être alerter lors d'erreurs au niveau de la prescription ou de la délivrance du traitement de méthotrexate par voie orale.

✓ USA

Lors de la revue de la littérature internationale, un article publié dans l'American Journal of Health-System Pharmacy en 2004, a réalisé une revue des erreurs médicamenteuses liées à la prise de méthorexate (38). Ces cas d'erreurs médicamenteuses, notifiés à la Food and Drug Administration (FDA), sur la période de novembre 1997 à décembre 2001, ont été analysés. Dans cette analyse, l'erreur la plus fréquemment retrouvée est due au rythme d'administration du méthotrexate per os et particulièrement au non-respect de son administration une fois par semaine. Ces erreurs sont attribuables aux prescripteurs, aux patients, aux pharmaciens ou à d'autres professionnels de santé intervenant pour l'administration au patient dans des proportions équivalentes. Ainsi, ils détaillent également des recommandations pour limiter ce type d'erreurs.

Ils préconisent notamment de favoriser :

- la communication entre les professionnels de santé

- l'information des patients à propos du dosage à prendre et l'écriture de celui-ci pour mémoire
- la dispensation de packs hebdomadaires mis à disposition par les industriels « Wyeth's Rheumatrix Dose Pack », ce qui diminuerait les erreurs de confusion de dosage
- la mise en place d'alertes dans les logiciels de prescription et d'administration, pour s'assurer de la bonne prise une fois par semaine
- la prescription claire et la non-utilisation de la formule « si besoin » sur l'ordonnance pour le contrôle des symptômes
- le choix d'un jour précis pour la prise du traitement par le patient
- l'explication des conséquences possibles en cas d'erreurs de dosage

Aussi, l'ensemble des recommandations émises au travers le monde pour limiter les erreurs de rythme d'administration du méthotrexate per os, constitue une source d'information nécessaire pour envisager la mise en place de nouvelles mesures de réduction de risque en France.

C. Bilan des mesures proposées au groupe de travail erreurs médicamenteuses et aux laboratoires pharmaceutiques concernés

1. L'expertise du Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses

Tout d'abord, après avoir dressé un bilan des erreurs médicamenteuses notifiées depuis 2011 à l'ANSM concernant le rythme d'administration du méthotrexate per os (hors cancérologie), ainsi qu'un bilan des mesures déjà mises en place en 2011, de nouvelles propositions de mesures ont été soumises au Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses pour avis.

Plusieurs mesures de réduction des risques sont alors proposées pour discussion :

- une nouvelle lettre aux professionnels de santé accompagnée d'un point d'information, disponibles ensuite sur le site de l'ANSM.

La cible proposée intégrait la liste de diffusion de 2011, c'est-à-dire les médecins généralistes, les oncologues, les rhumatologues, les dermatologues, les internistes et les pharmaciens. Dans l'optique d'atteindre un public plus large, cette cible intégrerait également une diffusion aux services d'urgences et de soins de suite et réadaptation, aux infirmières libérales et instituts de formation d'infirmiers et aux EHPAD. Le relai de cette lettre serait effectué par l'Ordre national des médecins, des pharmaciens, des infirmiers, des sociétés savantes mais également par les associations de patients, les CRPV, les centres antipoison (CAP) et les agences régionales de santé (ARS).

- un feuillet d'information pour les professionnels de santé hospitaliers prenant en charge un patient sous traitement par méthotrexate per os à faible dose. Ce feuillet permettrait de sensibiliser et limiter les EM au sein des services de soins n'ayant pas l'habitude de prescrire et d'administrer le méthotrexate. De plus, celui-ci permettrait de favoriser l'identification des signes d'un surdosage et d'améliorer sa prise en charge.

Le feuillet proposé s'inspire du feuillet patient mis en place en 2011 en officine. La diffusion de ce feuillet a été difficile à envisager. Ainsi, il a été envisagé de le mettre à disposition dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pour permettre sa délivrance par les pharmaciens hospitaliers à chaque délivrance du méthotrexate per os, à destination du personnel infirmier.

Le Groupe de Travail EM a donc été sollicité pour avis quant à la diffusion de ce nouveau feuillet à l'hôpital.

Plusieurs questions ont été soumises aux membres du groupe :

- Quel serait le meilleur circuit de diffusion à l'hôpital pour ce feuillet ?

Proposition : Via les PUI à chaque délivrance

- Quel professionnel de santé remplit les informations relatives à ce traitement (nom médicament, posologie, nom patient, jour de prise dans la semaine) ?

Proposition : infirmier du service et sollicitation du patient lorsque cela est possible

- Comment envisager la diffusion au sein des SSR et EHPAD ?
- Moyens proposés et localisation pour stocker ce feuillet et la boîte de méthotrexate ? À la PUI ? Dans les services ? Format le plus adapté ?
- Autres informations essentielles devant figurées sur ce feuillet ?

Plusieurs mois de réflexion ont été donnés aux membres du GT EM, afin de réfléchir et d'envisager ces différents points et interrogations, puis de communiquer leur avis sur ces nouvelles mesures de réduction des risques.

2. Les propositions de mesures de réduction des risques des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques ont également été sollicités pour être force de proposition au vu du nombre d'erreurs médicamenteuses toujours notifiées en 2015 liées au rythme d'administration du méthotrexate per os.

Plusieurs mesures ont été proposées par les laboratoires :

- la réduction du nombre de comprimés de MTX per os par boîte. Lors de discussions, le passage à des boîtes de 4 comprimés a été envisagé, par exemple.
- une nouvelle lettre aux professionnels de santé
- une carte patient accompagnant chaque boîte de MTX per os, et ayant pour but de prévenir et alerter le patient sur le rythme d'administration particulier du médicament, mais également les soignants en charge de l'administration du traitement de MTX. En effet, cette carte pourrait être insérée dans le portefeuille du patient et ainsi alerter le personnel soignant lors de l'hospitalisation ou de la prise en charge du patient.

L'ensemble de ces propositions a ensuite été revue par l'ANSM, qui en dernier lieu décidera des mesures de réduction des risques à mettre en place.

IV. DISCUSSION

A. Limites soulevées par la méthodologie de l'analyse réalisée

Il existe pour tous les systèmes de vigilance une sous-déclaration notoire. Dans une approche globale, la notification des effets indésirables a été estimée entre 5 et 10 % selon les entreprises du médicament (LEEM) (39). La notification des effets indésirables graves est, elle, estimée à environ 10% selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (40). Cela signifie qu'un cas sur 10 seulement serait signalé.

Cette démarche n'est pas encore complètement intégrée dans la culture des professionnels de santé. D'ailleurs, on peut noter que ce sont dans la majorité des cas les pharmaciens ou médecins qui signalent les effets indésirables, et très rarement les infirmiers, aides-soignants, sages-femmes et autres professionnels de santé (39).

Concernant les erreurs médicamenteuses, la sous-notification est également une réalité. Celle-ci peut être liée à la réglementation récente datant de 2012 et concernant uniquement les erreurs médicamenteuses ayant conduit à un effet indésirable.

De plus, la sous-notification des EM est probablement liée à la peur de déclarer une erreur commise. L'erreur médicamenteuse est d'ailleurs encore trop souvent confondue, à tort, avec la faute professionnelle. Cependant, un professionnel de santé qui notifie un événement indésirable ne sera pas sanctionné par son employeur et ne sera pas non plus soumis à une enquête disciplinaire. Malgré cela, c'est un sujet qui reste sensible dans les établissements de soins.

B. Limites soulevées par la mise en application des mesures de réduction des risques

De nombreuses difficultés émergent lors de la mise en œuvre des mesures de réduction des risques. Le message que l'on souhaite diffuser doit être clair, la cible définie et les moyens utilisés doivent être aisément appréhendés par l'ensemble des destinataires.

Différents critères doivent être pris en compte lors du choix des mesures de réduction des risques :

- ✓ Les mesures proposées doivent être validées par l'ensemble des parties concernées lors du choix réalisé, à savoir les industriels, l'ANSM et les associations de patients consultées pour certaines d'entre elles. En effet, malgré leur intérêt commun qui est la sécurité des patients, les mesures proposées peuvent ne pas faire l'unanimité des parties, ce qui complique le choix à réaliser.

