



**HAL**  
open science

## Structure-activity relationships of serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptors ligands: A review

Sangeetha-Laura Thirumaran, Alban Lepailleur, Christophe Rochais

► **To cite this version:**

Sangeetha-Laura Thirumaran, Alban Lepailleur, Christophe Rochais. Structure-activity relationships of serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptors ligands: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 183, pp.111705 -. 10.1016/j.ejmech.2019.111705 . hal-03488662

**HAL Id: hal-03488662**

**<https://hal.science/hal-03488662v1>**

Submitted on 20 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Risque des erreurs médicamenteuses liées au méthotrexate à faible dose : données des centres antipoison et de pharmacovigilance français**

Thierry Vial<sup>1</sup>, Anne Marie Patat<sup>1</sup>, David Boels<sup>2</sup>, Delphine Castellan<sup>3</sup>, Antoine Villa<sup>4</sup>, Hélène Theophile<sup>5</sup>, Romain Torrents<sup>6</sup>, Behrouz Kassai<sup>1</sup>, et le réseau français des centres antipoison et de pharmacovigilance

1 Service de pharmacotoxicologie, centre antipoison et centre de pharmacovigilance régional, Hospices Civils de Lyon, 69424 Lyon, France

2 Centre antipoison, centre hospitalier universitaire, 49033 Angers, France

3 Centre régional de pharmacovigilance, centre hospitalier universitaire, 13009 Marseille, France

4 Centre antipoison, GH Fernand Widal, Lariboisière, Saint Louis, centre hospitalier universitaire, 75475 Paris, France

5 Centre régional de pharmacovigilance, centre hospitalier universitaire, 33076 Bordeaux, France

6 Centre antipoison, centre hospitalier universitaire et Université d'Aix-Marseille, INSERM, SESSTIM UMR 912, 13274 Marseille, France

**Correspondance :**

Thierry Vial, Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, Hospices Civils de Lyon

162 avenue Lacassagne, 69424, Lyon cedex 03

Téléphone : 33-472-116-911

Fax : 33-472-116-985

e-mail: [thierry.vial@chu-lyon.fr](mailto:thierry.vial@chu-lyon.fr)

## Résumé

**Objectif :** Cette étude vise à décrire avec précision le contexte de survenue des erreurs médicamenteuses liées au méthotrexate, d'en détailler les conséquences cliniques et les approches thérapeutiques, et de déterminer le taux de mortalité lié à ces erreurs.

**Méthodes :** Les données sur les erreurs de médicamenteuses liées au méthotrexate ont été obtenues auprès du réseau français des centres antipoison et de pharmacovigilance qui recueillent et documentent les effets indésirables ou toxiques des médicaments leur ayant été notifiés. Ont été inclus les cas où la dose reçue était plus de deux fois supérieure à la dose hebdomadaire prévue ou avec une dose hebdomadaire cumulée  $\geq 30$  mg et comportant un suivi d'au moins 4 jours après la dernière dose administrée. Les caractéristiques démographiques, l'indication thérapeutique, la dose doses prescrite, les interactions médicamenteuses, les complications cliniques et l'évolution ont été analysées.

**Résultats :** Soixante-quatorze patients ont été inclus. Les causes d'erreurs étaient dues à une erreur lors du renouvellement de l'ordonnance (23,3 %) ou à la non-observance du schéma d'administration hebdomadaire par les patients ou un aidant (56,2 %), ou par un professionnel de santé (20,5 %). Sur les 70 patients ayant pris du méthotrexate tous les jours, la dose quotidienne moyenne reçue pendant la durée de l'erreur était de  $9,6 \pm 4,1$  mg (extrêmes : 2,5 à 22,5) avec une durée moyenne de l'erreur de  $11,7 \pm 12,2$  jours (extrêmes 2 à 90). Treize (18 %) patients sont restés asymptomatiques et 61 (82 %) ont présenté des complications, dont 46 (62,2 %) étaient sévères. Neuf patients (14,8 %) sont décédés dans les 11 à 45 jours suivant la première erreur de dose. Par rapport aux patients asymptomatiques ou présentant des symptômes mineurs, ceux qui présentaient des symptômes sévères étaient plus âgés ( $75,6 \pm 10,8$  ans vs.  $69,5 \pm 12,9$  ans) et avaient été exposés à une dose cumulée plus élevée ( $94,8 \pm 46,2$  mg contre  $68,0 \pm 45,7$  mg).

