

ANNÉE 2008

N°64

THÈSE  
pour le

DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

**Élodie LE PAIX**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2008*

**LE BON USAGE DU MÉTHOTREXATE À FAIBLE  
DOSE : ÉTAT DES LIEUX, ÉTUDE DES FACTEURS  
DE RISQUES DE TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE ET  
PROPOSITION DE RECOMMANDATIONS  
PRÉVENTIVES SUITE À UNE ÉTUDE AUPRÈS D'UNE  
POPULATION DE PATIENTS D'OFFICINE**

**Président :**

Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Nantes

**Membres du jury :**

Mme Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Docteur en médecine, Centre Régional de Pharmacovigilance, Nantes

M. Marc PAHUD, Pharmacien, Nantes

# SOMMAIRE

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| SOMMAIRE .....                                                                                                    | 1  |
| LISTE DES FIGURES .....                                                                                           | 5  |
| LISTE DES TABLEAUX .....                                                                                          | 8  |
| LISTE DES ANNEXES .....                                                                                           | 9  |
| INTRODUCTION.....                                                                                                 | 10 |
| PARTIE A. GENERALITES SUR LE METHOTREXATE .....                                                                   | 11 |
| I. La molécule.....                                                                                               | 11 |
| I-1. La structure .....                                                                                           | 11 |
| I-2. Les spécialités.....                                                                                         | 11 |
| II. Pharmacodynamie .....                                                                                         | 12 |
| III. Indications et posologies .....                                                                              | 14 |
| III-1. Indications en cancérologie.....                                                                           | 14 |
| III-2. Indications hors cancérologie .....                                                                        | 15 |
| III-2-1. Arthrite juvénile idiopathique.....                                                                      | 15 |
| III-2-2. Polyarthrite rhumatoïde .....                                                                            | 15 |
| III-2-3. Psoriasis et rhumatisme psoriasique .....                                                                | 16 |
| III-3. Utilisations hors AMM .....                                                                                | 17 |
| III-4. Posologies et modalités de prise : recommandations.....                                                    | 18 |
| IV- Pharmacocinétique.....                                                                                        | 18 |
| IV-1. Absorption .....                                                                                            | 19 |
| IV-2. Distribution .....                                                                                          | 19 |
| IV-3. Métabolisation .....                                                                                        | 20 |
| IV-4. Elimination .....                                                                                           | 21 |
| IV-5. Biodisponibilité.....                                                                                       | 21 |
| V. Contre-indications .....                                                                                       | 22 |
| PARTIE B. EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE DU METHOTREXATE A FAIBLE DOSE : FACTEURS DE RISQUES ET PREVENTION ..... | 23 |
| I. Effets indésirables et toxicité du méthotrexate .....                                                          | 23 |
| I-1. Généralités .....                                                                                            | 23 |
| I-2. Les effets indésirables .....                                                                                | 23 |
| I-3. Surdosage et antidote.....                                                                                   | 27 |
| II. Facteurs de risques pharmacologiques .....                                                                    | 27 |
| II-1. Les associations contre-indiquées .....                                                                     | 28 |
| II-2. Les associations déconseillées .....                                                                        | 29 |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| II-3. Les associations avec précautions d'emploi.....                   | 30 |
| III. Facteurs de risques biologiques et états physiopathologiques ..... | 30 |
| III-1. La fonction rénale .....                                         | 31 |
| III-2. La fonction hépatique .....                                      | 31 |
| III-3. L'hypoalbuminémie.....                                           | 31 |
| III-4. La carence en vitamine B9 (ou acide folique) .....               | 32 |
| III-5. La polymédication .....                                          | 32 |
| III-6. L'âge .....                                                      | 32 |
| IV. Problème de l'observance .....                                      | 33 |
| V. Hypothèse de la mutation génétique .....                             | 34 |
| VI. Mesures de prévention .....                                         | 34 |
| VI-1. Evaluer l'indication du traitement .....                          | 34 |
| VI-2. Plan de prise et explication des modalités d'administration.....  | 35 |
| VI-3. Surveillance clinique et bilan biologique .....                   | 35 |
| VI-3-1. Avant l'initiation du traitement .....                          | 36 |
| VI-3-2. Au cours du traitement .....                                    | 36 |
| VI-4. Le suivi du patient par tous les acteurs de santé .....           | 36 |
| VII. La prévention par les folates : une recommandation ? .....         | 37 |
| VII-1. La carence en folates et ses conséquences .....                  | 37 |
| VII-2. La supplémentation en pratique .....                             | 38 |
| VII-3. Les spécialités.....                                             | 39 |
| VII-4. Arguments en faveur d'une supplémentation systématique.....      | 39 |
| VII-4-1. Une prévention d'effets secondaires .....                      | 40 |
| VII-4-2. Une meilleure observance .....                                 | 41 |
| VII-4-3. Une augmentation des doses de méthotrexate .....               | 41 |
| VII-4-4. Une prévention de l'élévation du taux d'homocystéine.....      | 41 |
| VII-5. Choix du folate, posologie et plan de prise .....                | 42 |
| VII-6. Arguments en défaveur d'une supplémentation systématique .....   | 43 |

## PARTIE C. PANCYTOPENIES SOUS METHOTREXATE A FAIBLE DOSE : REVUE DES CAS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET PRESENTATION DES CAS NANTAIS .....

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| I. Définitions.....                                                  | 44 |
| I-1. La pancytopenie.....                                            | 44 |
| I-2. Le centre de pharmacovigilance .....                            | 44 |
| II. Cas de la Base Nationale (de 1988 à 2007) .....                  | 45 |
| III. Cas nantais.....                                                | 47 |
| III-1. Mme G. 76 ans .....                                           | 47 |
| III-2. Mme M. 72 ans .....                                           | 48 |
| III-3. Mme L. 83 ans .....                                           | 49 |
| III-4. Mme C. 92 ans .....                                           | 50 |
| III-5. Facteurs de risques communs .....                             | 51 |
| IV. Les fiches rédigées : prescripteur/médecin référent/patient..... | 53 |

## PARTIE D. ETUDE AUPRES DES PATIENTS D'OFFICINE .....

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| I. Présentation et justificatif de l'étude..... | 54 |
| II. Objectifs de l'étude.....                   | 54 |
| III. Méthode de l'étude.....                    | 55 |
| III-1. Elaboration du questionnaire .....       | 55 |

|                                                                                          |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| III-2. Obtention des réponses .....                                                      | 56      |
| III-3. Exploitation des questionnaires .....                                             | 57      |
| IV. Résultats obtenus.....                                                               | 57      |
| IV-1. Introduction.....                                                                  | 57      |
| IV-2. Caractéristiques des sujets et données épidémiologiques.....                       | 57      |
| IV-3. Modalités du traitement par méthotrexate .....                                     | 58      |
| IV-3-1. Les spécialités prescrites .....                                                 | 58      |
| IV-3-2. L'ancienneté du traitement.....                                                  | 59      |
| IV-3-3. Les indications.....                                                             | 60      |
| IV-3-4. Les prescripteurs.....                                                           | 61      |
| IV-3-5. Les posologies .....                                                             | 63      |
| IV-3-6. La répartition des prises .....                                                  | 63      |
| IV-4. Le suivi biologique .....                                                          | 67      |
| IV-5. Les effets indésirables et les modifications du traitement .....                   | 68      |
| IV-5-1. Les différents effets indésirables .....                                         | 68      |
| IV-5-2. Les modifications du traitement et leurs raisons .....                           | 69      |
| IV-6. Sensibilisation du patient sur son traitement .....                                | 70      |
| IV-6-1. Ressenti vis-à-vis de la posologie .....                                         | 70      |
| IV-6-2. Observance du traitement.....                                                    | 71      |
| IV-6-3. Les antalgiques cités par les patients et l'automédication.....                  | 72      |
| IV-6-4. Information reçue par le patient sur son traitement.....                         | 74      |
| IV-7. Modalités de prescription de l'acide folique .....                                 | 77      |
| IV-7-1. Patients recevant une supplémentation en folates .....                           | 77      |
| IV-7-2. Les spécialités.....                                                             | 78      |
| IV-7-3. La posologie .....                                                               | 78      |
| IV-7-4. La répartition des prises .....                                                  | 79      |
| IV-8. La partie pharmacien .....                                                         | 81      |
| IV-8-1. Les prescriptions d'acide folique .....                                          | 81      |
| IV-8-2. Les coprescriptions.....                                                         | 82      |
| V. Biais.....                                                                            | 87      |
| VI. Analyse des résultats .....                                                          | 89      |
| VII. Discussion sur le bon usage du méthotrexate : propositions de mesures préventives.. | 99      |
| <br>CONCLUSION .....                                                                     | <br>104 |
| <br>BIBLIOGRAPHIE .....                                                                  | <br>106 |
| <br>ANNEXES .....                                                                        | <br>111 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Structure chimique de l'acide folique et du méthotrexate.....                                                                                                               | 10 |
| Figure 2 : Cycle de l'acide folique (Source : <a href="http://cancer.idv.tw/02-old/MTX.htm">http://cancer.idv.tw/02-old/MTX.htm</a> ) .....                                            | 12 |
| Figure 3 : Répartition des spécialités prescrites à base de méthotrexate.....                                                                                                          | 57 |
| Figure 4 : Répartition des spécialités délivrées au comptoir à base de méthotrexate.....                                                                                               | 58 |
| Figure 5 : Répartition des patients sous méthotrexate en fonction des pathologies traitées.....                                                                                        | 60 |
| Figure 6 : Caractéristique des prescripteurs du traitement par méthotrexate.....                                                                                                       | 61 |
| Figure 7 : Caractéristique des spécialités des médecins prescripteurs du traitement par méthotrexate.....                                                                              | 61 |
| Figure 8 : Répartition des posologies moyennes de méthotrexate par semaine et par patient en fonction de la voie d'administration.....                                                 | 62 |
| Figure 9 : Répartition de l'étalement des prises de méthotrexate sur la semaine pour l'ensemble des patients.....                                                                      | 63 |
| Figure 10 : Répartition du fractionnement de la prise de méthotrexate dans la journée parmi les patients qui prennent leur traitement uniquement sur un seul jour dans la semaine..... | 63 |
| Figure 11 : Répartition du fractionnement de la prise de méthotrexate pour l'ensemble des patients interrogés.....                                                                     | 64 |
| Figure 12 : Répartition de l'intervalle de temps entre chaque prise de méthotrexate dans la semaine pour l'ensemble des patients interrogés.....                                       | 65 |
| Figure 13 : Répartition du jour de prise du méthotrexate parmi les patients qui prennent leur traitement uniquement sur un seul jour dans la semaine.....                              | 65 |

|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 14 : Répartition de la fréquence de réalisation du bilan sanguin.....                                                                                                                           | 66 |
| Figure 15 : Répartition des différents types d'effets secondaires cités.....                                                                                                                           | 68 |
| Figure 16 : Répartition des raisons pour les modifications de prescription au cours du traitement par méthotrexate.....                                                                                | 69 |
| Figure 17 : Répartition des patients en fonction de leur ressenti vis-à-vis des modalités d'administration de leur traitement.....                                                                     | 70 |
| Figure 18 : Répartition des médicaments « anti-douleur » cités par les patients.....                                                                                                                   | 71 |
| Figure 19 : Répartition des différents AINS cités par les patients qui les prennent comme « anti-douleur ».....                                                                                        | 72 |
| Figure 20 : Répartition des médicaments déclarés être pris sans ordonnance par les patients.....                                                                                                       | 73 |
| Figure 21 : Répartition des caractéristiques des médecins cités par les patients qui estiment avoir été bien informés sur leur traitement lors de la mise en place de celui-ci.....                    | 74 |
| Figure 22 : Répartition des médecins informateurs cités par les patients qui estiment avoir été bien informés lors de la mise en place de leur traitement.....                                         | 74 |
| Figure 23 : Répartition des différentes formes d'informations reçues par les patients qui estiment avoir été bien informés lors de la mise en place de leur traitement.....                            | 75 |
| Figure 24 : Répartition des différentes formes de support d'information souhaitées par les patients qui estiment avoir été mal informés lors de la mise en place de leur traitement.....               | 75 |
| Figure 25 : Répartition des différentes formes de support d'information souhaitées par les patients qui estiment tout de même avoir été bien informés lors de la mise en place de leur traitement..... | 76 |
| Figure 26 : Répartition des différentes formes de support d'information souhaitées par l'ensemble des patients ayant répondu à cette question.....                                                     | 76 |