- ✓ Les difficultés de communication doivent être prises en compte. La cible doit être bien délimitée. La difficulté est de définir la bonne cible, sans que celle-ci ne soit trop large. D'une part, la question se pose pour la communication et la diffusion des mesures auprès des patients. En effet, la diffusion auprès d'une cible très large est difficile à atteindre dans son intégralité. De plus, la question du moyen à utiliser dans ce cas est alors difficile à résoudre. D'autre part, la communication et la diffusion des mesures auprès des professionnels de santé soulèvent d'autres problématiques. Les professionnels de santé reçoivent de nombreuses communications chaque jour, ainsi les mesures choisies doivent être efficaces pour avoir un maximum d'impact auprès des cibles. Les communications à répétition peuvent avoir à terme une diminution de l'efficacité de la transmission du message. C'est d'ailleurs une des principales difficultés !

- ✓ L'information importante doit être mise en avant. Le message que l'on souhaite faire passer doit être retenu à la première lecture par les destinataires. Cela peut être source de difficultés lors de l'élaboration d'un document. Il faut alors savoir sélectionner l'information essentielle à transmettre, la mettre en avant pour qu'elle soit compréhensible, rapidement repérée et retenue sans effort de la part des destinataires.

- ✓ La diffusion du feuillet d'information à destination des professionnels de santé a été difficile à envisager. Les questions de la cible du feuillet ainsi que des moyens de

diffusion à privilégier dans les services de soins hospitaliers et dans les EHPAD, ont été très discutées et ont été les principales interrogations posées.

- ✓ Une dernière difficulté relève en particulier de la procédure d'enregistrement du médicament. En effet, pour tout médicament enregistré en procédure européenne, il est essentiel d'informer le pays rapporteur, ou Etat membre de référence.

Pour certains médicaments, l'ANSM seule ne pourra initier les modifications d'AMM, de RCP ou de notice. Toute modification ne pourra intervenir qu'après une concertation et une validation européennes.

C. Plan d'actions : les mesures de réduction des risques visant à limiter les erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du méthotrexate per os

1. Analyse des chiffres de vente du méthotrexate per os sur la période 2012-2015

Pour permettre une analyse robuste de l'évaluation du nombre de signalements concernant le méthotrexate per os, les chiffres de vente du produit doivent être pris en compte. En effet, ceux-ci, mis en regard de l'augmentation du nombre de notifications vont permettre d'identifier s'il existe une augmentation bien réelle de ces notifications.

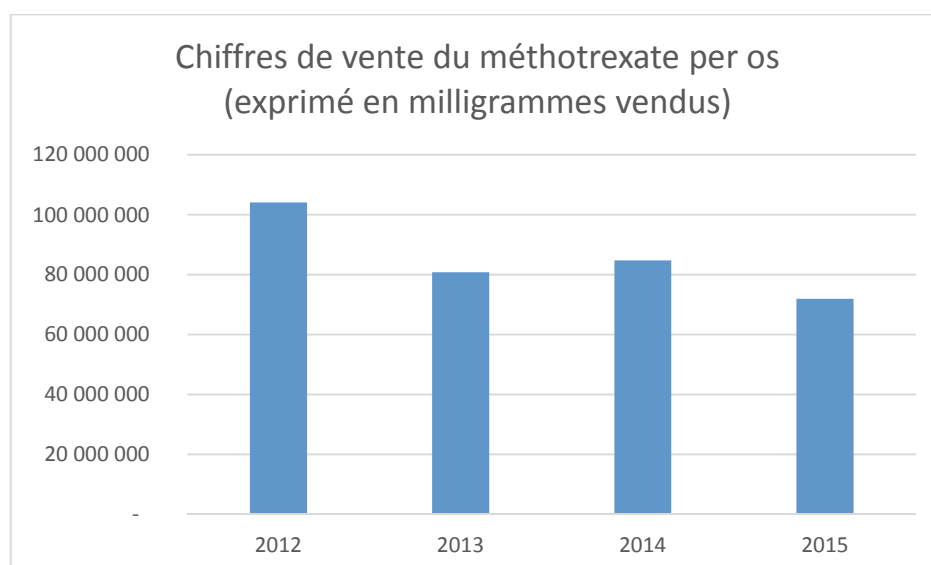


Figure 18 – Evolution des chiffres de vente du méthotrexate per os (exprimé en milligrammes vendus), données du GERS de 2012 à 2015

Ainsi, les chiffres de vente montrent qu'il n'y a pas eu d'augmentation de consommation du méthotrexate de l'année 2012 à l'année 2015. D'ailleurs, ces chiffres exposent plutôt une tendance à la baisse de la consommation du médicament depuis 2012. Les signalements nombreux sur la période de juillet 2014 à novembre 2015 révèlent donc une possible augmentation des erreurs médicamenteuses sur la période.

Cependant, il faut noter que l'augmentation du nombre des signalements, peut également refléter une augmentation du nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses. En effet, celle-ci peut aussi être due à une sensibilité accrue des déclarants pour la notification des EM. Ainsi, si la déclaration est plus importante, le nombre de signalements augmentent parallèlement.

Pour pallier à cette augmentation d'erreurs médicamenteuses, qui peuvent être d'évolution fatales, de nouvelles mesures de réduction de risque doivent être mises en œuvre au sein de l'autorité de santé.

Plusieurs propositions ont été envisagées pour, à la fois, toucher la cible définie, et favoriser la pérennité de la mesure dans le temps. En effet, les mesures devant être mises en place doivent répondre à de nombreux critères : facilité de mise en œuvre, simplicité du message transmis, information claire, précise et concise, message impactant et facile à retenir.

La réussite des mesures choisies doit nécessairement respecter ces critères.

2. Plan d'action : nouvelles propositions de mesures de réduction de risque à mettre en place

Ainsi, de nouvelles mesures devraient être envisagées pour réduire les risques de surdosage en méthotrexate per os.

- ✓ **Une nouvelle lettre aux professionnels de santé accompagnée d'un point d'information** devrait être diffusée prochainement. Les professionnels de santé ciblés seront les généralistes, oncologues, rhumatologues, dermatologues, internistes, pharmaciens, et cette information sera également diffusée aux services d'urgence et de soins de suite et réadaptation, aux infirmières libérales et instituts de formation

infirmières et aux EHPAD. Elle sera également relayée auprès de l'Ordre national des médecins, l'Ordre national des pharmaciens, l'Ordre national des infirmiers, des sociétés savantes et des associations de patients, ainsi qu'un relai auprès des CRPV, CAP et des ARS.

- ✓ **Un feuillet d'information pour les professionnels de santé** est en cours de rédaction et sera diffusé spécifiquement dans les établissements de santé et auprès des EHPAD. Celui-ci s'est inspiré du feuillet patient, mis en place en 2011 en officine, et est spécifiquement adapté pour sa diffusion dans les services de soins à l'hôpital.

Après plusieurs mois de mise à disposition de ce feuillet, une enquête serait à envisager, afin de mesurer l'impact de ce document à distance de sa diffusion.

- ✓ La faisabilité de la **mise en place de messages d'alerte dans les logiciels d'aide à la dispensation** utilisés par les pharmaciens officinaux, doit être étudiée.
- ✓ **Le passage de conditionnements en vrac de type flacons sécurisés à des blisters unitaires** : ce point est soumis à la faisabilité technique et aux contraintes industrielles. De plus, les associations de patients seront également consultées concernant ce changement de conditionnement et plus précisément l'Association Française des Polyarthritiques (AFPRIC, association d'aide aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et à leurs familles), afin de vérifier que cela n'entraînera pas un frein à l'observance, et ce en raison d'un problème de maniabilité pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, lors de l'ouverture des opercules contenant les comprimés, au sein des blisters. L'objectif est la sécurisation et la traçabilité du circuit de ces médicaments en établissement de santé.
- ✓ **La diffusion du E-learning élaboré par l'OMEDIT Bretagne**. L'OMEDIT Bretagne a conçu un e-learning afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses liées à la prise de méthotrexate per os. Ce dernier a été présenté lors d'un groupe de travail erreurs médicamenteuses, et il est envisagé de créer un lien sur le site internet de l'ANSM à la rubrique « Dossier Sécurité du médicament à l'hôpital (Never Events) - Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors cancérologie) », pour relayer ce e-learning et favoriser sa diffusion.

V. CONCLUSION

Les mesures mises en place depuis 2008 ont permis de limiter les erreurs médicamenteuses commises par les patients lors de l'administration, mais n'ont pas eu un impact suffisant sur les professionnels de santé. Cela est notamment mis en lumière par l'augmentation des EM commises par les professionnels de santé en établissement de santé, et particulièrement dans les services de soins n'étant pas coutumiers de ce médicament.

