

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 correctives<sup>1</sup> 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 ;

<sup>1</sup> Ces mesures ont concerné les spécialités alors commercialisées : NOVATREX® et METHOTREXATE BELLON®

- 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<sup>ème</sup> 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](http://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](http://www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info)**