**Conclusions :** Cette étude confirme que les erreurs de posologie du méthotrexate peuvent être fatales et persistent malgré plusieurs mises en garde des agences nationales du médicament. De nouvelles mesures sont attendues de l'Agence européenne des médicaments.

**Mots-clés :** méthotrexate, erreur médicamenteuse, toxicité du médicament, mortalité

### **Points clés**

Malgré les avertissements des agences nationales du médicament ou des institutions publiques, des erreurs médicamenteuses liées au méthotrexate par voie orale ont encore lieu.

Les conséquences de ces erreurs sont potentiellement très graves et des cas de décès ont été observés après seulement quatre jours consécutifs d'erreur.

Un nombre important d'erreurs médicamenteuses résulte du renouvellement de l'ordonnance et d'une erreur de dose pendant l'hospitalisation ou en maison de retraite.

## *1. Introduction*

Le méthotrexate (MTX), analogue de l'acide folique et inhibiteur de la dihydrofolate réductase, est indiqué par voie orale dans diverses maladies inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite idiopathique juvénile, le psoriasis résistant et l'arthrite psoriasique. On l'utilise aussi parfois hors autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn [1] ou les vascularites [2], mais avec peu de preuves de son efficacité lors d'essais cliniques randomisés. Bien que certains effets indésirables graves mais peu fréquents aient été observés avec le MTX à faible dose, comme l'insuffisance médullaire avec pancytopenie ou l'atteinte hépatique, son efficacité et son innocuité dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas remises en question [3].

La dose hebdomadaire de MTX varie de 5 mg à 25 mg. Une dose réduite de 50 % est recommandée lorsque la clairance de la créatinine est de 20-50 ml/min, tandis qu'il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Selon les recommandations de l'EULAR et d'une revue systématique des essais cliniques, une supplémentation systématique en folate est fortement recommandée pour diminuer le risque de survenue des effets indésirables du MTX chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde [4,5]. Cependant, le schéma d'administration hebdomadaire inhabituel du MTX expose à d'éventuelles erreurs médicamenteuses. L'analyse des données des centres antipoison ou des notifications spontanées rapportées aux agences nationales du médicament ont conduit à une mise en garde sur les conséquences des erreurs médicamenteuses liées au MTX par voie orale [6-8]. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a également publié deux lettres aux professionnels de santé en juillet 2011 [9] et novembre 2016 [10] pour les informer sur les risques des effets indésirables graves et des décès liés aux erreurs médicamenteuses avec le MTX. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les conséquences des erreurs médicamenteuses impliquant une faible dose orale de MTX, d'identifier les facteurs associés à des complications graves et d'évaluer le taux de mortalité.

## 2. Méthodes

Les erreurs médicamenteuses impliquant le MTX par voie orale et signalées entre le 1er janvier 2007 et le 31 octobre 2013 aux réseaux français des centres antipoison (CAP) ou des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont été analysées. Le réseau français des CAP comprend 9 centres et le réseau des CRPV en compte 31 centres, tous situés dans des hôpitaux universitaires avec leurs propres bases de données. Le système de données des CAP dépend de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), et le système de données des CRPV est situé au sein de l'ANSM. Bien qu'ils soient administrativement distincts, les CAP et les CRPV communiquent régulièrement, soit directement, soit par l'intermédiaire de leurs agences respectives. Il est intéressant de noter que ces deux sources fournissent des données complémentaires pour l'évaluation. Pour les besoins de cette étude, chaque centre a été contacté et tous ont accepté de participer. En raison du caractère rétrospectif et non interventionnel de cette étude, l'avis du comité d'éthique local n'était pas nécessaire.

Les erreurs médicamenteuses répertoriées chez des patients traités par MTX par voie orale ont été extraites des deux bases de données. En raison de la marge thérapeutique étroite d'un traitement prolongé par MTX *per os*, il est admis que la dose maximale tolérable est de 30 mg par semaine [11]. Sur cette base, nos critères de sélection étaient une prise deux fois supérieure à la dose prévue (données extraites du narratif du cas) ou une dose hebdomadaire cumulée  $\geq 30$  mg. En raison de la courte demi-vie du MTX [12], un suivi d'au moins 4 jours après la dernière dose de MTX était requis chez les patients asymptomatiques. Les données ont été analysées sur le plan démographique, de l'indication, de la dose de MTX prescrite, de l'apport concomitant en acide folique, des complications cliniques et de l'évolution. Une attention particulière a été accordée aux traitements concomitants ayant une interaction possible avec le MTX intraveineux à forte dose, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les pénicillines et les inhibiteurs de la pompe à protons, bien que la

pertinence clinique de ces interactions avec le MTX à faible dose n'ait pas été confirmée par les plus récentes données disponibles [13].