Ainsi, les mesures de réduction des risques seront diverses et prendront surtout l'aspect de multiples communications ciblant en majorité les professionnels de santé. Les mesures retenues devraient être composées d'une nouvelle lettre aux professionnels de santé accompagnée d'un point d'information, d'un feuillet d'information pour les professionnels de santé dans les établissements de santé et les EHPAD, de la mise en place de messages d'alerte dans les logiciels d'aide à la dispensation et de la diffusion du E-learning élaboré par l'OMEDIT Bretagne. Puis, afin de réduire les EM lors de l'administration du MTX, les conditionnements en vrac de type flacons sécurisés devraient être remplacés par des blisters unitaires.

Enfin, une évaluation de ces mesures de réduction des risques sera à mener, une fois celles-ci appliquées. Cette étude permettra d'apprécier l'impact des mesures à distance de leur mise en œuvre, quant à la diminution attendue des erreurs médicamenteuses, mais également quant à la connaissance des risques du méthotrexate par les professionnels de santé.

ANNEXES

Annexe 1

En France, les spécialités par voie orale contenant du méthotrexate disposant d'une autorisation de mise sur le marché et commercialisées sont :

Noms de spécialité et laboratoires	Enregistrement	Présentation commercialisée	Date de commercialisation en France
METHOTREXATE BELLON® 2,5 mg comprimé <i>Sanofi-Aventis</i>	Procédure nationale	Flacon pilulier contenant 20 comprimés	Depuis le 19-01-1963
NOVATREX® 2,5 mg comprimé <i>Pfizer</i>	Procédure nationale	Flacon pilulier contenant 12 comprimés	Depuis le 19-11-1996
IMETH® 2,5 mg comprimé <i>NORDIC Pharma</i>	Procédure de reconnaissance mutuelle	Flacon pilulier contenant 24 comprimés	Depuis le 12-04-2010
IMETH® 10 mg comprimé sécable <i>NORDIC Pharma</i>	Procédure décentralisée	Flacon pilulier contenant 10 comprimés	Depuis le 12-04-2010

Annexe 2

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** ↕

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ↕

Méthotrexate 2,5 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ↕

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES ↕**4.1. Indications thérapeutiques** ↕

- Leucémies aiguës lymphoblastiques: traitement d'entretien.
- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Psoriasis de l'adulte:
 - o rhumatisme psoriasique,
 - o psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
 - o érythrodermie psoriasique,
 - o psoriasis pustuleux généralisé.

4.2. Posologie et mode d'administration ↕

L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où METHOTREXATE BELLON doit être administré (voir rubrique 4.4).

Voie orale

Posologie**Leucémies aiguës lymphoblastiques**La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine.

Les posologies sont variables selon les protocoles; elles doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique.

Ce produit est le plus souvent utilisé en association.

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte

La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg, soit 3 à 6 comprimés par semaine, en prise unique.

L'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines.

En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3^e mois de traitement sans dépasser 25 mg par semaine.**Arthropathie idiopathique juvénile**La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m² par semaine en une prise unique.Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m² par semaine.**Psoriasis de l'adulte**

La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en prise unique.

L'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines.

En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3^e mois de traitement sans dépasser 30 mg par semaine.**Supplémentation en acide folique**

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique

pourrait réduire la toxicité de méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopecie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose 25 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).

Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

4.3. Contre-indications ↴

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

• Insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4)

• Atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4)

• Grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable (voir rubrique 4.6)

• En association avec:

o le vaccin anti-morille,

o le probénécide,

o le triméthoprime,

o l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antiagrégants, antypyrétiques (2 500 mg par prise et/ou > 3 g/j) ou anti-inflammatoires (à 1 g par prise et/ou à 3 g/j) lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine.

o la phénybutazone.

• Insuffisance respiratoire chronique.

• Allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients.

• En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ↴

Mises en garde spéciales

L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration de méthotrexate (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (voir rubrique 4.6) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'emballage le jour de la semaine où METHOTREXATE BILLOH doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise sous traitement.

Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il importe donc avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas d'altérations digestives évolutives.

En raison des effets hépatotoxiques possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Ce médicament est tératogène.

Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (voir rubrique 4.6).

Avant la mise en route du traitement, il est recommandé d'effectuer un bilan biologique initial:

• hématologique: NFS, plaquettes,

• rénal: créatinine (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft),

• hépatique: ALAT, PAI, albumine, bilirubine et les sérologies des hépatites B et C.

Précautions particulières d'emploi

Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.

La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récurrence de la toxicité.

• Dans le traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique, il est indispensable, avant chaque administration de méthotrexate, de vérifier la NFS et le taux de plaquettes, ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.

• Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthropathie idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire:

o de l'état hématologique (NFS, plaquettes): surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle;

o de l'état rénal (créatinine), de l'état hépatique (ALAT, albumine, bilirubine): surveillance mensuelle.

• Lorsqu'il existe un risque de fibrose hépatique (notamment chez les sujets traités pour un psoriasis), la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement par méthotrexate doit être évaluée en fonction des avancées scientifiques.

actuelles. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients avec facteurs de risque tels que consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, diabète, obésité et exposition significative à des médicaments ou agents chimiques hépatotoxiques.

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale.

Chez les patients avec maladies inflammatoires (rhumatisme inflammatoire...), et ayant reçu des corticoïdes sur de longues périodes, le méthotrexate peut être considéré comme un facteur de risque d'ostéopathie et de fractures.

Supplémentation en acide folique:

Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopecie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose 25 mg / semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).

Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées

+ Vaccin anti-tuberculose

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf anti-tuberculose)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (polioépidémie).

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus)

Immuno-dépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES NÉPHROTOXIQUES

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organogénitines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, acide amidotribasique, acide cloénique, acide isaglique, acide isotalamique, acéfovir, amikacine, amphotéricine B, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, colistine, dibekacine, foscarnet, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, lobitridol, iodfanol, ishexol, lomégrol, lopamidol, lepentol, logromide, loversol, leparacine, kanamycine, méthotrexate, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, streptozocine, tacrolimus, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir, vancomycine).

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments néphrotoxiques

Risque de majoration de la néphrotoxicité.

INTERACTIONS SPÉCIFIQUES AU METHOTREXATE

Associations contre-indiquées

+ Probenécide

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

+ Triméthoprime

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).

+ Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires: méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Majoration de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

• Phénylbutazone toutes formes y compris locales

Quelle que soit la dose de méthotrexate, Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées

• **Kétoprofène: méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.

• **Autres AINS: méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

• **Pénicillines**

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate: inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

• **Ciprofloxacine**

Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.

• **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons: méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

• **Actrétine**

Risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• **Sulfamides antibactériens**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

• **Acide acétylsalicylique utilisé à doses antiagrégantes plaquettaires: méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

• **Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires: méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

• **AINS (autres que acide acétylsalicylique): méthotrexate utilisé à faibles doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

• **Ciclosporine**

Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie: diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

• **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons: méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine**

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène. En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits.

Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.

Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité.

Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

Allaitement

L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un faible passage du méthotrexate dans le lait maternel.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- **Toxicité hématologique:** Elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire entraînant une thrombopénie, une leucopenie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopenie. Il est donc indispensable de contrôler la numération-formule sanguine et le taux de plaquettes pour surveiller le traitement.

De rares cas de leucémie aiguë préleucémique ou non d'un état préleucémique ont été rapportés chez des malades recevant du

méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase II.
De rares cas de lymphomes ont été rapportés.

- **Toxicité rénale:** elle se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).
- **Toxicité hépatique:** elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses ou lors d'irradiation hépatique.
- **Toxicité digestive:** nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.
- **Toxicité cutané-muqueuse:** éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations catarrhales et maculeuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues. De rares cas de dermatoses bulleuses et de vasculite ont été rapportés. Des réactions bulleuses sévères telles qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, et une nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) ont été rapportées.
- **Manifestations allergiques:** exceptionnellement réactions allergiques: urticaires, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.
- **Toxicité pulmonaire:** pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunologiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie en effet, s'il s'agit d'une pneumopathie immunologique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.
- **Manifestations toxiques générales sévères:** l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses, mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération catarrhale ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.
- **Neurotoxicité:** aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes. Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).
- **Infections:** comme pour tous les autres produits immunosuppresseurs, le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes.
- **Autres:** hyperthermie, aminorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes, ostéoporose telles que douleurs osseuses, ostéoporose et fractures de fatigue.