|                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 27 : Répartition des spécialités délivrées au comptoir à base de folate.....                                                                                                                      | 77 |
| Figure 28 : Répartition de l'étalement des prises d'acide folique dans la semaine pour l'ensemble des patients.....                                                                                      | 79 |
| Figure 29 : Répartition du jour de prise de l'acide folique, par rapport au traitement par méthotrexate, parmi les patients qui prennent leur supplémentation sur une seule journée dans la semaine..... | 79 |
| Figure 30 : Répartition des durées de prise de traitement d'acide folique parmi les patients supplémentés.....                                                                                           | 80 |
| Figure 31 : Répartition des patients en fonction du délai d'instauration de la supplémentation en acide folique par rapport à la mise en place du traitement par méthotrexate.....                       | 81 |
| Figure 32 : Répartition des différents anti-inflammatoires pris régulièrement par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique.....                                        | 82 |
| Figure 33 : Répartition des anti-inflammatoires pris en association par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique.....                                                  | 83 |
| Figure 34 : Répartition des prises de salicylés par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique.....                                                                      | 84 |
| Figure 35 : Répartition des prises d'AINS par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique.....                                                                            | 84 |
| Figure 36 : Répartition des prises de corticoïdes per os par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique.....                                                             | 84 |
| Figure 37 : Répartition des différents antibiotiques pris par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique.....                                                            | 85 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I : Répartition des patients en fonction de l'âge.....                                                                                                   | 57 |
| Tableau II : Répartition des spécialités délivrées en fonction de la voie d'administration.....                                                                  | 58 |
| Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'indication du traitement par méthotrexate.....                                                           | 59 |
| Tableau IV : Répartition du fractionnement de la prise de méthotrexate parmi les 7 patients qui étalent leur traitement sur plusieurs jours dans la semaine..... | 64 |
| Tableau V : Répartition du nombre de patients ayant présenté des effets indésirables au cours de leur traitement par méthotrexate.....                           | 67 |
| Tableau VI : Répartition du nombre de patients ayant eu des modifications de prescription au cours de leur traitement par méthotrexate.....                      | 68 |
| Tableau VII : Répartition des réactions face à un oubli de prise de traitement.....                                                                              | 71 |
| Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des prises de salicylés en même temps que leur traitement par méthotrexate.....                              | 82 |
| Tableau IX : Répartition des patients en fonction des prises d'AINS en même temps que leur traitement par méthotrexate.....                                      | 82 |
| Tableau X : Répartition des patients en fonction des prises de corticoïdes per os en même temps que leur traitement par méthotrexate.....                        | 83 |
| Tableau XI : Répartition des patients en fonction des prises de phénytoïne en même temps que leur traitement par méthotrexate.....                               | 83 |



## **LISTE DES ANNEXES**

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| Annexe n°1 : Questionnaire sur le méthotrexate.....         | 110 |
| Annexe n°2 : Fiche d'information destinée aux patients..... | 113 |
| Annexe n°3 : Notice explicative pour le questionnaire.....  | 114 |
| Annexe n°4 : Lettre aux pharmaciens maître de stage.....    | 115 |

## INTRODUCTION

Le méthotrexate (MTX), analogue de l'acide folique, donné à fortes doses, est le premier médicament ayant permis l'obtention de rémissions de leucémies et ayant été efficace dans le traitement du choriocarcinome. A faible dose, le MTX est également un traitement de référence, ancien, qui a démontré toute son efficacité comme traitement de fond chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR), de psoriasis sévère, mais également dans l'arthropathie idiopathique juvénile, toutes sont des maladies chroniques graves et invalidantes.

Bien que d'une grande utilité et d'un coût modique, le MTX présente de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment liés à la pharmacocinétique de la molécule. Ce traitement peut se révéler dangereux par méconnaissance, voire banalisation de certaines précautions d'emploi. Les effets indésirables du MTX, parfois graves, voire mortels (effets rénaux, digestifs, hépatiques, cutanéomuqueux, pulmonaires ou hématopoïétiques) apparaissent dès les faibles posologies et augmentent en fonction de la dose, d'une insuffisance rénale, de certaines associations médicamenteuses ou en fonction de la présence d'un certain nombre de facteurs de risques. Ces troubles peuvent survenir également à la suite d'une erreur de prise (journalière au lieu d'hebdomadaire), d'une carence en acide folique ou bien d'une surveillance inadaptée.

Ces effets inhérents aux propriétés du MTX surviennent malheureusement encore à l'heure actuelle, parfois à la suite d'erreurs dans la mise en route du traitement, mais aussi lors de toutes les étapes de la prise en charge du patient. Afin de limiter ce type d'erreur et l'apparition d'effets indésirables, chaque professionnel de santé doit se sentir concerné par les règles de vigilance au cours de ce traitement.

Suite à des cas nantais de pancytopenie sous MTX à faible dose, une revue des cas de la Base Nationale de pharmacovigilance a été effectuée concernant cet effet. La réalisation d'un état des lieux a semblé nécessaire afin d'améliorer le bon usage de ce médicament. Cet état des lieux a été mené sous la forme d'un questionnaire distribué auprès de pharmaciens d'officine. L'analyse des réponses nous a permis d'émettre des propositions et recommandations préventives pour le bon usage du méthotrexate.

## PARTIE A. GENERALITES SUR LE METHOTREXATE

### I. La molécule

#### I-1. La structure

Voici la structure chimique de l'acide folique (vitamine B9) ainsi que celle du méthotrexate :

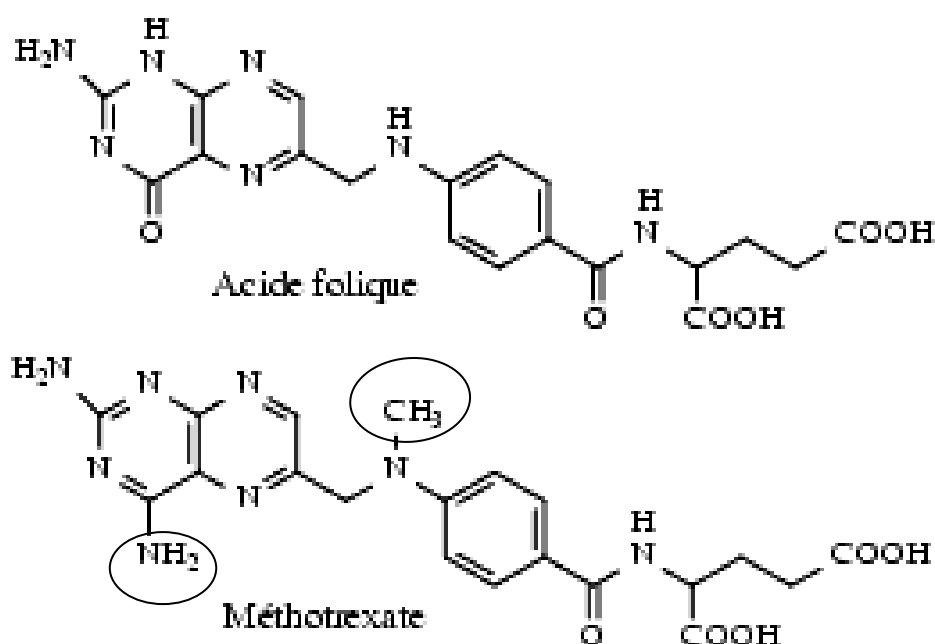


Figure 1 : Structure chimique de l'acide folique et du méthotrexate

#### I-2. Les spécialités

Il existe un certain nombre de spécialités contenant du méthotrexate commercialisées actuellement. Il faut faire attention aux dosages, à la forme galénique ainsi qu'au nombre d'unités contenues dans chacune de ces spécialités. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux spécialités prescrites pour des indications hors cancérologie, c'est-à-dire des faibles dosages en méthotrexate, soit 30 mg au maximum en prise hebdomadaire.

NOVATREX® : comprimés dosés à 2,5 mg de MTX. Boîte de 12 comprimés à 4,05 euros [45].

METHOTREXATE BELLON® : comprimés dosés à 2,5 mg de MTX. Boîte de 20 comprimés à 5,37 euros.

METHOTREXATE BELLON® : solution injectable en boîte unitaire. Il existe des ampoules dosées à 5 mg/2 ml (ampoule de 2 ml) et d'autres à 25 mg/ml (ampoule de 1 ml). Les prix de ces boîtes unitaires sont respectivement de 2,25 euros et 5,99 euros.

LEDERTREXATE® : solution injectable en boîte unitaire. Il existe des ampoules dosées à 5 mg/2 ml (ampoule de 2 ml) et d'autres à 25 mg/ml (ampoule de 1 ml). Les prix de ces boîtes unitaires sont respectivement de 2,19 euros et 3,53 euros.

METOJECT® : solution injectable dosée à 10 mg/ml en boîte unitaire. Il existe des seringues préremplies de 0,75 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml et 2,5 ml soit des dosages en MTX respectivement de 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et enfin 25 mg. Les prix de ces boîtes unitaires sont respectivement de 17,90 euros, 19,12 euros, 21,93 euros, 24,36 euros et enfin de 28,32 euros. Cette spécialité est récente, en effet, elle a obtenue son autorisation de mise sur le marché (AMM) en janvier 2006.

## II. Pharmacodynamie

Le MTX appartient au groupe des antifolates et agit comme un antimétabolite. En effet, le MTX est un analogue de l'acide folique qui inhibe de manière compétitive mais non spécifique la dihydrofolate réductase (DHFR) intracellulaire. Il forme ainsi un complexe ternaire inactif avec la DHFR et le NADPH (forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate). Ses métabolites inhibent également d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme des folates, comme la 5,10-méthylentétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui convertit le 5,10-méthylentétrahydrofolate en 5,10-méthyltréhydrofolate [36].

Cette enzyme, la DHFR, présente dans les cellules bactériennes, cancéreuses et normales humaines est responsable de la réduction de l'acide folique (FH<sub>2</sub>) (précurseur inactif) en acide tétrahydrofolique (FH<sub>4</sub>) puis en acide folinique (N<sup>5</sup>-formyl FH<sub>4</sub>),

biologiquement actif. Ce dernier est impliqué dans la synthèse des bases puriques (adénine, guanine) et d'une base pyrimidique (la thymidine). En inhibant la DHFR, le MTX perturbe de ce fait la synthèse de ces bases et par conséquent interfère avec la synthèse de certains acides aminés (sérine et méthionine), de l'ADN (acide désoxyribonucléique), de l'ARN (acide ribonucléique) et des protéines. Il est à noter que l'affinité de la DHFR pour le MTX est supérieure à son affinité pour l'acide folique.

Le MTX est également un inhibiteur direct et spécifique de la thymidylate-synthétase, ce qui interfère là encore avec la synthèse d'ADN.