La fonction rénale de référence a été calculée à l'aide de l'équation de la CKD-EPI et classée en 5 stades [14]. La sévérité des complications a été codée selon les Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.03) en considérant comme sévère tout cas comportant au moins un score  $\geq 3$  pour un effet indésirable hématologique, hépatique, rénal ou une mucite. Les types d'erreurs (prescription, délivrance, administration), les personnes impliquées dans l'erreur et les lieux où l'erreur s'est produite ont également été répertoriés. Lorsque les concentrations sériques de MTX étaient disponibles, seules celles évaluées dans les 96 heures suivant la dernière prise ont été prises en compte. Si nécessaire, des informations cliniques ou biologiques supplémentaires ont été demandées au centre ayant recueilli les données initiales.

Pour l'analyse statistique, les variables qualitatives (y compris les variables ordinales) sont exprimées en fréquence (pourcentage) et les variables continues en moyenne avec leur écart type. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du chi carré ou le test exact de Fisher et les données continues par le test t de Student ou le test de Wilcoxon non paramétrique lorsque la variable d'intérêt n'était pas distribuée normalement. Nous avons effectué une analyse de régression logistique à l'aide d'une procédure manuelle en pas à pas descendante basée sur les valeurs P afin de déterminer quelles variables étaient des facteurs prédictifs indépendants de la sévérité. Les données ont été analysées avec le logiciel statistique R ([www.R-project.org](http://www.R-project.org)).

Aucun financement n'a été obtenu pour cette étude.

### *3. Résultats*

Un total de 174 cas d'erreur médicamenteuse (128 pour le CAP et 46 pour le CRPV) liée au MTX a été recensé au cours des 7 années de suivi. Parmi ceux-ci, 74 (42,5 %) ont été retenus pour inclusion définitive après expertise et accord par deux médecins expérimentés (Anne Marie Patat et Thierry

Vial). Les causes d'exclusion étaient les suivantes : doublons entre les centres (16 cas), dose cumulée < 30 mg sur une semaine (23 cas), erreur médicamenteuse isolée chez un patient non traité (9 cas), erreur médicamenteuse non confirmée (8 cas), prise accidentelle (5 enfants) et données insuffisantes ou évolution inconnue dans 39 cas.

Les caractéristiques des patients et les circonstances de l'erreur sont résumées dans le tableau 1. Onze (14,9 %) patients avaient une altération modérée ou sévère de la fonction rénale avant la constatation de l'erreur. La plupart étaient traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou une autre maladie rhumatismale inflammatoire, ou un psoriasis. Chez 38 patients (51,4 %), le traitement était prescrit depuis plus de 6 mois alors que 26 (35,1 %) l'avaient commencé récemment (inconnu chez 10 patients).

La source de l'erreur a été clairement identifiée dans 73 cas. Elle résultait d'une erreur de renouvellement d'ordonnance par le médecin généraliste (5,5 %) ou lors d'une hospitalisation dans une unité non spécialisée en rhumatologie ou du transfert dans une maison de retraite (17,8 %), de l'administration d'une dose quotidienne par les patients ou les aides à domicile (54,8 %), le personnel des hôpitaux (6,8 %) ou d'une maison de retraite (13,7 %) lors d'une mutation, et enfin d'une auto-médication inappropriée chez un patient. Aucune des erreurs n'était attribuable à la dispensation par le pharmacien. L'erreur médicamenteuse a entraîné la prise d'une dose quotidienne au lieu d'une dose hebdomadaire chez 70 patients (94,6 %), tandis que 4 autres patients ont pris par erreur 50 à 100 mg de MTX en une seule dose. Sur les 70 patients ayant pris du MTX quotidiennement, la dose quotidienne moyenne reçue pendant toute la période de l'erreur était de  $9,6 \pm 4,1$  mg (extrêmes : 2,5 à 22,5) et la durée moyenne de l'erreur était de  $11,7 \pm 12,2$  jours (extrêmes : 2 à 90). La distribution des doses journalières et la durée de l'erreur sont indiquées sur la figure 1. Les erreurs médicamenteuses ont été décelées sur des symptômes suggestifs d'une toxicité du MTX chez 49 (66,2 %) patients, directement par le patient ou le personnel médical chez 20 (27 %) et suite à une numération formule sanguine systématique chez 2 (2,7 %) patients (inconnu chez 3).