4.3. Surdosage ↴

Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire ([voir rubrique 4.2](#)).

En cas de suspicion d'effets secondaires susmentionnés, ou de retard à l'élimination hydrique, de modification du pH urinaire liée à l'administration de doses élevées de méthotrexate, il convient d'adresser le patient dans une unité de soins néphrologiques spécialisés.

Le méthotrexate n'est pas dialysable.

Le traitement consiste en l'hyperhydratation alcaline et l'administration de folinate de calcium (et non d'acide folique), antidote spécifique de méthotrexate. Il sera administré aussi longtemps que le demandera la méthotrexatémie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ↴

5.1. Propriétés pharmacodynamiques ↴

ANTINEOPLASIQUE, Code ATC: L01BA01.

Le méthotrexate (antinéoplasique cytostatique) appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate synthétase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques ↴

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le produit est rapidement absorbé, le pic sérique est obtenu en 1 heure. Pour les faibles doses (0,1 mg/kg), l'absorption est presque complète, elle est faible pour des doses plus importantes.

Chez l'enfant, l'absorption est également dose-dépendante. Elle diminue avec la dose et est quasi-complète pour les doses utilisées dans l'arthropathie hépatoliquide juvénile.

Distribution

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de l'ordre de deux heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %. Chez l'enfant, elle est très variable (de 0,7 à 5,8 heures) et semble augmenter avec la posologie.

Une certaine quantité pénètre dans les cellules: cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif. Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique ou son précurseur l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hémato-méningée.

Métabolisme

Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutamés.

Lors de l'utilisation du méthotrexate à hautes doses, il a été mis en évidence un métabolite circulant du méthotrexate, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de doses faibles de méthotrexate, de l'ordre de 20 à 50 mg/m². Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique; cependant, il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de

méthotrexate. L'autre métabolite est l'acide 2,4 diamino-10-méthylptéroïque ou DAMPA.

Chez l'enfant, le métabolisme semble plus intense que chez l'adulte.

Élimination

L'élimination est principalement rénale.

Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 à 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures; 60 à 80 % sous forme inchangé et 1 à 33 % sous forme métabolisé en 7-hydroxy-méthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.

Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de produit, même après une seule administration.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir mutagène:

Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfice/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

Carcinogénité:

On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérogène de certains anti-métabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogénèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions.

Pouvoir tératogène:

Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez la femme en âge de procréer.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés en tube plastique en polypropylène de 30 ml fermé par un bouchon en polyéthylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOS-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMÉRIQUE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 306 706-B-20 comprimés en tube (polypropylène).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

(à compléter par le titulaire)

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

(à compléter par le titulaire)

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Annexe 3

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé - Notice patient



483546 - Mis à jour le : 20/11/2013

Dénomination du médicament

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé
Méthotrexate

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?
3. COMMENT PRENDRE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ? ↴

Classe pharmacothérapeutique

ANTINEOPLASIQUE

Indications thérapeutiques

- Traitement de certaines leucémies.
- Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (maladie des articulations).
- Traitement de l'arthropathie idiopathique juvénile (maladie des articulations de l'enfant).
- Traitement du psoriasis de l'adulte (maladie de la peau).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ? ↴

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Vous devez discuter avec votre médecin des risques et des bénéfices de la prise de METHOTREXATE BELLON avant de commencer ce traitement. Il est très important de prendre votre traitement exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Une prise quotidienne de METHOTREXATE BELLON, ou une prise à une dose plus importante que celle qui vous a été prescrite peut entraîner des maladies graves, voire le décès.

Contre-indications

Ne prenez jamais METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé dans les cas suivants:

- allergie au méthotrexate ou à l'un des constituants, notamment à l'amidon de blé (gluten),
- insuffisance rénale sévère,
- atteinte hépatique sévère (maladie grave du foie),
- grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable pendant le traitement,
- insuffisance respiratoire chronique,

- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénybutazone), l'aspirine dans certains cas.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Précautions d'emploi : mises en garde spéciales

Faites attention avec METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé:

Mises en garde

Le traitement ne peut être administré que sous surveillance médicale rigoureuse.

Celle-ci comporte habituellement avant le début du traitement, quelque soit l'indication, et avant chaque cure ultérieure pour le traitement des leucémies, différents examens biologiques dont la numération et la formule de certaines cellules du sang, une étude de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

Une surveillance biologique régulière est également nécessaire au cours du traitement.

Prévenez votre médecin, si vous fumez, en cas d'affections pulmonaires et d'ulcères digestifs.

Prévenez votre médecin sans tarder si vous présentez des symptômes évocateurs d'une infection (par exemple une fièvre, des maux de gorge, de la toux).

Il est déconseillé de boire de l'alcool au cours du traitement.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

Précautions d'emploi

Seul le médecin traitant est qualifié pour juger des indications cliniques du méthotrexate, de sa posologie, ainsi que des modalités de surveillance qu'il nécessite.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments:

AFIN D'EVITER D'EVENUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, notamment probénécide, triméthoprime, l'aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, vaccin contre la fièvre jaune, pénicillines, phénytoïne et forphénytoïne dans certaines conditions d'utilisation (voir rubrique 4. Ne prenez jamais METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé dans les cas suivants) ainsi que les autres vaccins vivants atténués.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Le méthotrexate peut nuire à votre enfant.

Ce médicament est donc contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Avant de commencer un traitement par méthotrexate, assurez vous que vous n'êtes pas enceinte. Il convient d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée du traitement si vous êtes en âge de procréer.

En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez immédiatement votre médecin.

DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN AVANT DE PRENDRE TOUT MEDICAMENT.

Sports

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé:

Amidon de blé (gluten).

3. COMMENT PRENDRE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ? ↴

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Ce médicament ne doit pas être pris tous les jours. Vous devez prendre strictement la dose prescrite 1 SEULE FOIS par semaine selon le jour indiqué sur l'ordonnance.

En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie est variable selon les indications et est adaptée à chaque cas par le médecin.

Respectez strictement la prescription de votre médecin. En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

Fréquence d'administration

Respecter strictement la prescription de votre médecin.

Date du traitement

Respecter strictement la prescription de votre médecin.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé: ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS? ↴

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- Des modifications du bilan sanguin pouvant se manifester par un saignement des dents ou des gencives, une fièvre. Un contrôle régulier de l'hémogramme permettra de surveiller le traitement. Rarement des leucémies et des lymphomes ont été décrits.
- Trouble de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale définitive, et trouble de la fonction hépatique parfois très grave.
- Des troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte de l'appétit, plaies dans la bouche.
- Troubles neurologiques: troubles de l'humeur, de la mémoire, anomalie de la sensation.
- Autres effets gênants: toux, troubles respiratoires, fièvre, impuissance, disparition des règles, disparition des spermatozoïdes dans le sperme, apparition de nodules, troubles osseux.
- Eruptions cutanées, rougeur des extrémités, ulcérations cutanées et muqueuses, chute des cheveux, réactions cutanées bulleuses, vascularite. Eruption de bulles avec décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps et mettre en danger la vie du patient (pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). Eruption de boutons sur la peau avec parfois des bulles pouvant aussi affecter la bouche (pour l'érythème polymorphe).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé? ↴

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.
La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Ce médicament est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES ↴

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?

La substance active est:

Méthotrexate 2,5 mg
Pour un comprimé.

Les autres composants sont:

Amidon de blé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Comprimé, boîte de 20.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL

94250-GENTILLY

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250-GENTILLY

Fabricant

AMAREG GMBH
DONAUSTAUFLER STRASSE 37B
93055 REGENSBURG
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le (date).

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Whysaps (France).


Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.

Annexe 4



afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits et santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Juillet 2011

Lettre aux professionnels de santé

Information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens

Méthotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prescription ou d'administration

Des cas récents d'effets indésirables graves, parfois d'issue fatale, liés à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate par voie orale, conduisent l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) à rappeler les informations mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et sur les conditionnements des spécialités concernées.

Messages clés

- la prise de méthotrexate par voie orale s'effectue en une prise unique par semaine et la posologie s'exprime en mg/semaine
- il est demandé au prescripteur de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel
- l'Afssaps rappelle la nécessité d'être vigilant lors de toute prescription, délivrance ou administration de méthotrexate par voie orale, et demande aux professionnels de santé d'insister auprès des patients sur la prise hebdomadaire de ces médicaments et les risques inhérents à un surdosage.

