



### - Never Event méthotrexate oral : synthèse des mesures barrières existantes -

#### CONTEXTE ET ETAT DES LIEUX

L'erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale est citée dans la circulaire de la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) du 14 février 2012 comme étant « *l'un des évènements qui ne devraient jamais arriver* » (1).

Survenant principalement au cours des traitements de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, des cas sont retrouvés dans le monde entier :

- Depuis les années 1980, des centaines de cas d'effets indésirables graves liés à l'utilisation de ce médicament dont des dizaines de cas mortels, ont fait l'objet de déclarations à l'échelon international (2)(3)(4) ;
- Courant 2011, en France, quatre surdosages ont été déclarés à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), ces cas étant consécutifs à une prise journalière de méthotrexate oral. Deux d'entre eux ont conduit au décès du patient (5) ;
- Courant 2012, en Bretagne, quatre évènements indésirables liés à des erreurs de prescription du méthotrexate oral, dont une ayant occasionné le décès d'un patient ont été identifiés lors de l'analyse de 230 erreurs médicamenteuses par l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutiques (OMÉDIT) de la région (6).

#### MESURES BARRIERES MISES EN PLACE AU NIVEAU NATIONAL

En 2011, en France, des actions correctives et préventives ont été entreprises à l'échelle nationale (5). **La commission d'autorisation de mise sur le marché de l'ANSM a demandé auprès des laboratoires :**

- L'ajout de la mention dans un encadré rouge « prendre la dose prescrite 1 seule fois par semaine » sur les boîtes et les flacons de toutes les spécialités de méthotrexate oral ;
- L'ajout de mises en garde dans le RCP et la notice des spécialités de méthotrexate oral insistant sur le danger d'une prise quotidienne et recommandant l'inscription sur l'ordonnance du jour de la prise (7) ;
- Le retrait de la mention autorisant le fractionnement de la dose hebdomadaire dans les RCP des spécialités de méthotrexate oral (réalisation en 2013).

#### MESURES BARRIERES PRECONISEES

Les mesures barrières qui suivent sont issues d'une revue de la littérature et de retours d'expérience d'établissements de santé. Elles ne sont pas adaptables à toutes les organisations. Il est nécessaire de rappeler que l'analyse des causes d'une défaillance potentielle est une étape préliminaire essentielle pour établir les mesures barrières adéquates. Les documents ayant un astérisque « \* » sont disponibles sur le site internet de l'OMÉDIT Bretagne.

##### → Au niveau de l'ensemble du processus :

- **Réaliser un état des lieux du circuit du méthotrexate oral dans votre établissement.** Une **grille d'autoévaluation\*** peut être utilisée. Elle se présente sous la forme d'un audit et pourra permettre d'objectiver le besoin de mettre en place, ou non, des mesures barrières aux étapes critiques du processus ;
- **Inciter les professionnels de santé à mieux connaître le méthotrexate oral.** Une formation est disponible en ligne : **le E-Learning « prévenir les surdosages par méthotrexate oral »\***.
- **Informers les patients et les impliquer dans leur prise en charge.** Une **fiche info patient méthotrexate oral\*** peut être proposée au patient. L'ANSM propose également un document d'information sur son site internet.

##### → Au niveau du service de soin :

#### PRESCRIPTION

- **Paramétrer le système de prescription informatique** (8). Quelles sont les possibilités ?
  - Modifier le libellé du méthotrexate oral. Par ex : METHOTREXATE 2.5MG CP (MG/SEMAINE) ;
  - Mettre des avertissements/alertes lors du dépassement de la posologie maximale ou lors d'une fréquence journalière de méthotrexate oral ;
  - Créer un schéma type de prescription : METHOTREXATE/SEMAINE avec une fréquence pré remplie. Eviter la fréquence « 1 jour sur 7 », le jour de la prise doit pouvoir être précisé ;
- **Utiliser un modèle d'ordonnance standardisée papier** pour les établissements non informatisés (9) ;
- **Connaître les modalités de prescription et de suivi du méthotrexate oral** (10)(11)(12)(13).
  - Utiliser une **check-list méthotrexate oral\***. Cet outil rappelle les recommandations du suivi biologique et de prescription.
  - Diffuser une **affiche info méthotrexate oral\***. Cette affiche au format A4 rappelle brièvement les modalités de prescription du méthotrexate oral (14)(15). Elle peut être transmise par email aux prescripteurs concernés (consultations et hospitalisation de Rhumatologie, Dermatologie, Urgences), intégrée au livret d'accueil des internes ou diffusée sur l'intranet de l'établissement.
- **Prescrire en connaissant l'anamnèse du patient :** avoir une accessibilité rapide et aisée au dossier patient (informatisé ou papier).