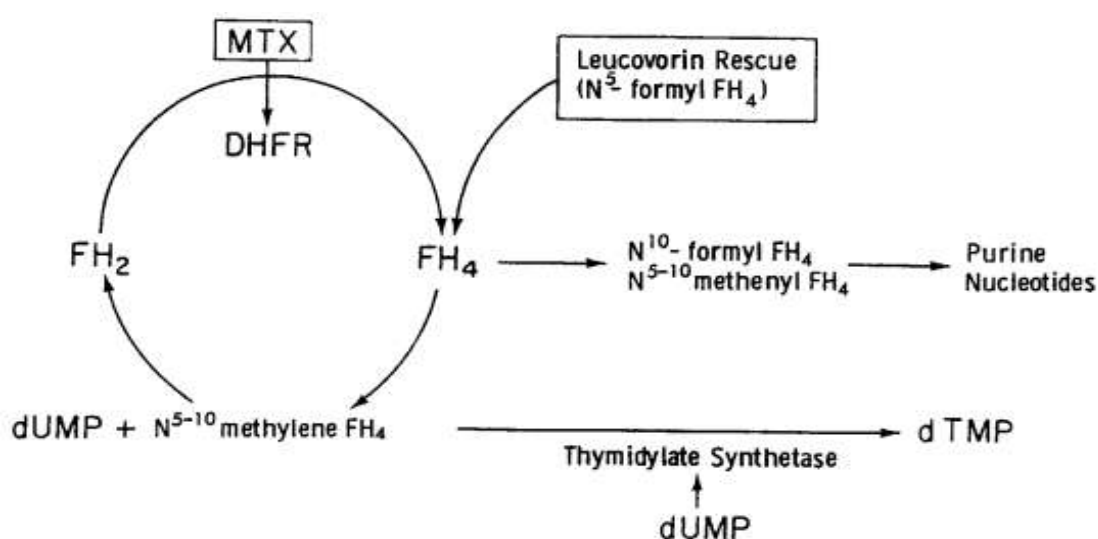


Figure 2 : Cycle de l'acide folique

Source : <http://cancer.idv.tw/02-old/MTX.htm>

En plus de son effet inhibiteur de la DHFR, le MTX inhibe également l'aminophosphoryl-tranférance qui transforme le phosphoribosyl pyrophosphate en 5-phosphoribosylamine, conduisant à la synthèse d'IMP (Inositate).

Le MTX n'a pas une grande sélectivité d'action mais ses effets antiprolifératifs, via l'inhibition de la synthèse d'ADN, agissent préférentiellement sur les cellules et tissus en renouvellement rapide, expliquant son efficacité et son intérêt dans certains cancers mais également dans le psoriasis.

Le MTX, en provoquant également une augmentation des concentrations extracellulaires d'adénosine consécutive à l'activation d'ecto-5-nucléotidase, présente

également une activité anti-inflammatoire [39], expliquant son utilisation dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), la polyarthrite juvénile chronique (et hors AMM dans la sclérose en plaque, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) ainsi que dans le psoriasis. On émet également l'hypothèse que l'action anti-inflammatoire et immunomodulatrice du MTX s'expliquerait par l'inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles par l'intermédiaire de l'inhibition de la production d'IL-8 essentiellement (*via* la diminution de l'activation des macrophages) ; par des effets cytotoxiques prédominants sur les lymphocytes et par une diminution de la densité intra-épidermique des cellules de Langerhans [41] [31].

### III. Indications et posologies

La cancérologie, la dermatologie et la rhumatologie sont les principales indications du méthotrexate et elles sont reconnues de longue date.

#### III-1. Indications en cancérologie

On utilise le MTX en cancérologie à des doses fortes (posologies variant de 15 à 50 mg/m<sup>2</sup>/jour par cure, voire 12 000 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours suivant les protocoles), avec des précautions d'utilisation : administration systématique d'acide folinique, hyperhydratation, alcalinisation des urines et étude pharmacocinétique. Il peut s'agir d'une mono ou d'une polychimiothérapie [41].

Voici les principales indications dans l'AMM en cancérologie du MTX [41] [42]:

- leucémies aiguës lymphocytaires +++
- choriocarcinome
- ostéosarcome
- adénocarcinome mammaire
- adénocarcinome ovarien
- certaines tumeurs malignes cérébrales
- carcinomes des voies aérodigestives supérieures
- carcinome pulmonaire à petites cellules
- lymphomes malins non hodgkiniens
- lymphomes cutanés T

### III-2. Indications hors cancérologie

Le MTX prescrit à faibles doses, c'est-à-dire 100 à 1 000 fois plus faibles que celles utilisées en cancérologie, est un bon traitement des pathologies rhumatismales et inflammatoires [8]. Son efficacité dans les indications suivantes est indiscutable [42] [45]:

- formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) est jugée insatisfaisante.
- formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.
- psoriasis de l'adulte :
  - rhumatisme psoriasique
  - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes)
  - érythrodermie psoriasique
  - psoriasis pustuleux généralisé

#### III-2-1. Arthrite juvénile idiopathique

La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m<sup>2</sup>/semaine. Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup>/semaine en dose d'entretien si l'efficacité est insuffisante [45].

#### Population cible :

Il y aurait environ 3 000 enfants en France souffrant d'arthropathie idiopathique juvénile. Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond type méthotrexate. La population cible du MTX est donc environ de 1 000 patients. Selon les experts, la proportion de patients traités par MTX susceptibles de relever d'un traitement par MTX sous forme injectable (Métoject®) serait d'environ 20%, soit 200 patients [46].

#### III-2-2. Polyarthrite rhumatoïde

La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par semaine en dose d'entretien. L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/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<sup>ème</sup> mois de traitement, sans dépasser 25 mg/semaine [45]. Une fois le résultat thérapeutique souhaité

obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

#### Population cible :

La prévalence de la PR en France est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients. Selon les experts, 45% à 60% de ces patients sont traités par MTX, soit 58 000 à 156 000 patients. En effet, le MTX est un traitement de référence, bien connu et très largement prescrit dans la PR. Par ailleurs, toujours selon les experts, environ 20% des patients ayant une PR traités par MTX sont susceptibles de relever d'un traitement par MTX sous forme injectable. La population cible d'un traitement par Métoject® serait donc comprise entre 12 000 et 32 000 patients [46].

### III-2-3. Psoriasis et rhumatisme psoriasique

La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg par semaine en dose d'entretien. L'institution du traitement doit là encore être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/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<sup>ème</sup> mois de traitement, sans dépasser 30 mg/semaine [45].

Seules certaines formes de psoriasis ont une AMM chez l'adulte. Par extension, le méthotrexate est utilisé dans certaines formes apparentées de psoriasis, considérées comme sévères. Il peut être utilisé sur une courte période, pour passer un cap, dans des formes particulièrement invalidantes de psoriasis (comme une atteinte des mains à l'origine d'un handicap fonctionnel important par exemple) chez un sujet jeune. Le méthotrexate est prescrit depuis longtemps dans cette indication et son efficacité est indiscutable : 60% de rémissions complètes et 80% de rémissions de plus de 50%. Ces résultats ont été acquis en deux mois. Il n'y a pas de bénéfice supplémentaire pour la même dose au delà de ce délai. Le traitement d'entretien doit être maintenu à la plus petite dose efficace possible. Il n'y a pas d'épuisement de l'efficacité thérapeutique. L'utilisation est limitée par les effets secondaires. En cas d'interruption thérapeutique, il n'y a pas de rebond du psoriasis [41].

#### Population cible :

La fréquence du psoriasis serait d'environ 1,5% en France, soit 675 000 adultes [28]. Le nombre de patients justifiables du MTX est probablement limité et difficilement quantifiable en l'absence de données épidémiologiques précises.



D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologique de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19% avec un intervalle de confiance de 95%, soit une estimation comprise entre 38 000 et 158 000 personnes. L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes actives conduit à faire l'hypothèse suivante selon les experts : 50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique présentent une forme active nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond. Sur ces bases, 44 000 à 53 000 patients atteints de rhumatismes psoriasiques de forme active seraient susceptibles de tirer un bénéfice du MTX. Selon ces mêmes experts, la proportion de patients traités par le MTX susceptibles de relever d'un traitement par MTX sous forme injectable serait d'environ 20%. Par conséquent, la population cible du Métoject® serait comprise entre 8 800 et 10 600 patients [46].

### III-3. Utilisations hors AMM

Le méthotrexate est utilisé hors AMM dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, jouant le plus souvent un rôle d'épargne de la corticothérapie générale ; les doses hebdomadaires sont souvent supérieures à celles utilisées dans le psoriasis (20 à 30 mg) et son emploi reste souvent empirique. Son rapport efficacité/effets secondaires élevé détermine souvent son choix par rapport aux autres immunosuppresseurs [41].

Voici une liste non exhaustive des pathologies traitées par MTX, dans des indications hors AMM :

- maladies digestives inflammatoires : maladie de Crohn
- sclérose en plaque
- dermatoses bulleuses auto-immunes : pemphigus, pemphigoïde bulleuse
- certains lupus systémiques, sclérodermie
- dermatomyosite
- pityriasis lichénoïde
- sarcoïdose
- dyshidroses sévères chroniques résistantes
- grossesse extra-utérine

### III-4. Posologies et modalités de prise : recommandations

Le méthotrexate est un traitement qui se prend de façon hebdomadaire. L'AMM préconise une prise unique dans la semaine, aussi bien pour la forme orale que parentérale. Le jour de prise du traitement dans la semaine doit être clairement défini et fixé en accord avec le patient.

Cependant, il existe un autre schéma thérapeutique possible. La prise orale peut être fractionnée en 3 prises, le tiers de la dose étant donné 3 fois à 12 heures d'intervalle. Ce schéma est préconisé dans le traitement du psoriasis car il correspond mieux à la cinétique des cellules psoriasiques [6].

En cas d'oubli de prise du traitement, toutes les recommandations s'accordent à dire qu'il ne faut pas prendre double dose pour compenser celle oubliée. En revanche, pour le reste de la conduite à tenir, les opinions divergent. Il paraît néanmoins prudent de ne pas faire de « rattrapage » de la prise un autre jour de la semaine car cela augmente considérablement le risque de confusion ou d'erreur de prise et donc de surdosage. Il vaut mieux sauter la prise et reprendre son traitement de façon habituelle la semaine suivante [27] [6]. Le saut d'une prise de méthotrexate n'influence en rien sur son activité thérapeutique.

## IV- Pharmacocinétique

La pharmacologie du MTX est très différente selon les individus et suivant les doses administrées. Rappelons que, en cancérologie, des doses fortes voire très fortes sont utilisées (50 mg/kg à 15 g/m<sup>2</sup> et par cure). En thérapeutique non cancérologique, les doses sont environ 1 000 fois plus faibles : elles sont en général de 7,5 à 25 mg/semaine (c'est-à-dire 0,2 à 0,4 mg/kg/semaine), rarement 30 mg et très exceptionnellement de 50 mg.

La pharmacocinétique du MTX est âge-dépendante, avec une distribution et une élimination plus importante chez les sujets jeunes. La diminution physiologique de la clairance de la créatinine et des fonctions hépatiques retarde l'élimination du MTX et augmente ainsi sa toxicité.

## IV-1. Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le produit est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint entre 45 minutes et 2 heures. Ce pic est variable d'un individu à l'autre. Pour les faibles doses (0,1 mg/kg), l'absorption est presque complète, mais elle est plus faible pour des doses plus importantes de MTX. En effet, pour des doses supérieures à 20 mg/m<sup>2</sup>, l'absorption est saturable [42]. 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 idiopathique juvénile [45].

La biodisponibilité du MTX per os est d'environ 87% (par rapport à la voie intraveineuse). Après administration par voie intramusculaire, la biodisponibilité est d'environ 80% [41].