Informations complémentaires

Le méthotrexate par voie orale est notamment indiqué en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, le psoriasis de l'adulte et le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Quelle que soit l'indication, la prise de méthotrexate par voie orale s'effectue en une prise unique par semaine, et la posologie s'exprime en mg/semaine.

Depuis 2007, l'Afssaps a été destinataire de signalements d'erreurs par prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de ces médicaments. Ces erreurs ont le plus souvent été associées à des effets indésirables graves et certaines ont été d'issue fatale, en raison notamment de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas de surdosage.

La survenue de ces erreurs a conduit à la mise en place de mesures correctives¹ consistant en l'ajout de mises en garde dans le RCP et la notice, insistant sur le danger d'une prise quotidienne et recommandant au prescripteur de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré. Un avertissement explicite dans un encadré rouge figure également sur les boîtes de ces médicaments stipulant qu'ils ne doivent pas être pris tous les jours.

Or, malgré la mise en œuvre de ces mesures, l'Afssaps a eu connaissance, depuis le début de l'année 2011, de 4 cas de surdosage par prise quotidienne du traitement dont 2 ont entraîné le décès du patient. Deux de ces surdosages, consécutifs à une erreur de prescription, ont conduit à :

- une aplasie médullaire d'issue fatale à la suite d'une prescription de 3 comprimés par jour au lieu de 3 par semaine ;

¹ Ces mesures ont concerné les spécialités alors commercialisées : NOVATREX® et METHOTREXATE BELLON®.

1437147, 16 Avenue France - F-93205 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0) 1 55 27 30 00 - www.afssaps.fr

- une neutropénie et une cytolyse hépatique conduisant au décès du patient, à la suite d'une prescription de 6 comprimés par jour au lieu de 6 par semaine.

Dans le 3^{ème} cas, la prescription était incomplète (absence de précision sur le rythme de prise). Le patient, qui a ainsi reçu un comprimé par jour de méthotrexate pendant 10 jours, n'a pas développé d'effet indésirable.

Enfin, en mai 2011, l'Afssaps a été informée de l'hospitalisation d'une patiente pour aplasie médullaire, d'évolution favorable, liée à une mauvaise compréhension du schéma d'administration de son traitement qu'elle a pris quotidiennement.

Recommandations aux professionnels de santé

L'Afssaps souhaite rappeler la nécessité d'être vigilant lors de toute prescription, délivrance ou administration de méthotrexate par voie orale, et demande aux professionnels de santé d'insister auprès des patients sur l'importance du respect de la prise hebdomadaire de ces médicaments.

Il est rappelé aux prescripteurs la nécessité d'indiquer sur la prescription le jour de la semaine où le traitement doit être pris afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

Le RCP, la notice et l'étiquetage de ces spécialités sont en cours de mise à jour.

Enfin, l'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps, www.afssaps.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

Spécialités commercialisées en France et concernées par cette information

IMETH® 10mg, comprimé sécable
METHOTREXATE BELLON® 2.5mg, comprimé
NOVATREX® 2.5mg, comprimé

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : **Afssaps-info**.

Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail les dernières informations de sécurité sanitaire.

Inscrivez-vous sur www.afssaps.fr/inscription_Afssaps_info

Annexe 5

À la demande de l'ANSM, ce document est adressé par les laboratoires commercialisant un médicament à base de méthotrexate par voie orale aux pharmaciens d'officine afin d'informer les patients lors de chaque délivrance.

Modalités de prise des comprimés de méthotrexate

**Il ne faut pas prendre ces comprimés tous les jours.
Ce médicament doit être pris uniquement 1 jour par semaine.**



Plusieurs patients sous méthotrexate ont pris leurs comprimés tous les jours au lieu d'une seule fois par semaine. Ce type d'erreur est dangereux : il conduit à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves.

Aussi, vous devez être vigilants et respecter strictement la prise sur 1 jour par semaine : si ce n'est pas déjà fait, discutez avec votre médecin du jour qui vous convient le mieux et demandez à votre pharmacien de l'indiquer sur la boîte de votre médicament ou sur cette fiche. Pour éviter toute erreur sur le jour de prise, vous pouvez aussi reporter la date dans votre agenda ou sur un calendrier.

A remplir par votre pharmacien :

NOM du médicament prescrit :

Dose par semaine (mg)	Nombre de comprimé(s) par semaine en une prise unique


Cochez le jour de prise des comprimés (et uniquement un jour par semaine) :

Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou un service médical d'urgences (15).

Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles. Pour toute question ou pour plus d'informations, consultez la notice présente dans la boîte ou contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Annexe 6



ANSM
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

FICHE DE SIGNALEMENT DES ERREURS MEDICAMENTEUSES OU RISQUES D'ERREURS MEDICAMENTEUSES

SIGNALANT				
Nom : _____		Prénom : _____		
Lieu d'exercice : _____	Service : _____	Profession : <input type="text"/> Sélectionnez une profession <input type="checkbox"/> Si autre, précisez : _____		
Adresse : _____				
Téléphone : _____	Télocopie : _____	Courriel : _____		

PRODUITS CONCERNES				
Nom de la spécialité	DCI	Voie d'administration	N° de lot	Laboratoire exploitant
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Echantillon(s) conservé(s)
 Oui, nom du détenteur
 Lieu de survenue
 Laboratoire(s) : _____
 Laboratoire(s) prévenu(s)

DESCRIPTION DE L'ERREUR MEDICAMENTEUSE	NATURE
Date de survenue : _____ Lieu de survenue : _____ Description (nature, professionnel(s) impliqué(s), circonstances, actions entreprises) : _____ Consequences pour le patient : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Evénement indésirable, précisez (nature, gravité, évolution, mesures prises) : _____ <input type="checkbox"/> Autre (incident...), précisez (exemple : administration impossible) : _____	<input type="checkbox"/> Risque d'erreur <input type="checkbox"/> Erreur potentielle <input type="checkbox"/> Erreur avérée

CAUSE D'ERREUR	EVITABILITE
<input type="checkbox"/> Confusion de dénomination commerciale/commune <input type="checkbox"/> Manque de lisibilité des mentions de l'étiquetage <input type="checkbox"/> Déficit d'information (RCP, notice) <input type="checkbox"/> Déficit de présentation (conditionnement, etc.) <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Date : _____	Signature : _____
--------------	-------------------


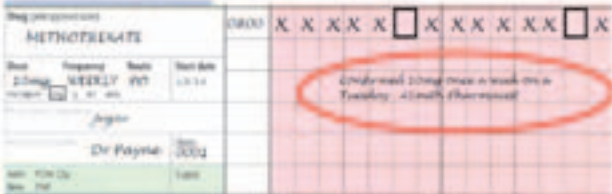
Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'ANSM veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, vous disposez d'un droit d'accès auprès de l'ANSM vous permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies vous concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Formulaire ANSM – Octobre 2015 - Version 02 www.ansm.sante.fr 1 / 1