Seulement 13 patients (17,6 %) sont restés asymptomatiques pendant le suivi. Ils avaient ingéré une dose moyenne de  $7 \pm 4,4$  fois (extrêmes : 2 à 20) la dose prescrite pour une dose cumulée moyenne de  $68,3 \pm 52,6$  mg (extrêmes : 25 à 225). Des complications cliniques et/ou biologiques attribuables au MTX ont été observées chez 61 patients (82,4 %). Elles sont survenues dans un délai moyen de  $11,7 \pm 12,7$  jours (extrêmes : 2 à 90 jours) après la première erreur de dose (délai inconnu chez 1 patient). Le tableau 2 résume le type et la sévérité des symptômes cliniques ou biologiques. Au total, 14 patients (18,9 %) ont présenté des effets indésirables mineurs à modérés et 46 (62,2 %) des complications sévères (grade  $\geq 3$ ). Le grade de sévérité n'a pas pu être évalué chez un patient qui présentait seulement une fièvre et une mucite. Le délai moyen de survenue des symptômes de grade  $\geq 3$  était de  $12,5 \pm 13,6$  jours dont seulement 3 et 4 jours consécutifs d'erreur de dose de MTX chez 5 patients (3 cas avec pancytopénie, 1 avec thrombopénie et 1 avec mucite sévère). Les concentrations sériques de MTX évaluées dans les 48 heures suivant la dernière prise de MTX chez 12 patients étaient inférieures à la limite de détection chez 11 d'entre eux et supérieures à la dose toxique chez un patient (0,26  $\mu\text{M}$  au H14).

La prise en charge initiale de l'erreur a consisté en une surveillance à domicile ou une consultation chez le médecin généraliste pour 20 patients (27 %), dont 8 patients pauci-symptomatiques, et en une hospitalisation pour 54 patients (73 %), dont 7 sont restés paucisymptomatiques et 3 étaient asymptomatiques. Huit des 28 patients asymptomatiques ou présentant des symptômes de faible grade de sévérité (grade  $\leq 2$ ) n'ont reçu que des doses supplémentaires d'acide folinique. Les 46 patients qui présentaient une toxicité sévère ont reçu un traitement standard incluant une perfusion intraveineuse et l'administration d'antibiotiques ou d'antifongiques. De plus, 35 ont reçu de l'acide folinique, 19 une perfusion d'un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et 23 des transfusions de plaquettes ou de sang. Quatorze patients ont reçu l'ensemble des 3 derniers traitements. Sur les 61 patients symptomatiques, 45 (73,8 %) ont guéri après un délai médian de 10

jours (extrêmes : 5 à 45, calculable pour 41 patients), 9 (14,8 %) sont décédés, et l'évolution à distance était inconnue chez 7 (11,5 %) patients dont les complications, initialement limitées, étaient en cours d'amélioration.

Les 9 décès sont survenus dans un délai moyen de  $23,4 \pm 10,4$  jours (extrêmes : 11 à 45) après la première erreur médicamenteuse. L'âge médian de ces patients était de  $84,7 \pm 6,6$  ans (extrêmes : 71 à 94) et la dose cumulée moyenne reçue de  $90,6 \pm 39,6$  mg (extrêmes : 40-150). La durée de l'erreur de dose du MTX n'était que de 4 à 16 jours. Tous présentaient une atteinte hématologique sévère (grade 3 dans un cas et grade 4 dans les 8 cas) et 2 présentaient également une atteinte hépatique sévère. Tous sont décédés d'une septicémie. Sur ces 9 patients, l'erreur médicamenteuse s'est produite au cours d'une hospitalisation dans 6 cas ou en maison de retraite dans 2 cas. Le taux global de décès était de 12,2 % (IC : 5,7-21,8). En raison d'une possible surnotification des cas les plus graves au CRPV, nous avons examiné séparément le taux de mortalité observé par les CAP qui recueillent des données de façon prospective au moment de l'avis toxicologique et lors du suivi. Parmi 37 de ces cas, 3 décès ont été signalés (taux d'incidence de 8,1 % ; IC 1,7-21,9).