A noter que le repas (surtout s'il est pris avec du lait) réduit l'intensité de la résorption du MTX [10].

## IV-2. Distribution

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du MTX dans le sang et les tissus est très rapide. Le MTX diffuse et s'accumule dans les érythrocytes. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de l'ordre de 2 heures. Chez les enfants, elle est très variable (de 0,7 à 5,8 heures) et semble augmenter avec les posologies [45].

Dans le sérum, 50 à 70% du médicament sont liés de manière réversible aux protéines plasmatiques (essentiellement à l'albumine) [42]. Cette fixation aux protéines plasmatiques implique une variation importante de la fraction libre du MTX (et donc de sa concentration plasmatique) lors de l'administration concomitante de médicaments ayant eux aussi une forte affinité avec les protéines plasmatiques.

Le MTX pénètre dans les cellules par transport transmembranaire actif (mécanisme prédominant lors de l'administration des faibles doses). Cependant, lorsqu'il est présent à forte concentration, une diffusion passive est possible. Les analogues structuraux du MTX, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur : l'acide 5-formyltétrahydrofolique, ou bien l'acide folinique sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus actif de pénétration [45]. C'est pourquoi l'acide folique est donc prescrit en parallèle du traitement par MTX afin d'inhiber les effets toxiques de cette molécule sur les muqueuses, au niveau du tractus gastro-intestinal et sur la moelle osseuse. Cette supplémentation est systématique en cancérologie et recommandée par certains dans les autres

indications. (Cet aspect de la toxicité et de la supplémentation en acide folique sera développé plus tard dans le plan).

L'efflux du MTX hors des cellules est lui effectué par un transporteur de la famille des *multidrug resistance protein* (MRP), avec notamment l'isoforme MRP5 qui contribue à cet efflux, et qui serait en grande partie responsable de la résistance au MTX [38].

A noter qu'aux hautes et moyennes doses, le MTX traverse la barrière hématoencéphalique. Il n'y a, en revanche, pas de diffusion dans le système nerveux central aux faibles posologies [41].

### IV-3. Métabolisation

Au niveau intra-cellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le métabolisme représente 10 à 40% de la dose administrée [42]. Le MTX, comme l'acide folique, fixe un ou plusieurs résidus glutamate sous l'influence d'une enzyme : la folyl-polyglutamate synthétase. Le MTX polyglutamylé se lie de la même façon à la DHFR que le MTX originel, mais la liaison du produit polyglutamylé serait plus stable que celle du MTX, renforçant encore son action thérapeutique [39]. Les polyglutamates du MTX (métabolites actifs) sont sélectivement retenus et persistent plus longtemps à l'intérieur des cellules. Ils peuvent ainsi s'accumuler dans les hépatocytes notamment. La fraction du MTX ayant diffusé dans les tissus persiste sous forme de polyglutamates plusieurs semaines dans le rein et plusieurs mois dans le foie, même après la disparition du MTX plasmatique [41]. Ces métabolites ont des effets inhibiteurs importants sur les cellules impliquées dans le métabolisme de l'acide folique, faisant d'eux des déterminants de la durée d'action du MTX.

Lors de l'utilisation du MTX à haute dose, il a été mis en évidence un métabolite circulant du MTX, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de faibles doses de MTX (de l'ordre de 20 à 50 mg/m<sup>2</sup>). Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique, cependant il joue un rôle là encore dans l'accumulation intracellulaire de MTX [45]. Ce métabolite n'a en revanche pas été retrouvé aux faibles doses administrées.

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

Il semble également exister un cycle entéro-hépatique qui prolonge la demi-vie d'élimination du produit, qui est 10 à 27 heures, et également son stockage cellulaire [41].

#### IV-4. Elimination

L'élimination du MTX se fait principalement par voie rénale, elle est de l'ordre de 50 à 90%. Elle est essentiellement urinaire par filtration glomérulaire et à un moindre degré par sécrétion tubulaire [42]. Il existe une bonne corrélation entre la clairance rénale de la créatinine et la clairance du MTX. En moyenne, 50 à 85% de la dose ingérée de MTX sont excrétées sous forme inchangée. L'élimination dans la bile et dans les fèces est de 10% environ [41].

Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 et 88% du MTX sont éliminés dans les urines en 24 heures, avec 60 à 80% sous forme inchangée et 1 à 10% sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. 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 est moins importante sur 24 heures [45].

Pour permettre une bonne élimination du MTX, il est indispensable de boire de façon abondante et aussi d'alcaliniser les urines. En effet, l'élimination rénale est à 70% favorisée par un pH alcalin (supérieur ou égal à 7,5) des urines [10]. Cette alcalinisation permet d'éviter une précipitation intra-tubulaire de MTX qui est lui-même un acide faible. Elle peut être obtenue par une prise orale de bicarbonate de sodium à une dose de 200 mg/kg (fractionnée en 4 prises par jour).

#### IV-5. Biodisponibilité

Des études de pharmacocinétique indiquent que la biodisponibilité relative de la voie orale par rapport à la voie intramusculaire (IM) est bonne pour les faibles doses, mais diminue pour des doses plus élevées de MTX.

A une dose de 7,5 mg, la biodisponibilité absolue de la voie orale est proche de 1. Pour un groupe de patients traités entre 10 et 17,5 mg de MTX, la biodisponibilité relative moyenne de la forme orale par rapport à la forme IM est de 0,85. Cette biodisponibilité relative moyenne diminue davantage pour des doses supérieures à 20 mg, avec une valeur de 0,64 [16].

Ces études ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les biodisponibilités des voies intramusculaire et sous-cutanée (SC).

## V. Contre-indications

La prise de méthotrexate est contre-indiquée dans les cas suivants (en raison du risque majeur de toxicité):

- allergie connue au méthotrexate ou à l'un des constituants
- insuffisance rénale sévère
- atteinte hépatique sévère ou insuffisance hépatocellulaire
- alcoolisme chronique sévère [48]
- insuffisance respiratoire chronique
- infection aiguë ou chronique (VIH : virus de l'immunodéficience humaine, cancer)
- atteinte hématologique : anémie, leucopénie, thrombopénie ou hémopathie
- grossesse, allaitement, ou chez les hommes et femmes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable pendant le traitement [47]

## **PARTIE B. EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE DU METHOTREXATE A FAIBLE DOSE : FACTEURS DE RISQUES ET PREVENTION**

### **I. Effets indésirables et toxicité du méthotrexate**

#### **I-1. Généralités**

Le MTX cible les cellules cancéreuses, les cellules à multiplication rapide de la peau (notamment les cellules épidermiques impliquées dans les lésions de psoriasis) et les cellules à action pro-inflammatoire, ce qui lui confère son activité thérapeutique. Cependant, il cible également les cellules du tractus gastro-intestinal, les hépatocytes et les cellules de la moelle osseuse. De plus, l'effet antifolique du MTX a toujours été évoqué comme étant le principal mécanisme de toxicité de manière générale et hématologique en particulier.

Nous avons aussi vu que l'accumulation intracellulaire du MTX est importante, notamment au niveau des hépatocytes et des érythrocytes. Ces dernières propriétés sont responsables des effets indésirables de cette molécule. La toxicité hépatique cumulative au long cours et la toxicité hématologique possible sont donc les principaux effets indésirables du MTX, limitant ainsi son utilisation.

Des études effectuées chez plusieurs espèces animales, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène de cette molécule. Il est donc impératif de vérifier l'absence de grossesse chez la femme avant toute mise en place de traitement. Une contraception fiable et efficace doit alors être instaurée (ou maintenue) et devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez la femme et 5 mois après chez l'homme. De plus, en raison du risque de passage du MTX dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué [45].

#### **I-2. Les effets indésirables**

Les effets indésirables du méthotrexate sont une conséquence directe du mode d'action de cette molécule. L'incidence et la sévérité de ces effets indésirables sont généralement liées à la dose et à la fréquence d'administration. Cependant, ils peuvent survenir à toutes les posologies et à n'importe quel moment dans le traitement. C'est pourquoi une surveillance étroite de tous les patients est indispensable au cours du traitement.

Les effets indésirables imposent parfois l'arrêt du traitement. Sur ce thème, 5 études en double aveugle contre placebo ont été menées [35]. Les principaux effets indésirables en cause étaient des anomalies de la biologie hépatique (11%), des troubles gastriques (4%), des anomalies de la numération-formule sanguine NFS (4%) et des rashes cutanés (3%).

Une autre étude réalisée sur 94 patients traités par de faibles doses de MTX confirme la fréquence de ces effets indésirables. Les auteurs de cette étude retrouvèrent comme effets indésirables les plus fréquents des leucopénies, thrombocytopénies, des troubles gastro-intestinaux comme des nausées, vomissements, des douleurs épigastriques et des effets cutanés [14].

La plupart de ces effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté [49]. Mais certains autres peuvent se révéler mortels s'ils ne sont pas pris en charge en temps voulu (pancytopénies notamment).

Voici les principaux effets indésirables et toxicités du méthotrexate à faible dose :

Allergie : comme avec tout traitement, il existe un risque de réactions allergiques mais elles restent exceptionnelles. Elles peuvent se manifester sous forme d'urticaire, œdème de Quincke, voire de choc anaphylactique ou toxémies généralisées.

En raison de la présence de lactose dans les excipients, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en lactase.

Toxicité digestive : cette toxicité est un phénomène très fréquent, mais qui se résume en général à des nausées (33% des patients), douleurs abdominales (20%) ou anorexie (surtout en début de traitement). Ces effets peuvent être atténués par une prise du MTX au cours du repas et par la supplémentation en folates. Les vomissements, diarrhées (5 à 10%) ou constipation sont plus rares. Des gingivites, stomatites et glossites ont également été signalées.

Toxicité cutanéomuqueuse : elle se manifeste le plus souvent après administration de fortes doses de méthotrexate. Cependant, elle demeure assez fréquente chez les patients, même à faible dose. Le MTX pourrait participer à l'entretien d'ulcérations du tractus digestif et entraîner des entérites, érosions de muqueuses et des aphtes. L'alopécie est un effet



indésirable fréquemment décrit. Des éruptions cutanées, rashes, érythèmes ou photosensibilisation sont plus rares.

L'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses (érythrodermie généralisée, ulcération cutanée ou muqueuse majeure), mettant alors en jeu le pronostic vital [45].

Toxicité hépatique : il s'agit en fait d'une hépatotoxicité cumulative et elle est le plus souvent liée à la dose. Elle se traduit initialement par une augmentation du taux des enzymes hépatiques. Une augmentation ponctuelle des transaminases supérieure à 2 fois la limite de la normale est fréquente et justifie une adaptation posologique [49].

Des cas d'atteinte hépatique plus graves sont également décrits. Ils touchent plus particulièrement les patients traités pour un psoriasis. En effet, le MTX peut induire une fibrose chez 10 à 20% de ces patients et une cirrhose chez 6 à 10% [6]. Une décision sur la poursuite du traitement doit alors être prise, en s'aidant si nécessaire d'une ponction-biopsie du foie.

Il existe un certain nombre de facteurs prédisposant à la cirrhose, notamment la dose cumulée totale de MTX (> 1,5 g), la prise d'alcool, l'obésité, le diabète, l'âge avancé, la prise d'autres médicaments hépatotoxiques, l'insuffisance rénale ou des antécédents personnels d'hépatopathie.

Toxicité rénale : à faible dose, la toxicité rénale paraît exceptionnelle. Les néphropathies et l'insuffisance rénale demeurent potentielles mais très peu fréquentes.