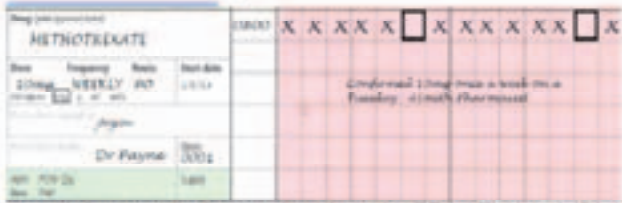
Annexe 7

Non Urgent Information Risk of overdoses with oral methotrexate containing products due to error following daily intakes instead of weekly intakes	
From:	FR
Sender:	Florence CARDONA
Date:	29/01/2016
Type of NUI	
Deadline for responses 15/02/2016	
<hr/>	
Related PhV Topic	
Methotrexate - NOVATREX, METHOTHREXATE WYETH, METHOTHREXATE BELLON, IMETH (anticancer drug) - Risk of overdose due to medication errors SmPC and PEL update	
EPITT Reference: 5620	
<hr/>	
Reason	
<p>In France, oral methotrexate containing products for the treatment of active rheumatoid arthritis, adult psoriasis and maintenance treatment of acute lymphoblastic leukaemia (Novatrex®, Methotrexate Bellon®, and Imeth®) are registered through national procedures or decentralised procedure and available with different dosages (2.5mg, 10mg). Methotrexate by oral route should be administered in a single weekly dose and the posology is expressed in SmPC in mg/week, irrespective of the indication.</p> <p>In France, the risk of daily intakes of oral methotrexate that can lead to fatal outcome persists, despite risk minimisation measures taken in 2009 and 2011.</p> <p>Indeed, further to the last NUIs sent on September and October 2011 and according to the Pharmacovigilance Working Party recommendations, minimisation measures were taken at European level: SmPC and packagings were changed to recall the weekly intakes. In France, communication campaigns were realized through a DHPC, a press release on our website and a dedicated document for patients, to alert on this risk of error with potentially fatal outcomes were also disseminated.</p> <p>Since July 2014, 35 cases of medication errors of which 19 without adverse events, 16 with adverse effects and 4 fatal have been reported to the French authorities.</p> <p>In this context, additional minimization measures are under consideration and information from MS would be very helpful.</p>	
Information Requested	
We thank you to provide following information:	
- Do you have oral methotrexate containing products on your market? If yes, can you detail dosages and type of container (blister pack, bottle...)?	
- Are you aware of cases of medication error with oral methotrexate related to daily intake instead of weekly (during the period from 01 September 2011 to 01 December 2015) ? If yes, can you detail : number of cases, outcomes, type of adverse drug reactions if any, places (hospital/health care services or patient's home), person causing the error (health care professional or patient), cause of error, dates of occurrence and dosage taken?	
- Have you implemented minimisation measures in order to reduce medication error with oral methotrexate in your country? If yes, please detail : date, type of measure, and if possible impact of the measures.	
<hr/>	
Details on Proposed Actions	
<hr/>	

Annexe 8

Safe Practice Checklist For Nursing Staff		Portsmouth Hospitals 
Administration of Once a Week Methotrexate		
<p>Nursing staff should be familiar with the issues around weekly dosing and toxicity profile of methotrexate.</p> <p>Treatment with weekly methotrexate is an important but not clinically urgent medication, so it is safer to delay the dose until the dose and frequency has been checked by a pharmacist. The dose can be given up to 48hrs after it is due, without having to change the day of the week it is routinely taken (e.g. if the patient takes their methotrexate on Saturday, the dose can be delayed until it has been checked by a pharmacist and then given on Monday).</p> <p>Do not give the dose if it is 3 or more days late. A flare up of the disease would be unlikely in this time as methotrexate has a long action, and the next dose should be taken on the next usual day of administration. Methotrexate is not normally withheld before routine orthopaedic or clean surgery but may need to be withheld if the surgery involves a significant infection risk.</p>		
<p>Before administration</p> <p>If the prescription has not already been seen by a pharmacist, the nurse should postpone administering any methotrexate until the prescription has been clinically checked and endorsed by a pharmacist.</p>		
		
<p>The administration box should be endorsed by the nurse as code "10" on the drug chart recording on page 2 of the drug chart that the dose needs to be confirmed by the pharmacist.</p> <p>The nurse should inform the ward pharmacist/ technician or pharmacy department that there is a methotrexate prescription to be checked.</p>		
<p>Supplies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexate is restricted and shall not be held as stock on any ward. • For oral dosing, only 2.5mg tablets are stocked at PHT. • If a patient requires methotrexate it will be ordered directly for that individual and only one dose at a time will be dispensed each week. • Please contact your ward pharmacist during the working week to check and supply doses of methotrexate. 		
<p>Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • The nurse should check that the prescription has been endorsed by the pharmacist before administration. • If the patient is able the nurse should confirm with the patient that the dose and day are correct • If there are any concerns or change in the patient's condition (e.g. acute infection) then the dose should be withheld until it can be clarified by the pharmacist or prescriber. 		
<p>Disposal of methotrexate</p> <p>Methotrexate syringes are disposed of in a cytotoxic sharps bin and cannot be disposed of in clinical waste bin. Methotrexate tablets should be disposed of in a cytotoxic/cytostatic purple bin. See PHT Waste Policy for further information.</p>		
<p>Patient counselling</p> <p>Ensure that the patient has/ maintains their own record book or personal care plan containing dosage and results of monitoring tests. These can be obtained from the relevant speciality if required.</p> <p>Patients should be reminded to</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seek advice if they develop signs of intolerance or toxicity, sore throat, bruising, mouth ulcers. • Tell the pharmacist that they are taking methotrexate when purchasing medicines OTC. • Folic acid should be taken on a different day of the week to methotrexate. • Keep alcohol to a minimum 		
<p><i>Further guidance on methotrexate administration is available from the BSR, BHPR and Royal College of Nursing</i></p>		

Annexe 9

Safe Prescribing Checklist Portsmouth Hospitals NHS NHS	
Prescribing Once a Week Methotrexate	
<p>Before prescribing Methotrexate is a potent immunosuppressant. When writing up a drug chart, always consider whether it is appropriate to continue treatment or withhold it.</p> <ul style="list-style-type: none"> • If the patient has severe active infection requiring IV antimicrobials, then methotrexate should be withheld. • Consider whether the reason for admission could be related to methotrexate intolerance or toxicity. (e.g. leucopenia, thrombocytopenia, LFT abnormalities, rashes, pneumonitis, renal impairment). Symptoms such as acute breathlessness, dry persistent cough, vomiting, diarrhoea, sore throat, mouth ulcers, easy bruising or bleeding may be related to methotrexate. • Check if renal / liver function has changed which may mean treatment needs to be reviewed. Patients in acute kidney injury should have methotrexate withheld and patient referred to their initiating consultant. • Drug interactions should be considered. Check if the patient may have taken other medications recently which may interact with methotrexate or predispose to toxicity. Significant interactions include co-trimoxazole, trimethoprim, Acitretin, clozapine. See BNF for more details. • When patients are admitted for surgery, generally patients do not need to stop methotrexate for planned surgery, but it may need to be withheld if there is a high infection risk e.g. gastroenterology surgery. It may be necessary for the prescriber to discuss the infection risk depending on the type of surgery with the consultant who initiated methotrexate and/or the patient's surgeon. <p>If methotrexate is to be withheld, this should be clearly documented in the notes and on the drug chart to ensure that it is not given unintentionally. It should also be made clear how long it should be withheld for and when the methotrexate should be restarted.</p>	
<p>Confirm dose & route</p> <ul style="list-style-type: none"> • The current dose/ route (e.g. 5-25mg once a week) should be confirmed by asking the patient (or their carer). The patient may have a patient-held record booklet/personalised care plan and/or the actual tablets in a labelled container or a current medication list from the GP. Many GP records can be accessed by using the Hampshire Health Record. • If the patient is unable to confirm the dose or there is any doubt about the dose, it should NOT be prescribed until the dose can be confirmed by contacting the GP or consultant who initiated the treatment. Contact the ward pharmacist for advice. 	
<p>Prescribe weekly dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • The frequency should be clearly stated as "ONCE A WEEK" and the day of the week should be stated. • Ensure it can only be given once a week by crossing off the days where it should not be given so that there is no confusion about which day that the methotrexate is due. <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  <p>The screenshot shows a drug chart for Methotrexate. The drug name is 'METHOTREXATE'. The dose is '50mg' and the frequency is 'ONCE A WEEK'. The chart shows a grid of days from Monday to Sunday. The days Monday, Tuesday, Wednesday, and Thursday are marked with 'X', indicating the drug is given. Friday, Saturday, and Sunday are marked with a box containing an 'X', indicating the drug is not given. A note in the center of the grid says 'Confirmed 50mg once a week on a Friday - at least 24hrs post'.</p> </div>	
<ul style="list-style-type: none"> • Ensure that methotrexate is prescribed once a week on the TTO / Electronic Discharge Summary 	
<p>Monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> • The parameters to monitor may depend on the length of time the patient has been receiving methotrexate and their current clinical condition (e.g. FBC, U&Es & LFTs; fortnightly for 8 weeks, thereafter monthly) • Inpatients: Check these on admission, then twice a week. 	
<p>Folic acid Folic acid is prescribed for many patients to reduce the side effects of methotrexate. It is usually prescribed once a week but on a different day to the methotrexate Frequency can be increased according to the severity of methotrexate side effects.</p>	
<p>Interactions Trimethoprim, co-trimoxazole, nitrous oxide, acitretin, clozapine. See BNF for full list of interacting drugs.</p>	