Comparativement aux patients asymptomatiques ou présentant des symptômes mineurs, ceux ayant eu des complications graves étaient significativement plus âgés ( $75,6 \pm 10,8 \pm 10,8$  vs  $69,5 \pm 12,9$  ans) et plus susceptibles d'avoir été exposés à une dose cumulée supérieure ( $94,8 \pm 46,2$  vs  $68,0 \pm 45,7$  mg) (Tableau 3). Il existait également une tendance à une exposition concomitante plus fréquente aux inhibiteurs de la pompe à protons dans le groupe des cas graves. L'ajustement sur plusieurs variables a montré que l'âge et la dose cumulée étaient des facteurs prédictifs indépendants du risque de complications graves.

#### 4. Discussion

Outre le grand nombre de cas évaluable, le point fort de notre étude est de disposer de données cliniques et biologiques détaillées sur les conséquences des erreurs médicamenteuses liées au MTX. Bien que la cause la plus fréquente de l'erreur soit attribuable au patient (53,4 %), un nombre préoccupant d'entre elles résulte d'erreurs de renouvellement d'ordonnance par un non spécialiste et d'une erreur d'administration attribuable au personnel infirmier pendant une hospitalisation ou en maison de retraite. Des complications graves ont été observées chez 62 % des patients, l'âge et la dose cumulée au cours de la durée de l'erreur étant associés de façon significative aux complications les plus graves. Bien qu'il ait été démontré que la toxicité du MTX à faible dose soit corrélée à la fonction rénale [12], notre étude n'a pas été en mesure de retrouver un rôle significatif d'une altération de la fonction rénale dans la sévérité des cas. En revanche, elle indique que même une erreur sur une courte durée peut être associée à un des complications graves ou fatales. Il est aussi notable de constater que le taux d'incidence des décès de 12,2 % (IC : 5,7-21,8) est particulièrement élevé et que 8 de ces 9 cas résultaient d'une erreur des professionnels de la santé.

Alors que les conséquences d'une prise unique accidentelle ou intentionnelle de MTX à forte dose orale se limitent à des symptômes mineurs [7], les risques de toxicité du MTX à la suite d'erreurs médicamenteuses répétées par voie orale sont très préoccupants et figurent sur la liste des événements qui ne devraient jamais arriver (ou "never events") [15]. Depuis le début des années 90, plusieurs publications ont décrit les conséquences graves ou mortelles de ces erreurs, souvent imputables à des erreurs de prescription de médecins non spécialisés en rhumatologie [16-18]. Plus récemment et sur la base de grandes séries, de nombreux pays comme l'Australie [6], le Danemark [19], l'Espagne [8] et les États-Unis [20] ont rapporté un taux de mortalité spectaculaire allant de 5,2 % à 24 % après une erreur de dose de MTX. Dans notre étude, le taux de mortalité global de 12,2 % se situait exactement dans cette fourchette. Il est également important de noter que les cas les plus graves de notre série ont pu survenir après seulement trois jours consécutifs d'erreurs médicamenteuses, comme rapporté par d'autres études [6], avec un décès possible après une dose cumulée de seulement 40 mg. Huit des neuf décès constatés dans notre étude sont survenus chez

des patients recevant du MTX depuis plus de six mois avant l'erreur, ce qui suggère fortement que le risque de décès est plus élevé chez ces patients.