Toxicité neurologique : dès les faibles doses, on peut observer des céphalées, des troubles cognitifs légers et transitoires (troubles de la mémoire, somnolence), troubles de l'humeur et impressions de vertiges ou étourdissements. De très rares neuropathies optiques ont été décrites. Une fatigue générale ou une asthénie importante peut perdurer à distance des prises de MTX.

Etats infectieux : en raison de ses propriétés immunodépressives, le MTX peut favoriser dans certains cas la survenue de complications infectieuses (par diminution de la résistance aux infections) incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Cette augmentation du risque infectieux est modérée et semble concerner surtout les voies aériennes supérieures et les poumons [3]. On peut également voir apparaître une hyperthermie au cours du traitement. Le MTX doit être utilisé

avec une très grande précaution en cas d'infection en cours et il est même contre-indiqué dans les syndromes d'immunodéficience acquise [49].

La survenue de lymphomes (présence du virus Epstein Barr) chez des patients recevant du MTX à faible dose a été déclarée dans de très rares cas. La plupart du temps, ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Des cas de disséminations après utilisation de vaccins vivants atténués ont également été rapportés.

Toxicité pulmonaire : une pathologie pulmonaire induite par le MTX, incluant des pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques peut survenir tout au long du traitement, et à toutes les posologies [45]. Elles sont peu fréquentes mais dangereuses. Il n'existe aucun facteur prédictif. La survenue de signes pulmonaires tels que toux sèche, dyspnée, et/ou fièvre peut être le signe d'une affection grave [49]. Des explorations appropriées sont alors indispensables pour classer cette pneumopathie et le traitement doit être interrompu. D'ailleurs, en cas de pneumopathie immunoallergique, le MTX ne pourra être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaires ont été rapportés [23].

Toxicité hématologique : elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Ces effets indésirables hématologiques peuvent survenir également à n'importe quel moment du traitement et ils dépendent de la dose [45]. Cette toxicité médullaire est l'un des effets indésirables les plus graves du MTX car potentiellement fatale.

L'anémie macrocytaire est assez fréquemment décrite au cours du traitement et est en partie due à une baisse du taux de folates intra-érythrocytaires. Cependant, il se peut que cette macrocytose ne se corrige qu'incomplètement par l'apport en folates. En effet, la prise de MTX induirait aussi une baisse des taux de vitamine B12 (cyanocobalamine) intra-érythrocytaires : une prescription conjointe d'acide folique et de vitamine B12 pourrait alors être plus appropriée pour la prévention de cette hématotoxicité [21].

La survenue de thrombopénie, leuconéutropénie, voire une pancytopénie, est plus rare mais peut être fatale. La plupart des pancytopénies recensées concernent des sujets carencés en folates. Des études menées dans les années 1980 et 1990 ont montré que la fréquence de ces cytopénies était assez constante : de l'ordre de 5%, dont 0,5 à 1% de pancytopénies. Il s'agissait d'études ouvertes [4] et d'études en double aveugle [35].

Le risque hématologique reste tout de même mineur avec cette thérapeutique, sauf en présence de facteurs majorant cette toxicité potentielle: carence en acide folique, insuffisance rénale ou hépatique, hypoalbuminémie, âge avancé, prise quotidienne de MTX ou associations médicamenteuses par exemple [6] [5]. Il est donc nécessaire d'assurer un suivi

rigoureux et de faire des bilans biologiques réguliers car tous les patients sous MTX sont potentiellement à risque.

### I-3. Surdosage et antidote

Au moindre signe de toxicité hématologique ou signe de surdosage, le patient doit être hospitalisé et un traitement correcteur mis en place le plus rapidement possible. Ce traitement correcteur consiste en une hyperhydratation alcaline et l'administration d'acide folinique par voie parentérale, antidote spécifique du méthotrexate [45].

L'affinité de la DHFR pour le méthotrexate est supérieure à son affinité pour l'acide folique. Cela explique que la toxicité aiguë du MTX ne soit pas contrôlée par l'administration d'acide folique mais par celle de l'acide folinique, qui au niveau intracellulaire, est capable de court-circuiter l'étape enzymatique bloquée par le MTX [figure 2]. La réserve de folates réduits peut ainsi être reconstituée ce qui relance la synthèse des purines et de la thymidylate [10]. A cet effet principal s'ajoute, notamment, celui d'entrer en compétition pour le passage transmembranaire de MTX.

Il existe des abaques qui, en fonction de la méthotrexatémie, donnent les posologies d'acide folinique à administrer (sous forme de folinate de calcium, présent dans le Lederfoline®). Dans tous les cas, le taux sérique de MTX doit être maintenu à une concentration inférieure à 0,1  $\mu\text{mol/l}$ .

## II. Facteurs de risques pharmacologiques

Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses avec le méthotrexate. Cette molécule, même utilisée à faible dose, reste un traitement dit « cytotoxique ». Un certain nombre d'interactions médicamenteuses sont communes à tous les cytotoxiques et peuvent survenir avec le MTX, mais avec un risque plus faible car les posologies sont bien inférieures.

Voici les principales interactions décrites dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) :

- associations contre-indiquées :

- phénytoïne (et fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.
- vaccin antiamarile (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

- association déconseillée :

- vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par une maladie sous-jacente. Utiliser alors un vaccin inactivé lorsqu'il existe.

- associations à prendre en compte ou avec précautions d'emploi :

- immunosuppresseurs (ciclosporine notamment) : on note une augmentation de la toxicité du MTX et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie par diminution réciproque des clairances de ces 2 médicaments. Il est donc nécessaire de faire des dosages des concentrations sanguines de ces 2 molécules et d'adapter la posologie si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
- les anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'activité des AVK (anti-vitamine K) [32], donc nécessité de faire encore plus fréquemment un contrôle de l'INR (International Normalized Ratio).

D'autres interactions médicamenteuses sont en revanche plus spécifiques au méthotrexate lui-même.

## II-1. Les associations contre-indiquées

- probénécide : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du MTX par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du MTX par le probénécide (entraînant ainsi une augmentation de la concentration systémique du MTX).

- triméthoprim (seul ou en association avec le sulfaméthoxazole) : augmentation de la toxicité hématologique du MTX par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques (augmentation de la fraction libre du MTX) et diminution de son excrétion rénale, ainsi que par inhibition additive de la dihydrofolate réductase (DHFR).
- aspirine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique du MTX, (déplacement du MTX de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés et majoration de la fraction libre circulante de MTX) pour des doses de MTX supérieures à 15 mg/semaine.
- phénylbutazone : contre-indication quelles que soient les doses de MTX et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales, car on observe une augmentation de la toxicité, notamment hématologique du MTX, par diminution de la clairance rénale du MTX par la phénylbutazone.

## II-2. Les associations déconseillées

- AINS par voie générale (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type II (COX2)) pour des doses de MTX supérieures à 15 mg/semaine. On note une augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du MTX par diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires. En effet, les AINS interagiraient avec les *multidrug resistance protein* (MRP), plus particulièrement avec le MRP2 et le MRP4, qui sont impliquées dans l'efflux rénal et hépatique et donc dans l'élimination du MTX [11]. Notons que des mutations peuvent également intervenir au niveau du gène codant pour cette protéine MRP2 (le gène ABCC2) notamment dans les syndromes de Dubin-Johnson. Dans ce syndrome en particulier, la mutation entraîne une perte de fonction de la MRP2 et donc une moindre élimination du MTX pouvant conduire là encore à une augmentation de la toxicité [17].

De plus, les AINS sont fortement liés aux protéines plasmatiques, et par compétition, déplacent le MTX de sa liaison à l'albumine. La fraction libre circulante est donc augmentée. La forme active de MTX se retrouve en plus grande concentration dans le sang et le patient est soumis à un risque majoré de toxicité.

A noter que pour le kétoprofène, il faut respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par cet AINS et la prise de MTX.

- pénicilline : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du MTX par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du MTX par les pénicillines.
- alcool : en raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool au cours du traitement.

### II-3. Les associations avec précautions d'emploi

- sulfamides antibactériens : interaction par déplacement de la liaison du MTX aux protéines plasmatiques (entraînant une augmentation de la fraction libre du MTX avec majoration du risque toxique). Il y a donc nécessité d'un dosage du MTX sanguin avec d'éventuelles adaptations posologiques.
- AINS par voie générale pour des posologies de MTX inférieures à 15 mg/semaine, avec un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme pendant les premières semaines d'association. Surveillance accrue si altération de la fonction rénale pour les raisons que nous avons citées plus haut. Il faut autant que faire se peut, prendre l'anti-inflammatoire (lorsque celui-ci est indispensable) à distance de la prise du MTX.

Il faut également noter que l'oméprazole pourrait potentiellement interférer avec l'élimination du MTX en bloquant l'élimination rénale des protons (*via* une pompe à protons), cette élimination étant couplée à celle du MTX [1].

La corticothérapie générale augmente les risques infectieux et digestifs, et l'existence d'une atteinte pulmonaire liée à une pathologie sous-jacente pourrait majorer le risque pulmonaire du MTX, mais ne nécessite pas forcément une contre-indication absolue.

### III. Facteurs de risques biologiques et états physiopathologiques

Certaines conditions physiologiques ou pathologiques peuvent entraîner une altération du métabolisme du méthotrexate, et à fortiori une augmentation de la fraction libre et donc sa toxicité. Parmi ces conditions, l'insuffisance rénale (IR) ou hépatique (IH), l'hypoalbuminémie, une carence en folate, une polymédication ou un âge avancé sont des facteurs de risque très importants à surveiller.

### III-1. La fonction rénale

Le MTX s'éliminant majoritairement par voie rénale sous forme active, l'altération de la fonction rénale notamment chez la personne âgée, entraîne une augmentation des taux plasmatiques de MTX, mais également, une augmentation du risque de survenue d'effet indésirable ou d'une toxicité de la molécule.

Deux études de pharmacocinétique ont en effet montré que la clairance du MTX était corrélée à la clairance de la créatinine [7]. Par rapport à un groupe de patients ayant une fonction rénale normale, la concentration sérique du MTX augmente de 30 à 60% pour les patients avec une clairance de la créatinine  $< 45$  ml/min (VN  $\approx 100$  ml/min). Une méta analyse a montré que l'existence d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $< 60$  ml/min) expose les patients sous MTX à une augmentation significative du risque d'effets secondaires graves, notamment hépatiques et pulmonaires [30].

### III-2. La fonction hépatique

Le MTX n'est pas éliminé par le foie, mais cet organe joue un rôle essentiel dans le cycle de cette molécule. En effet, l'accumulation intracellulaire du MTX est importante, et ce, notamment au niveau des hépatocytes. Les métabolites actifs du MTX sont sélectivement retenus et persistent plus longtemps à l'intérieur des cellules, pouvant ainsi s'accumuler dans les hépatocytes (pendant plusieurs mois dans le foie, même après la disparition du MTX plasmatique).

Ces dernières propriétés sont responsables des effets indésirables de cette molécule. Une altération de la fonction hépatique ou des hépatocytes majore de ce fait le risque de toxicité.

### III-3. L'hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie est un facteur de risque important à prendre en compte pour la toxicité du MTX. En effet, le MTX étant fortement lié (de manière réversible) aux protéines plasmatiques (entre 50 et 70%), et la fraction libre sérique en cas d'hypoalbuminémie est donc bien supérieure à celle circulante chez un sujet ayant une albuminémie normale. Cette fraction libre représente la forme active et donc toxique du MTX.

On note là encore l'importance de la réalisation fréquente et assidue du bilan biologique, avec le dosage des protéines plasmatiques pour la détection d'une éventuelle diminution de l'albuminémie.