#### ADMINISTRATION :

- **Vérifier systématiquement le jour de la dernière prise lors de l'administration.**
- **Ne pas utiliser le traitement personnel du patient.**
- **Ne pas écraser les comprimés de méthotrexate.**

#### RETOUR DES MEDICAMENTS :

- **Retourner systématiquement à la PUI les traitements de méthotrexate oral non utilisés dans le service.** Il est nécessaire que tous les professionnels de santé aient connaissance et accès à une procédure « retour des traitements en PUI ».

#### → Au niveau de la PUI :

#### MARCHES/ACHAT

- **Référencer un seul dosage de méthotrexate par la PUI.** Référencement du dosage 2.5 mg (10);

#### ANALYSE PHARMACEUTIQUE

- **Inscrire le méthotrexate oral sur la liste des médicaments à risque :** validation pharmaceutique systématique avant la délivrance;
- **Mettre un message pharmacien** à chaque prescription de méthotrexate oral dans le logiciel de prescription. Ce message est visible par les IDE. Ex: « Décès liés à des erreurs de prescription ou d'administration = prescription en mg/semaine = une prise hebdomadaire » ;

#### PREPARATION DES MEDICAMENTS

- **Alerter les préparateurs en utilisant une fiche alerte picking méthotrexate oral\*.** Cette fiche mise au niveau de l'emplacement des comprimés de méthotrexate a pour but de rappeler la prise hebdomadaire des comprimés aux préparateurs lors de la préparation des médicaments;
- **Préparer extemporanément des doses unitaires.** Les conditionnements primaires des spécialités de méthotrexate oral ne sont pas adaptés à une dispensation unitaire des doses, et leur reconditionnement par des automates est fortement discuté en raison du caractère cytotoxique du médicament. Certaines possibilités subsistent : utilisation de système MEDIDOSE® de PERO'S®, de sachets ou encore de petits pots blancs standards à étiquetage adaptés.

#### DISPENSATION/DELIVRANCE

- **Dispenser en Délivrance Nominative (DDN) uniquement.** Le méthotrexate oral n'est pas intégré aux dotations de médicaments des unités de soins pour éviter le stockage dans les services ;
- **Faire un double contrôle préparateur-pharmacien lors de la dispensation.** La concordance entre la prescription et le médicament qui est dispensé (identification, posologie, dosage, quantité) est vérifiée.
- **Recopier la prescription sur la boîte de méthotrexate oral pour les pharmacies de ville (2) :** nombre de comprimés à prendre, jour de la prise. Ex : « 15 mg soit 6 comprimés de 2.5 mg une fois par semaine, le dimanche ».

#### INDICATEURS DE SUIVI - CRITERE

- Critère proposé : rapport « nombre de prescriptions non conformes impliquant le méthotrexate oral / nombre de prescriptions de méthotrexate oral ». Il faut néanmoins préciser que toutes les organisations ne permettent pas la mise en place de ce critère.
- Ce critère pourra être intégré au REA, puis, prochainement, dans le compte qualité en tant que critère d'évaluation développé par l'établissement.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. DGOS. 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.
2. Méthotrexate par voie orale : prévenir les surdoses par erreur. Rev Prescrire. Mai 2007;Tome 27(283):352-354.
3. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner H-D. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication : a series of four cases. Forensic Sci Int. Janvier 2006;156(2-3):154-157.
4. Blinova E, Volling J, Koczmarc C, Greenall J. Oral methotrexate: preventing inadvertent daily administration. Can J Hosp Pharm. Juillet-Août 2008;61(4)
5. AFSSAPS. Méthotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prescription ou d'administration. Juillet 2011.
6. OMÉDIT Bretagne. Analyse de 230 erreurs médicamenteuses. 2013.
7. AFSSAPS. Commission d'AMM du 1 décembre 2011 VERBATIM.
8. NPSA. Towards the safer use of oral methotrexate. 2004. Consulté le 11 juin 2014.
9. CIRNET. Quick-Alert. Intoxication au méthotrexate. Éviter les surdosages par voie orale! 2012.
10. Portsmouth hospitals NHS. Methotrexate policy : once a week dosing. Janvier 2014. Consulté le 11 juin 2014.
11. Saag KG et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. Juin 2008;59(6):762-784.
12. HAS. Commission de la Transparence. Avis. Novatrex 2.5 mg comprimé. Novembre 2013.
13. Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. Septembre 2009;61(3):451-485.
14. ISMP. Medication safety Alert ! Methotrexate overdose due to inadvertent administration daily instead of weekly. 2002.
15. OMÉDIT Aquitaine. METHOTREXATE par voie orale (hors cancérologie)= Prise hebdomadaire. 2012.