Annexe 10

Safe Practice Checklist For Pharmacists		Plymouth Hospitals																																																																																																																																					
Clinical Screening and Supply of Once a Week Methotrexate																																																																																																																																							
Provide advice / guidance to ward																																																																																																																																							
Ensure the ward staff are familiar with the weekly dosing of methotrexate, and they are aware of and have access to the policy/ alerts.																																																																																																																																							
Check dose / day of administration																																																																																																																																							
<p>Inpatients: Methotrexate prescriptions must be clinically checked to verify the weekly dose (number and strength of tablets) or s/c dose and day of the week for administration. The dose & route should be confirmed with the patient (or their carer) if possible, and as part of medicines reconciliation confirm with two information sources (e.g. PODs, GP Records). Any discrepancies or ambiguities should be queried and resolved with the prescriber immediately.</p> <p>When patients are admitted for surgery, generally patients do not need to stop methotrexate for planned surgery, but it may need to be withheld if there is a high infection risk e.g. gastroenterology surgery. It may be necessary for the prescriber to discuss the infection risk depending on the type of surgery with the consultant who initiated methotrexate and/or the patient's surgeon.</p> <p>Take care to check that rewritten charts have been transcribed correctly. Endorse the correct prescription to confirm that the dose can then be given.</p>																																																																																																																																							
<p>The pharmacist will endorse the drug chart to confirm the weekly dose</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #f0f0f0;"> <tr> <td style="width: 30%;">Drug (see Appendix E)</td> <td style="width: 10%;">0800</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;">X</td> <td style="width: 5%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 5%;">X</td> </tr> <tr> <td>METHOTREXATE</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dose</td> <td>Frequency</td> <td>Route</td> <td>Start date</td> <td colspan="11" style="text-align: center; color: red; font-weight: bold;">Confirmed 10mg once a week on a Tuesday - consult pharmacist</td> </tr> <tr> <td>20mg</td> <td>WEEKLY</td> <td>PO</td> <td>1/1/13</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td colspan="14">Prescriber</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="14" style="text-align: center;"><i>Angela</i></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="14">Dr Payne</td> <td>0800</td> </tr> <tr> <td>Adm</td> <td>POA/2x</td> <td colspan="11"></td> <td>Sign</td> </tr> <tr> <td>Time</td> <td>PO</td> <td colspan="11"></td> <td></td> </tr> </table>			Drug (see Appendix E)	0800	X	X	X	X	X	<input type="checkbox"/>	X	X	X	X	X	<input type="checkbox"/>	X	METHOTREXATE															Dose	Frequency	Route	Start date	Confirmed 10mg once a week on a Tuesday - consult pharmacist											20mg	WEEKLY	PO	1/1/13												Prescriber															<i>Angela</i>															Dr Payne														0800	Adm	POA/2x												Sign	Time	PO												
Drug (see Appendix E)	0800	X	X	X	X	X	<input type="checkbox"/>	X	X	X	X	X	<input type="checkbox"/>	X																																																																																																																									
METHOTREXATE																																																																																																																																							
Dose	Frequency	Route	Start date	Confirmed 10mg once a week on a Tuesday - consult pharmacist																																																																																																																																			
20mg	WEEKLY	PO	1/1/13																																																																																																																																				
Prescriber																																																																																																																																							
<i>Angela</i>																																																																																																																																							
Dr Payne														0800																																																																																																																									
Adm	POA/2x												Sign																																																																																																																										
Time	PO																																																																																																																																						
<p>Outpatients: When screening OPD scripts, ensure that the prescription is clear, including a WEEKLY dosing interval/ route. A PHT Methotrexate medication chart (Appendix E) can be completed if the patient is on an increasing dose.</p>																																																																																																																																							
Check for methotrexate toxicity																																																																																																																																							
The pharmacist should check the reason for admission from the notes and if the symptoms could be due to methotrexate toxicity. If there are any concerns the doctor should be contacted to check whether consideration has been made to continue or withhold treatment. If a decision is made to withhold methotrexate, the pharmacist should check that the prescription is cancelled so that it is not given inadvertently.																																																																																																																																							
Folic acid																																																																																																																																							
Folic acid is usually prescribed weekly, although it may be more frequently. It should be taken on a different day of the week to methotrexate, to avoid reducing the efficacy.																																																																																																																																							
Monitoring																																																																																																																																							
The parameters to monitor may depend on the length of time the patient has been receiving methotrexate and their current clinical condition (e.g. FBC, U&Es & LFTs ; fortnightly for 8 weeks, thereafter monthly). The pharmacist should remind the multidisciplinary team if there are any concerns.																																																																																																																																							
Interactions																																																																																																																																							
The pharmacist should check the drug chart for any interactions with other prescribed medications trimethoprim, co-trimoxazole, nitrous oxide, acitretin, clozapine (see BNF for full list of interacting drugs). Live vaccines are contraindicated. Alert the doctors and nurses accordingly and annotate the drug chart. Contact the patient's doctor and document in the patient's notes if the interaction could be clinically significant. Concomitant NSAIDs in patients being monitored should not be stopped.																																																																																																																																							
Supply																																																																																																																																							

- Only 2.5mg tablets of methotrexate are kept in PHT. Methotrexate is not kept as stock on any ward.
- **Inpatient supply:** Ensure that the methotrexate is ordered to enable the dose to be given on the appropriate day and avoid missed or delayed doses. Use an inpatient label and only supply sufficient for one dose. PODs should not be used on the ward to make sure the prescription is screened by a pharmacist before administration.
- **TTO/ Outpatient prescriptions:** the label should state the number of tablets to take ONCE A WEEK, OR on a named day each week. Patients should be supplied with the manufacturer's patient information leaflet (PIL). One month's supply should be given as a maximum.

Patient counselling

Prior to discharge or when screening the TTO on the ward or outpatient prescription the pharmacist should ensure that the patient knows exactly what dose (i.e. the number of 2.5mg tablets) to take on which day of the week. If the dose has changed, remind the patient to highlight the change to GP practice the next time they order a repeat prescription as there may be a delay in information being received at the GP practice and records updated.

Ensure that the patient has/ maintains their own personal care plan or record book containing dosage and date of results of monitoring tests and that it is up to date. These can be obtained from the relevant speciality if required.

Patients should be reminded to:

- Seek advice if they develop signs of intolerance or toxicity, sore throat, bruising, mouth ulcers.
- Tell the pharmacist that they are taking methotrexate when purchasing medicines OTC.
- Folic acid should be taken on a different day of the week to methotrexate.
- Keep alcohol to a minimum



Quick-Alert®

Service de Pharmacovigilance
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDATION FOR LA SECURITY OF PATIENTS
PATIENT SAFETY FOUNDATION

CIRNET®

Intoxication au méthotrexate

→ Éviter les surdosages par voie orale!

Cas réels signalés au CIRNET 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 insulinodépendant 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 (USA). Lors de l'admission le 4^e jour après l'apparition des premiers symptômes, les constatations étaient les suivantes: 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 l.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 (à 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 CIRNET de la Fondation pour la Sécurité des Patients qu'au centre national de pharmacovigilance de Swissmedic.



SWISSmedic





N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

SETTING FOR PROMOTION/PROFIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

CIRNET®

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^[3, 4]:

- 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/maientendus 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.^[3, 5, 6] Ainsi, la Société suisse de rhumatologie a publié en 2009 des directives pour le traitement de fond au méthotrexate,^[3] 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 (médication 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.



SWISSmedic



© 2012 Swissmedic
05.12.2012



N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

SETTING FOR PATIENTS
FONDATION POUR LA SECURITE DES PATIENTS
FONDATION PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

CIRNET®

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 cancérogène). 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!

Swissmedic
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit
und Verbraucherschutz
Ufficio federale di sicurezza
alimentare e veterinaria



swissmedic

swissmedic
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit
und Verbraucherschutz
Ufficio federale di sicurezza
alimentare e veterinaria



N° 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

SETTING FOR PATIENTS
FONDATION POUR LA SECURITE DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

CIRNET

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 rhumatologieSM; 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 2006;9:706.
3. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. Prescrip Int 2007;16:130-2.
4. Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG. 013-078-Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. Leitlinie 04/2011. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-078.html>. [Zugriff: 24.07.2012].
5. Aktionsbündnis Patientensicherheit Deutschland APS. Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoeinsatzmitteln – Oral appliziertes Methotrexat. 1. Auflage 2012.
6. Société suisse de rhumatologie SSR. Recommendation 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/qms/downloads/mtoxgfm.pdf> (accédé le 03.08.2012).
8. Irish Medication Safety Network – IMSN. Safety alert – oral methotrexate. May 2010. <http://www.imsn.ie/MSN/~/media/MSN/~/media/Safety/~/media/alerts/~/media/MSNAlert0510.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/pdf/2005/pdf/MS2005_634.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-Massetti, Dr Marc-Anton Hochreutener) ainsi que par des experts externes spécialement consultés sur cette question (Dr Julia Aberglen, PD Dr Johnny Benay, Dr Jerome Berger, Dr Marco Bissig, Dr Marcel Bruggisser, Prof. Dr Jürg Maier, Dr Markus Lampert, Anita Margules BSc/BA, Dr Patrick Knuff, Rudolf Stoller, Irene Vogel Kalmann, Christine Widmer MNS et Dr Markus Wilsen), 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 concernés.