Les causes et les lieux de survenue des erreurs dépendent des pays. Selon les notifications recueillies par la FDA, les causes étaient imputables aux prescripteurs (37 % des cas), au patient (20 %), à une erreur de délivrance (19 %) ou à un professionnel de santé (17 %) [20]. Une autre étude nationale fondée sur 4 bases de données danoises a montré que les prescripteurs, le personnel infirmier et les patients ou leurs proches étaient les principaux responsables de ces erreurs, respectivement dans 40,5 %, 27,7 % et 11 % des cas [19]. Des données espagnoles ont cependant montré que le patient (68,1 %) ou une erreur dans le processus de prescription (19,1 %) étaient plus fréquemment en cause [8]. Ces données semblent donc indiquer que la sensibilisation des patients et des médecins non spécialistes à l'utilisation appropriée ou à la prescription adéquate de ce médicament demeure un axe prioritaire pour réduire ce risque d'erreur. La fréquence relativement élevée des erreurs en maisons de retraite (16,2 %) ou lors d'une hospitalisation dans des services non spécialisés en rhumatologie (23 %) est également inquiétante. Une incidence aussi élevée a également été observée dans l'étude danoise avec des taux respectifs de 11,6 % et 32,4 % [19]. Une fois de plus, ces résultats soulignent l'insuffisance des connaissances sur le schéma posologique particulier de l'administration orale du MTX par le personnel infirmier ou par les médecins non spécialistes.

Suite à un nombre croissant d'erreurs médicamenteuses avec le MTX, une lettre d'information a été publiée par l'ANSM en juillet 2011 pour s'assurer que les patients, les pharmaciens et les prescripteurs non spécialistes en rhumatologie soient informés des risques liés au surdosage de MTX [9]. Dans notre enquête, le nombre annuel de cas signalés dans les 36 mois suivant cette information était stable par rapport à la période 2007-2010 (8-13 cas par an). Par conséquent, l'ANSM a étendu ces informations au personnel infirmier et aux maisons de retraite en novembre 2016 [10]. Des institutions publiques d'autres pays confrontés à des problèmes similaires ont aussi communiqué sur ce sujet [21-23]. Il est intéressant de noter qu'un travail, mené dans des maisons de retraite du secteur privé, a clairement démontré que la modification du système de distribution et des processus

d'administration des médicaments, en obligeant une deuxième vérification de toutes les ordonnances de MTX par un pharmacien, avait permis d'éliminer complètement ces erreurs médicamenteuses [24]. Enfin, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment entrepris une évaluation du risque d'erreurs de dosage du MTX afin d'en identifier les causes et de mettre en place des mesures préventives [25].

Le traitement d'un surdosage en MTX après une erreur d'administration orale répétée n'est pas établi, mais l'utilisation d'acide folinique est vivement recommandée chez tout patient présentant des symptômes. Cependant, le nomogramme de sauvetage par acide folinique est inadapté dans ces cas car les concentrations sériques de MTX sont généralement inférieures à la limite de quantification au moment du dosage. Nous proposons une approche pragmatique avec une dose initiale de 25 mg d'acide folinique, qui sera poursuivie tant que le taux de neutrophiles est inférieur à  $1 \times 10^9/L$ .

Notre étude confirme que des erreurs médicamenteuses au MTX continuent à survenir malgré des avertissements répétés. Même en cas d'erreur de courte durée avec une faible dose orale de MTX, la toxicité peut parfois mettre en péril la vie du patient. Le nombre d'incidents observés en maison de retraite ou dans des services hospitaliers non spécialisés en rhumatologie est particulièrement préoccupant, ce qui indique que nombre de ces erreurs se produisent lors du transfert des patients. Il est primordial d'améliorer la sensibilisation et les mises en garde lors de la prescription et de la dispensation de MTX à faible dose. Les prescripteurs doivent donc s'assurer que le patient et/ou le personnel soignant comprennent bien le schéma posologique, tandis que les pharmaciens doivent également apporter leur contribution en expliquant clairement la posologie et en encourageant les patients à lire attentivement la notice du médicament.

## **Conflits d'intérêts**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(8):CD006884.
- [2] Gopaluni S, Jayne D. Clinical Trials in Vasculitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2016;2:161-77.
- [3] Romao VC, Lima A, Bernardes M, Canhao H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res* 2014;60:289-310.
- [4] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
- [5] Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD000951.
- [6] Cairns R, Brown JA, Lynch AM, Robinson J, Wylie C, Buckley NA. A decade of Australian methotrexate dosing errors. *Med J Aust* 2016;204:384.
- [7] Chan BS, Dawson AH, Buckley NA. What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? *Clin Toxicol* 2017;55:88-96.
- [8] Salgueiro-Vazquez ME, Sainz Gil M, Fernandez Pena S, Martin Arias LH. Medication errors associated with oral administration of methotrexate. Data from spontaneous reporting and medical literature review. *Med Clin* 2017;148:330-2.
- [9] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (France). Methotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prescription ou d'administration. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methotrexate-par-voie-orale-deces-lies-a-des-erreurs-de-prescription-ou-d-administration-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Accessed 4 May 2018
- [10] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (France). Methotrexate par voie orale: une seule prise par semaine. Attention aux erreurs. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

information/Methotrexate-par-voie-orale-une-seule-prise-par-semaine-attention-aux-erreurs-Point-d-information. Accessed 4 May 2018

[11] Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–99.