### III-4. La carence en vitamine B9 (ou acide folique)

L'acide folique est une vitamine présente dans notre alimentation (légumes frais, céréales, foie et viandes par exemple) et est un élément indispensable à la synthèse des acides nucléiques de l'ADN. Si un régime alimentaire équilibré suffit largement à couvrir les besoins quotidiens (soit 200 µg/j chez l'adulte), il s'agit d'une vitamine labile dont les réserves (à 50% dans le foie) sont vite épuisées en cas de carences d'apport (en moins de 4 mois) car l'organisme n'est pas capable de synthétiser *de novo* cette vitamine.

Certains patients sont plus à risque de présenter une carence en acide folique : femmes enceintes, enfants, patients dénutris, patients alcooliques et/ou fumeurs, personnes âgées ou encore les patients recevant un médicament « anti-folique » au long cours (anticonvulsivant, méthotrexate, etc.) [32]. Or, près de 40% des patients (en rhumatologie) ont des apports alimentaires en folates en dessous des normes et sont donc carencés en acide folique [12].

Le risque de complications en rapport avec une carence en folates varie selon les patients, en fonction des polymorphismes des enzymes inhibées par le MTX [37]. Une carence en folates peut se manifester par des troubles digestifs ou cutanés. L'asthénie peut être la seule manifestation clinique mais le signe le plus fréquemment observé est biologique avec une anémie macrocytaire mégaloblastique, souvent associée à une leucopénie voire une pancytopénie [2]. Cet effet sur les lignées sanguines majore encore une fois le risque de toxicité hématologique du méthotrexate.

### III-5. La polymédication

On parle de « polymédication » en règle générale, quand un patient est traité régulièrement par au moins 5 molécules différentes. Il est bien évident que plus le patient prend de médicaments différents, plus le risque de voir apparaître des associations médicamenteuses contre-indiquées ou bien des interactions augmente.

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre de médicaments qui sont contre-indiqués ou présentant des interactions avec le métabolisme du méthotrexate est très important. Le risque toxique de ce médicament est encore dans ce cas majoré.

### III-6. L'âge

Les personnes âgées constituent bien évidemment la population la plus à risque dans ce type de traitement. Chez les patients de plus de 60 ou 70 ans, on retrouve une accumulation des différents facteurs de risques cités précédemment.



En effet avec l'âge, et de manière physiologique, l'état des fonctions rénale et hépatique se modifie. Les patients métabolisent et éliminent moins bien les médicaments.

On observe aussi très souvent chez les personnes âgées une dégradation de l'alimentation, avec un risque de dénutrition et de perte de poids importante. Cela peut conduire à une modification des concentrations des protéines plasmatiques (avec une hypoalbuminémie) et des carences (notamment en acide folique).

De plus, les personnes âgées souffrent en général de plusieurs pathologies de façon simultanée et sont ainsi bien souvent polymédiquées. Nous avons vu que le risque de toxicité du méthotrexate par interaction médicamenteuse est dans ce cas beaucoup plus élevé.

Enfin, de part leur âge et leurs différentes pathologies, le risque de confusion et de mauvaise observance dans le traitement est maximal dans cette population.

#### IV. Problème de l'observance

Un des facteurs majeur de risque, et donc de toxicité du méthotrexate, est le non respect des posologies prescrites pouvant conduire dans certains cas à un surdosage (pouvant aller jusqu'à une hospitalisation pour pancytopenie, voire même le décès). En effet, plusieurs pays sont confrontés depuis des années à des effets indésirables causés par des erreurs des patients dans la prise de leur traitement. La France, l'Allemagne, la Belgique, les Etats Unis, la Grande Bretagne et le Japon ont eux aussi rapporté ce problème [18].

La plupart des surdosages de méthotrexate par voie orale décrits sont dus à la prise journalière de la dose hebdomadaire par le patient. Le plus souvent celle-ci est provoquée par une erreur de prescription, une erreur dans la transcription de la prescription lors de conversation téléphonique entre différents professionnels de santé, une erreur lors de la délivrance du traitement, une mauvaise compréhension du traitement par le patient ou par la mauvaise attitude en cas d'oubli de prise par exemple. Cependant, la prise journalière peut se faire à l'insu du patient, à qui l'on administre tous les jours ses médicaments préparés à l'avance (par le personnel infirmier ou aide à domicile par exemple).

Toutes ces erreurs dans la prise du traitement, conduisant à des effets indésirables et surdosages, arrivent encore à l'heure actuelle et pourtant ce sont des événements évitables. Il est donc indispensable que le patient soit correctement informé et suivi. S'il comprend son traitement, il y adhèrera plus facilement et l'observance sera d'autant mieux respectée.

## V. Hypothèse de la mutation génétique

En plus de ces facteurs de risques déjà cités, il existerait des facteurs de susceptibilité individuelle à développer une insuffisance médullaire sous méthotrexate [33]. En effet, la mutation C677T au niveau des gènes codant pour la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR), enzyme folate dépendante, a été identifiée. Les patients présentant cette mutation auraient une baisse constitutionnelle de l'activité de cette enzyme qui sert à transformer l'homocystéine en méthionine [20]. Chez eux, l'action antifolique acquise du MTX viendrait s'ajouter à une baisse innée de l'activité de la MTHFR, le résultat étant une altération de la maturation des cellules sanguines pouvant ainsi entraîner une pancytopenie.

Une fréquence élevée d'insuffisance médullaire a été observée chez les patients porteurs de la mutation en comparaison avec la population générale : l'utilisation de MTX précipiterait l'apparition de pancytopenies.

La recherche de cette anomalie pourrait devenir un outil intéressant pour détecter les patients à risque et ainsi leur assurer une surveillance plus étroite, notamment par la mise en place de précautions plus importantes dans la gestion du traitement par méthotrexate.

## VI. Mesures de prévention

### VI-1. Evaluer l'indication du traitement

L'habitude de prescrire le MTX en première intention (dans la PR) ne doit pas non plus faire oublier qu'il s'agit d'un traitement potentiellement dangereux, à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires et de complications, parfois graves (dans 1 à 2% des cas) [19], voire mortels.

La sélection du patient constitue une étape déterminante dans la prescription du méthotrexate. Avant toute prescription, le médecin doit donc mener un interrogatoire soigneux et mesurer, pour chaque patient, la nécessité et le rapport bénéfice/risque de ce traitement. Le prescripteur doit également analyser les différents facteurs de risques présents (IR, IH, hypoalbuminémie, carence en folates, interaction médicamenteuse, âge, etc.) afin de repérer les patients nécessitant une surveillance particulière et une adaptation posologique.

Il doit aussi s'assurer de la bonne compréhension du patient vis-à-vis des modalités de prise du MTX et fixer avec lui le jour de prise du traitement.

## VI-2. Plan de prise et explication des modalités d'administration

Comme nous l'avons déjà expliqué précédemment, le patient doit être clairement informé sur son traitement, sur l'ensemble des modalités d'administration et sur toutes les précautions à respecter au quotidien. Il doit être d'accord pour un suivi de prescription rigoureux (bonne observance) et pour une surveillance biologique régulière.

Au moment de la prescription, le médecin doit définir le jour de prise du traitement avec le patient et le préciser sur l'ordonnance. Il faut également insister sur la prise hebdomadaire, et non quotidienne, des comprimés (ou de l'injection) ainsi que sur le suivi biologique indispensable.

Le patient doit être informé sur les différents médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate (AINS, salicylés, antibiotiques, etc.) et le mettre en garde vis-à-vis de l'automédication. Il doit également savoir que la consommation d'alcool au cours d'un traitement par MTX est fortement déconseillée en raison du risque accru d'hépatotoxicité.

Enfin, le patient doit être sensibilisé aux différents signes cliniques pouvant faire penser à un surdosage en méthotrexate, à savoir : fièvre, fatigue, toux sèche, dyspnée, aphtes, ulcérations des muqueuses, lésions cutanées, nausées ou vomissements.

## VI-3. Surveillance clinique et bilan biologique

La surveillance clinique et biologique du traitement par le MTX est fonction des effets indésirables possibles. Nous savons que certains effets secondaires, comme les pancytopénies ou bien les pneumopathies infectieuses ou immunoallergiques, peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement (après quelques jours ou après plusieurs années de traitement). Cette notion d'imprévisibilité de la toxicité pousse à la prudence tout au long du traitement par le MTX, même à faible dose. La surveillance globale du patient doit être d'autant plus pointue qu'il est bien souvent polymédiqué et qu'il existe de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant majorer un risque de toxicité hépatique, hématologique, rénale, cutanée ou pulmonaire.

Cette surveillance médicale doit également être particulièrement étroite dans les cas suivants (car présentant des facteurs de risques supplémentaires) :

- tabagisme
- antécédents d'affection rénale, hépatique, hématologique ou pulmonaire
- obésité, diabète insulino-dépendant, ulcère de l'estomac ou du duodénum en évolution

### VI-3-1. Avant l'initiation du traitement

Selon le RCP, avant la mise en route du traitement, il est recommandé d'effectuer un bilan biologique complet initial avec un certain nombre d'examen au niveau :

- hématologique : NFS (Numération formule Sanguine) et plaquettes
- rénal : créatininémie et clairance à la créatinine
- hépatique : transaminases, PAL (Phosphatases Alcalines), albumine, bilirubine et la sérologie des hépatites B et C
- pulmonaire : radiographie pulmonaire. Il est conseillé en plus d'évaluer la fonction respiratoire chez les fumeurs ou les patients déjà atteints de certaines affections broncho-pulmonaires [49].

Selon les recommandations issues des opinions des experts en rhumatologie, il est également souhaitable de réaliser une radiographie du thorax, complétée par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec étude des échanges gazeux hémato-pulmonaires en cas d'antécédent personnel ou symptôme respiratoire [27].

### VI-3-2. Au cours du traitement

Selon le RCP, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire et voici les examens à respecter :

- état de la fonction hématologique (NFS et plaquettes) : surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle
- état de la fonction rénale (créatinine) : surveillance mensuelle
- état de la fonction hépatique (transaminases, albumine, bilirubine) : surveillance mensuelle

### VI-4. Le suivi du patient par tous les acteurs de santé

Une implication de chaque professionnel de santé est importante au cours du traitement par méthotrexate. Le professionnel de santé, qu'il soit médecin ou pharmacien, a un rôle primordial à jouer dans les mesures préventives. Une vigilance de tous les instants et à tous les niveaux dans la chaîne de soin est indispensable. Rappelons notamment que les toxicités hématologiques et pulmonaires peuvent survenir à n'importe quel moment dans le traitement et chez n'importe quel patient. Cette notion d'imprévisibilité de la toxicité pousse à la prudence tout au long du traitement.

Cette surveillance rigoureuse du patient doit permettre de s'assurer que le patient a bien compris son traitement et ses modalités de prises. Le médecin et le pharmacien doivent régulièrement insister sur la prise hebdomadaire. Le jour de prise dans la semaine doit être noté sur l'ordonnance et le pharmacien lors de la délivrance doit inscrire ce jour de prise, avec le nombre de comprimés à prendre, sur la boîte de méthotrexate. Tout ceci dans le but de favoriser le bon usage, le respect de l'observance et d'éviter ainsi les erreurs de prise (notamment journalière) et les surdosages.

Les différents médicaments contre-indiqués avec le MTX doivent être rappelés au patient et c'est au pharmacien de veiller à ce que ce dernier ne prenne pas sur une autre prescription, ou en automédication, de molécules interagissant avec son traitement.

Chaque professionnel de santé doit s'assurer de la réalisation régulière d'un bilan clinique et biologique. Ce dernier est indispensable. Il peut permettre de détecter les premiers signes d'une toxicité due au méthotrexate. Il faut aussi être vigilant quant aux signes de surdosage. Devant toute fièvre, fatigue inexpliquée, toux sèche persistante, dyspnée, aphtes, ulcérations des muqueuses, lésions cutanées ou anomalie dans le bilan biologique par exemple, il faut absolument que le patient consulte son médecin. Ce dernier prendra alors les mesures nécessaires.