BIBLIOGRAPHIE

1. Journal International de Rhumatologie clinique. 2012 ;7(2) :179-189
2. RCPs NOVATREX®, IMETH® et METHOTREXATE BELLON®
3. Site Base de données publique des médicaments.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
4. Site EMA. Article 57 : base de données des médicaments commercialisés renseignée par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché
5. Site ANSM. Compte rendu de séance du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201409. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80493e6096f743926218e580b1b1798a.pdf
6. Site OMEDIT Bretagne. Prévenir les surdosages par méthotrexate oral. Octobre 2014
7. Site HAS. Commission de la Transparence. Avis. Novatrex 2.5 mg comprimé.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT12801_NOVATREX_PIS_RI_Avis1_CT12801.pdf
8. La Revue de Gériatrie. Iatrogénie au méthotrexate : une responsabilité partagée. Tome 39, N°4 AVRIL 2014
9. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Suivi thérapeutique du méthotrexate, Elsevier Masson, 2004 ; pp. 223-235
10. Journal Officiel de l'Union Européenne. DIRECTIVE 2010/84/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf
11. Site Légifrance. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>

12. Site Légifrance. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé
13. Site ANSM. Sécurité du médicament à l'hôpital – Les événements qui ne devraient jamais arriver – Never Events. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events>
14. Site NHS. The never events list. <https://www.england.nhs.uk/patientsafety/wp-content/uploads/sites/32/2013/12/nev-ev-list-1314-clar2.pdf>
15. Code de la Santé Publique. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé - Article 28, Chapitre 1er bis, Art. L. 5121-25
16. Code de la Santé Publique. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance
17. Site EMA. Bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance (GVP). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
18. Site EMA. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance Européenne (GVP), Module VII – PSUR, B 5.9.2
19. Site ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-ouverture-d-une-consultation-publique-Point-d-Information>
20. Code de la Santé Publique. Partie réglementaire , Cinquième partie : Produits de santé, Livre 1er : Produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre 1er : Dispositions générales, Section 13 : Pharmacovigilance
21. Site ANSM. Signaler une erreur ou risque d'erreur médicamenteuse. <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#erreur>

22. Site EMA. Guide pratique d'enregistrement, de codage, de notification et d'évaluation des erreurs médicamenteuses, EMA/762563/2014, 23 Octobre 2016
23. Extraits de DREES n° 398, mai 2005 « Événements indésirables graves (EIG) dans les établissements de santé »
24. Site du Ministère des Affaires sociales et de la Santé. CIRCULAIRE DGOS N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé
25. Site ANSM. Les instances consultatives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Les-instances-consultatives-de-l-ANSM/Lesinstances-consultatives>
26. Site ANSM. Décision nomination - GT erreurs médicamenteuses. <http://ansm.sante.fr/LANSM2/Groupes-de-travail/Groupes-de-travail-d-expertise-perennes/Groupes-de-travail-d-expertise/Groupe-de-travail-Erreurs-Medicamenteuses#decision>
27. Site ANSM. Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Groupes-detavail/Groupes-de-travail-d-expertise-perennes/Groupes-de-travail-d-expertise/Groupe-detavail-Erreurs-Medicamenteuses>
28. Site ANSM. Compte rendu de séance, Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses GT262014073, 30 septembre 2014
29. Site NPSA. Patient safety alert - Improving compliance with oral methotrexate guidelines, 2006, <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59800>
30. Site NPSA. NRLS-0279A-Oral-methotrexate-IT-spec-2006-06-v1
31. Site NPSA. NRLS-0278-Oral-methotrexate-PB-2006-06-01-v1
32. Porstsmouth hospital, NHS. Methotrexate Policy: Once a Week Dosing (Oral and Subcutaneous Administration)
33. Forum Médical Suisse. Intoxication iatrogène au méthotrexate, 2009; 9(40):706

34. Bulletin des médecins suisses. Surdosage accidentel de méthotrexate, 2012; 93(49):1818
35. Fondation pour la Sécurité des Patients. Quick-Alert « Intoxication au méthotrexate : Eviter les surdosages par voie orale ! », 2012-12-05, n°28 (V1)
36. Bulletin des médecins suisses. Surdosages accidentels du méthotrexate à faible dose, 2015; 96(50–51):1845
37. Bulletin de l'ISMP Canada. Accidents liés à l'administration quotidienne de méthotrexate par inadvertance, 2008-04-04, n°8 (V8)
38. American Journal of Health-System Pharmacy. Erreurs médicamenteuses rapportées associées au méthotrexate, 2004-01-07, 61(13) :1380
39. Site LEEM. <http://www.leem.org/sites/default/files/pharmacovigilance.PDF>
40. Site OMS. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4notification_spontanee.pdf



Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Lagneau - S.P. 93 - 59006 LILLE
CCDCX 03.20.16.40.40 - Télécopie : 03.20.16.43.94
http://pharmacie.univ-lille2.fr



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Le Galludec Céline ... INE : 14.9.902.96.53H..

Date, heure et lieu de soutenance :

Le [0]7 [1]0 [2]0 [1]6] à ...15 h.....
année

Amphithéâtre ou salle :

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : Auffret.....

Prénom : Marine.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/09/2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ...DECAUDIN.....

Prénom : ...BERTRAND.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 26/03/2016

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : LE GALLUDEC
Prénom : Céline

Titre de la thèse : Le surdosage en méthotrexate per os (hors cancérologie), conséquence d'erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire : un enjeu de santé publique nécessitant la mise en place d'actions de réduction des risques.

Mots-clés : Surdosage en méthotrexate, erreurs médicamenteuses, erreur de rythme d'administration

Introduction : Le traitement par méthotrexate (MTX) per os est toujours très utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique. Le rythme d'administration particulier de ce traitement peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses pouvant être d'évolution fatale. En effet, malgré les mesures de réduction des risques mises en place depuis 2008, les erreurs liées à la prise quotidienne de MTX au lieu d'hebdomadaire sont toujours notifiées en 2015.

Matériel et méthode : Les signalements d'erreurs médicamenteuses sur la période de 2011 à 2015 ont donc été extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance et de la Base Erreurs Médicamenteuses de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), et analysés en y intégrant les cas des laboratoires pharmaceutiques de 2011 à 2014. En parallèle, une consultation publique européenne et une revue de la littérature internationale ont été réalisées afin de dresser un état des lieux des erreurs médicamenteuses liées au rythme d'administration du MTX per os, ainsi que des mesures de réduction des risques existantes.

Résultats : Le nombre de signalements a augmenté sur la période étudiée, et notamment de 2014 à 2015. De même, le nombre de conséquences graves est également en augmentation. De plus, cette analyse met en lumière une proportion équivalente d'erreurs commises par le patient et les professionnels de santé, et ce, principalement dans les services de soins hospitaliers non coutumiers de ce traitement.

Conclusion : De nouvelles mesures de réduction des risques doivent donc être mises en place : une nouvelle lettre aux professionnels de santé accompagnée d'un point d'information, un feuillet d'information pour les professionnels de santé dans les établissements de soins et les EHPAD, et une mise en ligne du E-learning élaboré par l'OMEDIT Bretagne sur le site de l'ANSM. D'autres mesures seront à étudier : une mise en place de messages d'alerte dans les logiciels d'aide à la dispensation, un passage des conditionnements en vrac de type flacons sécurisés à des blisters unitaires.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DECAUDIN Bertrand

Directeur de thèse : Madame le Docteur AUFFRET Marine

Assesseurs : Madame le Docteur DURAND Dorothee
Monsieur le Docteur CHILLON Jean-Marc