[12] Monjanel-Mouterde S, Lafforgue P, Blanc A, Catalin J, Aquaviva PC, Durand A. Bayesian calculation of methotrexate clearance after low dose intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1276-81.

[13] Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2017;51:163-78.

[14] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.

[15] British National Health Service. Never Events List 2015/16. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/03/never-evnts-list-15-16.pdf>. Accessed 4 May 2018

[16] Sinicina I, Mayr B, Mall G, Keil W. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol* 2005;32:2009-11.

[17] Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006;156:154-7.

[18] Brown MA, Corrigan AB. Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 1991;155:493-4.

[19] Perregaard H, Aronson JK, Dalhoff K, Hellebek A. Medication errors detected in non-traditional databases: types of errors in methotrexate dosing as listed in four different Danish registers. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1375-9.

[20] Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1380-4.



- [21] Therapeutic Goods Administration (Australia). Guideline for the labelling of medicines. 2014  
[Available from: <http://www.tga.gov.au/sites/default/files/consult-labelling-medicines-140822-guideline.pdf>. Accessed 4 May 2018
- [22] National Patient Safety Agency (UK). Towards the safer use of oral methotrexate.  
<http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=59985&type=full&servicetype=Attachment>. Accessed 4 May 2018
- [23] Institute for Safe Medication Practices. Severe harm and death associated with errors and drug interactions involving low-dose methotrexate. <https://www.ismp.org/resources/severe-harm-and-death-associated-errors-and-drug-interactions-involving-low-dose>. Accessed 4 May 2018
- [24] Zarowitz BJ, Erwin WG, Ferris M, Losben N, Proud T. Methotrexate safety improvement in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:69-74.
- [25] European Medicines Agency. EMA reviewing risk of dosing errors with methotrexate.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methotrexate\\_containing\\_medicinal\\_products/human\\_referral\\_prac\\_000075.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methotrexate_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000075.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).  
Accessed 4 May 2018

Tableau 1. Caractéristiques des 74 patients et circonstances de l'erreur

Sexe (Femme :homme)	55 :19
Age (ans), moyenne $\pm$ écart type (24)	73,3 $\pm$ 11,9 (44-94)
Fonction rénale habituelle (%)	
- Stade 1	30 (40,5)
- Stade 2	16 (21,6)
- Stade $\geq$ 3	11 (14,9)
- Inconnue	17 (23,0)
Indication du traitement (%)	
- Polyarthrite rhumatoïde ou maladies apparentées	58 (78,4)
- Psoriasis	4 (5,4)
- Autres maladies inflammatoires ou auto-immunes	10 (13,5)
- Inconnu	2 (2,7)
Nature de l'erreur (%)	
- Administration	55 (74,3)
- Posologie ou schéma thérapeutique	17 (23)
- Automédication	1 (1,4)
- Inconnue	1 (1,4)
Lieu de l'erreur (%)	
- À domicile (erreur du patient ou du personnel infirmier)	45 (60,8)
- Maison de retraite	12 (16,2)
- Au cours d'une hospitalisation dans un service non spécialisé en rhumatologie	17 (23,0)

Tableau 2. Type et sévérité des symptômes cliniques ou biologiques observés chez 60 patients symptomatiques \*

Sévérité**	Type de symptômes (n = 106)***			
	Mucite	Cytopénie	Altération de la fonction rénale	Augmentation des enzymes hépatiques
≤ 2	14	8	13	8
3	13	10	3	4
4	2	28	0	3
Total	29 (27,4 %)	46 (43,4 %)	16 (15,1 %)	15 (14,2 %)

\* Le grade exact de sévérité n'a pas pu être évalué chez un patient qui présentait une mucite et de la fièvre.

\*\* La sévérité a été évaluée à l'aide de la NCI CTCAE v4.03 (les décès sont exclus de ce tableau).

\*\*\* Plus d'un symptôme ayant pu être observé chez un même patient, le nombre total d'effets indésirables était de 104.