D'ailleurs, en cas de plaquettes  $< 100\,000$  éléments/mm<sup>3</sup> ou leucocytes  $< 25\,000$  éléments/mm<sup>3</sup>, le traitement doit immédiatement être arrêté [41]. Devant la survenue d'une symptomatologie respiratoire pouvant être liée à une intolérance au MTX, il est impératif également de suspendre le traitement et d'évaluer la sévérité des symptômes [27].

## VII. La prévention par les folates : une recommandation ?

### VII-1. La carence en folates et ses conséquences

Résorbés au niveau digestif, les folates sont des vitamines du groupe B intervenant comme coenzymes dans de nombreuses réactions enzymatiques de l'organisme. Ce sont des éléments indispensables à la synthèse des acides nucléiques (bases puriques et pyrimidiques) de l'ADN. Les folates sont constitués par l'acide folique et l'acide folinique, forme biologiquement active. L'organisme n'étant pas capable de les synthétiser, il faut un apport externe pour entretenir les réserves. Si une alimentation équilibrée suffit à couvrir les besoins

quotidiens, dans certains cas, il faut une supplémentation médicamenteuse pour limiter la carence.

Comme nous l'avons précisé précédemment, une grande partie de la population générale est carencée en folates et notamment près de 40% des patients traités en rhumatologie. Cette carence peut alors se manifester par des troubles digestifs (diarrhées, stomatites) ou cutanés (eczéma, acné rosacée). Une asthénie peut également survenir et demeurer la seule manifestation clinique. Mais le signe le plus fréquemment observé, et malheureusement aussi le plus grave, est une anémie macrocytaire mégaloblastique souvent associée à une leucopénie, voire une pancytopénie pouvant conduire au décès du patient rapidement. De plus, il est spécifié dans le RCP que la carence préexistante en folates peut augmenter la toxicité du MTX.

Une supplémentation régulière en acide folique, pour les patients traités par méthotrexate à faible dose, paraît donc jouer un rôle important dans la prévention de cette hématotoxicité.

## VII-2. La supplémentation en pratique

Depuis toujours en cancérologie, la toxicité hématologique du méthotrexate est bien connue. Pour la contrecarrer, une supplémentation en acide folinique est systématiquement mise en place. D'ailleurs, la prévention et la correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes font partie des indications de la Lederfoline® [45]. Les schémas posologiques dépendent des doses de méthotrexate administrées, des protocoles de perfusion et de la fonction rénale du patient. D'une façon générale, 20 heures après le début du traitement par méthotrexate, de l'acide folinique (sous forme de folinate de calcium) est administré au patient par doses, à 6 heures d'intervalle, jusqu'à ce que le taux de MTX sérique soit inférieur à 0,15 µmol/l [10].

En revanche, actuellement, il n'existe pas de recommandations officielles pour une supplémentation systématique en folates dans le traitement par méthotrexate à faible dose. Il existe même des différences dans les RCP pour les diverses spécialités de méthotrexate.

En effet, dans le RCP du Novatrex®, il est noté de « ne pas administrer d'acide folinique de façon concomitante ». Dans le RCP du Méthotrexate Bellon® comprimés, il est noté « qu'en cas d'administration d'acide folique ou d'acide folinique, tenir compte du risque d'une diminution de l'efficacité du méthotrexate ». Par contre, dans le RCP du Métoject®, il est noté « qu'une supplémentation en acide folique peut être envisagée selon les

recommandations thérapeutiques actuelles ». Or, des recommandations thérapeutiques officielles n'existent pas encore à notre connaissance.

Toutes ces différences portent donc à confusion et laisse chaque professionnel de santé libre de son choix. A la vue des avantages suite aux coprescriptions d'acide folique chez les patients traités par MTX, il paraît pourtant évident que la balance bénéfice/risque penche vers une supplémentation systématique.

En pratique, ce rôle protecteur probable de l'acide folique pousse la majeure partie des auteurs à s'accorder actuellement pour recommander l'administration systématique d'acide folique à tout patient recevant du méthotrexate. Suite à l'analyse des cas de la littérature et d'opinions d'experts en rhumatologie, certaines recommandations pour la pratique clinique de l'utilisation du méthotrexate dans la PR ont même été proposées par Stephan Pavy et ses collaborateurs [27].

### VII-3. Les spécialités

Il existe 3 spécialités à base de folates qui peuvent être prescrites en supplémentation chez les patients traités par méthotrexate à faible dose, dans les indications hors cancérologie.

Le dosage le plus souvent préconisé en acide folique est de 5 mg.

SPECIAFOLDINE® : comprimés dosés à 5 mg d'acide folique. Boîte de 20 comprimés à 2,14 euros.

ACIDE FOLIQUE CCD® : comprimés dosés à 5 mg d'acide folique. Boîte de 20 comprimés à 1,86 euros.

LEDERFOLINE® : comprimés dosés à 5 mg, 15 mg, ou 25 mg d'acide folinique. Boîte de 30 comprimés respectivement à 10,64 euros, 21,12 euros et 31,61 euros.

### VII-4. Arguments en faveur d'une supplémentation systématique

Suite à de nombreuses études menées sur l'administration d'acide folique au cours du traitement par méthotrexate à faible dose, il a été mis en évidence un bénéfice non négligeable pour le patient. Nous allons, ici, vous présenter les nombreux avantages de cette supplémentation.

#### VII-4-1. Une prévention d'effets secondaires

Même si tous les effets secondaires du MTX ne sont pas dus à une carence en folates, les troubles les plus fréquemment observés au cours de ce traitement sont en général sensibles à la supplémentation en acide folique. Plusieurs études ont montré qu'un apport de folates à une posologie inférieure ou égale à celle du MTX réduisait significativement les effets indésirables de cette molécule dans les tissus à renouvellement rapide (épithéliums digestifs, utérins, le foie et semble-t-il, aussi, la moelle osseuse).

En effet, une méta-analyse a étudié la capacité de la supplémentation en folates à prévenir les complications gastro-intestinales du MTX, tout en vérifiant si cette supplémentation réduisait ou non l'activité clinique du MTX [25]. Les conclusions de cette méta-analyse ont été confortées par d'autres articles, tant en ce qui concerne l'absence d'incidence significative d'une supplémentation en folates sur l'amélioration clinique induite par le MTX, qu'en ce qui concerne la réduction de la fréquence des signes digestifs et des anomalies biologiques hépatiques [15].

En ce qui concerne l'influence d'un supplément en folates sur la tolérance digestive du MTX (stomatites, anorexies, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées ou constipations), il a été conclu que l'acide folique permettait une réduction de 79% de la fréquence de ces intolérances digestives sans diminuer l'efficacité du MTX. Et à l'inverse, l'arrêt de la supplémentation systématique en acide folique (*versus* poursuite de l'acide folique) augmente la fréquence de l'interruption du MTX pour effets indésirables gastro-intestinaux (45% *versus* 7%).

En ce qui concerne cette influence des folates sur la tolérance hépatique, il a été montré que la supplémentation systématique en acide folique ou en folinique diminue à un an la fréquence de l'interruption du MTX pour élévation des transaminases (4% sous acide folique et 6% sous acide folinique *versus* 26% sous placebo).

En ce qui concerne l'influence d'un supplément en folates sur la tolérance hématologique du MTX, il a été décrit que l'arrêt de cette supplémentation systématique en acide folique pourrait augmenter à un an la fréquence de l'interruption du MTX pour effets indésirables hématologiques (neutropénie  $< 2\,000$  neutrophiles/mm<sup>3</sup>). De plus, il est probable que l'apport de folates réduise également très fortement le risque de pancytopénies, même si la rareté relative de cet événement n'a pas permis encore de dégager de différences significatives à ce sujet dans les études randomisées comparant l'apport de folates et de placebo.



#### VII-4-2. Une meilleure observance

En ce qui concerne l'influence d'un supplément en folates sur la tolérance globale du traitement, il a été montré qu'une supplémentation systématique en acide folique permettrait une diminution à un an de la fréquence d'interruption du MTX par suite d'effets indésirables tous confondus (17% sous acide folique *versus* 38% sous placebo). Et à l'inverse, l'arrêt de cette supplémentation augmente à un an la fréquence de l'interruption du traitement pour effets indésirables quels qu'ils soient (46% d'arrêt sans folates *versus* 21% en cas de poursuite de folates).

Ces effets indésirables (troubles digestifs et hépatiques), souvent bénins, peuvent conduire dans 7 à 30% des cas à des arrêts de traitement par MTX dès la première année. Or, comme nous venons de le voir, une supplémentation systématique en folates dès l'instauration du MTX peut contrebalancer certains de ces effets et ainsi favoriser la poursuite du traitement. La prise de folates s'avère donc être un élément indiscutable pour contribuer à une meilleure observance de la part des patients.

#### VII-4-3. Une augmentation des doses de méthotrexate

Grâce à la supplémentation en folates, le traitement est mieux supporté par les patients. Ce gain de tolérance peut alors être mis à profit si besoin est. En effet, les doses de méthotrexate peuvent dans certains cas être augmentées dans le but d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique, sans que cela n'augmente les risques de survenue d'effets indésirables.

#### VII-4-4. Une prévention de l'élévation du taux d'homocystéine

Le blocage par le MTX du cycle des folates facilite l'accumulation plasmatique d'homocystéine. Or, la coprescription de folates contrecarre ce phénomène. Comme l'élévation de l'homocystéine est corrélée d'une part à l'hépatotoxicité du MTX, et d'autre part à la survenue de lésions artérielles (avec leurs complications cardiaques et cérébrales), la supplémentation en acide folique pourrait donc permettre de réduire à long terme non seulement le risque de fibrose hépatique mais aussi la mortalité cardiovasculaire des patients (surtout en cas de prise de MTX au long cours) [13]. En effet, cette élévation de l'homocystéinémie augmenterait significativement le risque d'accidents cardiovasculaires, première cause de surmortalité chez les patients atteints de PR.

Certains travaux ont montré que la prise de folates a pu faire baisser le taux d'homocystéine à une valeur inférieure à celle notée avant l'introduction du MTX [34]. Plusieurs études récentes ont également mis en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire sous MTX (effet bénéfique du MTX sur le contrôle de l'inflammation), majorée par la supplémentation en acide folique. Dans ces études, comportant 7 615 patients traités pour psoriasis et 6 707 patients traités pour PR, il a été observé une diminution des complications cardio-vasculaires de 27% (sans folates) et de 44% (avec folates) dans le groupe des psoriasis traités par MTX, ainsi que de 17% (sans folates) et de 23% (avec folates) dans le groupe des PR [29].

## VII-5. Choix du folate, posologie et plan de prise

La prescription d'une supplémentation systématique en folates est facile et ne connaît que très peu de contre-indications. Cette coprescription est très peu chère et s'avère en plus bien moins onéreuse que la surveillance par dosage des taux plasmatiques ou mieux intra-érythrocytaires de folates.

En ce qui concerne le choix des folates, les 2 semblent avoir une même efficacité. Seul, le coût les différencierait : l'acide folinique étant un peu plus coûteux que l'acide folique [32]. L'acide folique aurait donc un meilleur rapport bénéfice/risque en association avec le MTX à faibles doses pour un moindre coût. L'acide folinique reste réservé essentiellement aux indications curatives des surdosages en méthotrexate accompagnant notamment les accidents hématologiques aigus comme les pancytopénies [33].