Table 3. Principales caractéristiques des patients, du traitement, de la fonction rénale, de la dose ingérée et du traitement concomitant chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques et les patients présentant des complications graves

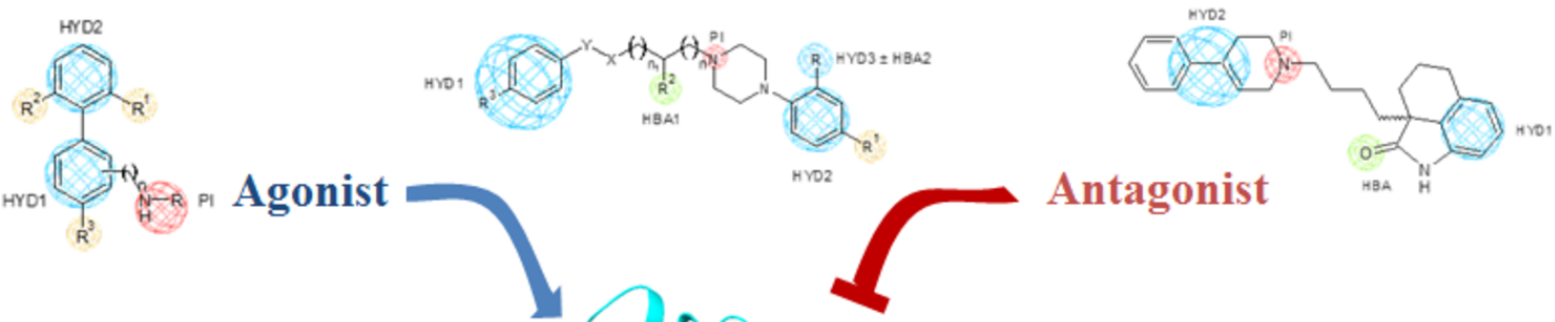
Caractéristiques	Patients asymptomatiques ou sans critère de sévérité (n = 28)	Patients présentant des critères de sévérité (grade ≥ 3) (n = 46)	p
Femme, n (%)	22 (78,6)	33 (71,7)	NS
Âge moyen ± écart type (an)	69,5 ± 12,9	75,6 ± 10,8	< 0,05
Indice de masse corporelle moyen ± écart type	26,5 ± 5,9 (n = 14)	24,4 ± 6,0 (n = 33)	NS
Clairance de la créatinine ≥ stade 3, n (%)	3 (16,7) (n = 18)	8 (17,4) (n = 40)	NS
Type d'erreur et personne impliquée, n (%)*	n = 27	n = 45	NS
- <i>Administration</i>			
- Patient ou personnel soignant	19 (70,4)	22 (48,9)	
- Personnel infirmier en hôpital ou en maison de retraite	5 (18,5)	9 (20)	
- <i>Prescription</i>			
- Médecin généraliste	1 (3,7)	3 (6,7)	
- Praticien hospitalier ou en maison de retraite	2 (7,4)	11 (24,4)	
Durée moyenne de l'erreur ± écart type (jours)	7,9 ± 8,0	13,1 ± 13,8 (n = 45)	< 0,005
Dose cumulée moyenne ± écart type (mg)	68,0 ± 45,7	94,8 ± 46,2 (n = 45)	< 0,05
Traitement chronique au MTX, n (%)	10 (52,6) (n = 19)	28 (60,9) (n = 46)	NS
Poursuite du traitement au MTX pendant plus de 2 jours après l'apparition des premiers symptômes évocateurs de toxicité chez les patients symptomatiques, n (%)	2 (20) (n = 10)	8 (20) (n = 40)	NS
Supplémentation régulière en acide folique avant l'erreur médicamenteuse, n (%)	8 (50) (n = 16)	16 (42,1) (n = 38)	NS

Traitement concomitant par IPP	3 (20) (n = 15)	18 (47,4) (n = 38)	NS
--------------------------------	-----------------	--------------------	----

MTX : méthotrexate; NS : non significatif; IPP : inhibiteur de la pompe à proton

\* données complètes disponibles pour 72 patients

Figure 1. Dose et durée des erreurs de dose de méthotrexate. Six des 74 cas ne sont pas inclus car l'erreur était unique ou sa durée inconnue.



**Potential therapeutic interest for the treatment of Pain, neurological and mood disorders, Schizophrenia**