Une dose de 5 mg par semaine d'acide folique est estimée suffisante pour diminuer le risque de toxicité sans pour autant compromettre l'efficacité thérapeutique du méthotrexate [33]. En effet, pour un rapport des doses de folates sur celles du MTX inférieur ou égale à 1, il n'y a pas d'antagonisme entre les 2 traitements. Seules les fortes doses de folates peuvent induire une diminution de l'activité du MTX [26].

Le schéma le plus intéressant associerait une dose de méthotrexate inférieure ou égale à 20 mg/semaine, à une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/semaine (soit un rapport folates/MTX de 0,25). La prise hebdomadaire de l'acide folique avec un délai de 24 ou 48h après l'administration du MTX semble la plus judicieuse [32].

En s'appuyant sur les pratiques cliniques quotidiennes de la majorité des experts en rhumatologie, Stephan Pavy *et al.* ont proposé un schéma simple à savoir : une supplémentation systématique en acide folique pour tous les patients, à la posologie de 1 comprimé (5 mg) en prise unique hebdomadaire à distance du MTX, soit 24 à 48h après [27].

## VII-6. Arguments en défaveur d'une supplémentation systématique

A l'heure actuelle, il existe très peu d'arguments contre la supplémentation systématique en acide folique au cours du traitement par MTX et ce sont toujours les mêmes qui sont avancés dans la littérature.

Certains effets indésirables du MTX semblent indépendants des carences en folates dont les complications pulmonaires. Le risque de complications en rapport avec une carence en folate varie selon les patients en fonction des polymorphismes des enzymes inhibées par le MTX.

De plus, l'apport de folates pourrait diminuer de 10 à 20% l'effet du MTX, voire annuler son effet thérapeutique en cas de supplémentation excessive (posologies d'acide folique largement supérieures à celles du MTX et/ou administration le même jour de ces 2 traitements). Ceci serait dû à un phénomène de compétition entre les folates et le MTX pour l'entrée au sein des cellules.

Comme pour toute spécialité, il existe un risque de réaction allergique au cours du traitement chez certains patients hypersensibles. L'acide folique peut aussi augmenter le métabolisme hépatique de certains traitements, notamment les anti-épileptiques. Des adaptations posologiques sont alors nécessaires avec le phénobarbital, la phénytoïne ou la primidone.

Il semble exister également un risque de confusion entre prise hebdomadaire et prise journalière pour le MTX, mais aussi pour les folates, car la notice des spécialités à base d'acide folique conseille, pour d'autres pathologies, une prise journalière des comprimés.

Ces arguments demeurent controversés car ils constituent en fait de faux problèmes si l'on considère l'ensemble de la population susceptible d'être traitée par méthotrexate et supplémentée en acide folique.

# **PARTIE C. PANCYTOPENIES SOUS METHOTREXATE A FAIBLE DOSE : REVUE DES CAS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET PRESENTATION DES CAS NANTAIS**

## **I. Définitions**

### **I-1. La pancytopénie**

Une pancytopénie est définie par l'association d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie : il s'agit d'un déficit des trois lignées myéloïdes. Cela correspond donc à une baisse associée du nombre des cellules sanguines des lignées érythrocytaires (globules rouges), granulocytaires (globules blancs) et plaquettaires, soit :

- un taux d'hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme, < 12 g/dL chez la femme ou l'enfant ;
- un taux de polynucléaires < 1,5 Giga/l (= 1 500 éléments/mm<sup>3</sup>)
- un taux de plaquettes < 150 Giga/l (= 150 000 éléments/mm<sup>3</sup>)

### **I-2. Le centre de pharmacovigilance**

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain. Elle concerne également les médicaments dérivés du sang et les autres médicaments d'origine humaine (c'est-à-dire des produits mentionnés à l'article R.5144-1 du code de la santé publique) [40].

La pharmacovigilance comporte :

- le signalement des effets indésirables consécutifs à la prise d'un médicament (on entend par effet indésirable une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme) et le recueil des informations les concernant
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention

- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- le renseignement auprès de tout professionnel de santé sur leur territoire d'intervention

Le système national de pharmacovigilance se compose d'un échelon national comprenant l'agence du médicament, la commission nationale de pharmacovigilance, et d'un échelon local avec les centres régionaux de pharmacovigilance et les membres des professions de santé. Le réseau est constitué de 31 centres régionaux de pharmacovigilance répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé [43].

## II. Cas de la Base Nationale (de 1988 à 2007)

Une recherche sur les pancytopenies et sur la supplémentation en acide folique chez les patients traités par méthotrexate à faibles doses (donc en indication hors cancérologie) a été réalisée en mars 2007 par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nantes. Cette recherche a été menée suite à une déclaration du service de dermatologie du CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Nantes. En effet, il y a eu deux cas rapprochés d'hospitalisation (dont un décès) de patients présentant une pancytopenie suite au traitement par MTX à faible dose dans le service de dermatologie. Cette recherche a ainsi consisté en un recueil et une analyse des différentes déclarations de pharmacovigilance enregistrées dans la base de données nationale de pharmacovigilance entre janvier 1988 et février 2007.

Au cours de ces 19 années, 122 cas de pancytopenies sous MTX ont été recensés, dont 91 ont eu lieu suite à une utilisation de faibles doses de méthotrexate. Environ 5 déclarations ont été notifiées par an, sans diminution du nombre de déclarations avec les années. Au niveau des indications thérapeutiques, nous avons retrouvé :

- 50 polyarthrites rhumatoïdes (PR)
- 10 psoriasis
- 3 pemphigoïdes bulleuses
- 2 maladies de Crohn
- 2 scléroses en plaques
- 1 maladie de Horton
- 1 polymyosite
- 1 lupus
- 1 syndrome de Sésary
- et 20 indications « autres » (c'est-à-dire des faibles doses de MTX utilisées mais pas de précision sur l'indication thérapeutique)

En ce qui concerne l'âge des patients, nous avons recensé 71 cas de patients âgés de 70 ans et plus, et 20 cas de patients âgés de moins de 70 ans. Il y avait également 12 cas où des problèmes rénaux étaient précisés sur la déclaration. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'âge est un facteur de risque majeur de survenue d'effets indésirables au cours du traitement, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales, de l'hypoalbuminémie (perte de poids ou dénutrition) et de la polymédication. Or, dans la majorité des indications recensées, le MTX était prescrit pour des pathologies inflammatoires (PR notamment) qui sont, le plus souvent, présentées chez les personnes âgées. Cela confirme bien le fait que les sujets âgés (plus de 70 ans) constituent une population à risque.

Le délai d'apparition entre la mise en place du traitement par MTX et la survenue des pancytopenies est extrêmement variable. Il peut s'étaler de 3 jours à plusieurs mois, voire même plusieurs années. Ce délai n'est en aucun cas prévisible, d'où l'intérêt du suivi très régulier du bilan sanguin chez les patients traités et de la surveillance accrue pendant le traitement.

Un certain nombre d'associations médicamenteuses (contre-indiquées ou déconseillées) avec le MTX étaient présentes dans ces 91 déclarations de pharmacovigilance. Voici les résultats de l'analyse des données:

- 72 cas d'association avec des AIS (anti-inflammatoires stéroïdiens)
- 10 cas d'association avec des AINS
- 7 cas d'association avec des salicylés
- 6 cas d'association avec des pénicillines
- 3 cas d'association avec la noramidopyrine

On note ici un nombre important d'associations avec des AIS. Cela s'explique par le fait que le MTX est, dans la majorité des cas, prescrit pour traiter des pathologies inflammatoires (tel que la PR) et leur traitement associe en général des corticoïdes au long court. La coprescription de MTX et de corticoïdes est une précaution d'emploi, le risque de majoration de troubles hématologiques reste plus faible qu'avec les autres anti-inflammatoires. Ce qui est plus surprenant, c'est l'association avec des AINS ou des salicylés que l'on retrouve dans 17 cas. Or, cette association médicamenteuse (avec la classe des anti-inflammatoires) est contre-indiquée en raison du risque de majoration de la toxicité hématologique du MTX.

Il est difficile d'imputer le rôle de ces associations médicamenteuses dans la survenue des pancytopenies. Cependant, il est probable qu'une meilleure connaissance des différentes

interactions médicamenteuses permettrait de limiter la fréquence de survenue des troubles hématologiques chez ces patients.

Des erreurs de posologie (c'est-à-dire une prise quotidienne du MTX à la place d'une prise hebdomadaire) ont été clairement identifiées pour 2 cas.

A noter que sur ces 91 patients, seulement 2 avaient une coprescription d'acide folique avec leur traitement par MTX.

### III. Cas nantais

En 8 mois (c'est-à-dire de janvier à août 2007), 4 cas d'hospitalisation pour des troubles hématologiques importants (pancytopénies) chez des patients traités de façon chronique par MTX à faibles doses ont été déclarés au CRPV de Nantes. Au niveau des indications thérapeutiques, le MTX était prescrit pour traiter une PR dans 2 cas, pour du psoriasis dans 1 cas et pour une pemphigoïde bulleuse dans le dernier cas.

Sur ces 4 cas de pancytopénies déclarés, il y a eu :

- 2 décès, imputables au MTX (pancytopénie iatrogène)
- 2 guérisons sans séquelles

Parmi eux, il y a 1 cas avéré de prise quotidienne du MTX pendant 7 jours, et 2 autres où la prise quotidienne est suspectée mais n'a pas pu être confirmée avec certitude.

Il est à noter qu'aucun patient n'avait de supplémentation en acide folique de prescrit en même temps que le traitement par MTX.

#### III-1. Mme G. 76 ans

Ce cas concerne une patiente âgée de 76 ans. Elle vit à domicile avec sa nièce de 42 ans. Elle présente une polyarthrite rhumatoïde traitée par corticothérapie orale (25 mg/jour de Cortancyl® depuis mai 2004) et par MTX à 15 mg/semaine depuis mars 2005.

Début janvier 2007, elle est hospitalisée pour une altération de l'état général et une pneumocystose sur pancytopénie fébrile. Elle est ensuite rapidement transférée en réanimation car son état s'aggrave, notamment au niveau respiratoire et infectieux.

Le myélogramme qui est réalisé montre une moelle pauvre, compatible avec une moelle toxique en rapport avec l'introduction du traitement par MTX.

Au cours de l'hospitalisation, un traitement correcteur (antibiothérapie, Neupogen®, Lederfoline®) est mis en place et on note une amélioration progressive de la formule sanguine et de l'état de la patiente. Cette patiente guérit sans séquelle.

Les facteurs de risque d'une toxicité du MTX retrouvés dans ce cas précis sont les suivants:

- un âge > 70 ans (IR ?)
- une association depuis 8 jours avec une pénicilline (Clamoxyl® amoxicilline)
- un taux de protéines totales sériques diminué à 59 g/l (Normes : 64 à 83 g/l)
- une association avec un AIS (Cortancyl®) depuis le début de son traitement par MTX
- une polymédication : ici 8 médicaments sont pris par la patiente de façon chronique
- pas de supplémentation en acide folique

### III-2. Mme M. 72 ans

Ce second cas concerne une patiente célibataire âgée de 72 ans et qui vit en maison de retraite. Cette patiente présente un psoriasis étendu cortico-dépendant. Elle a reçu comme traitement antérieur pour son psoriasis une corticothérapie locale, une UV thérapie, du Soriatane® (rétinoïde). Ce dernier ayant aggravé les lésions, l'équipe médicale prit la décision de faire un relais par MTX (instauré à 10 mg/semaine fin novembre 2006 et augmenté progressivement à 30 mg/semaine).

Deux mois après le début du traitement par MTX, la patiente est revue en consultation pour un suivi de son psoriasis. On constate une bonne efficacité du MTX avec amélioration clinique, il est donc décidé de poursuivre le traitement.

Quinze jours plus tard (soit début février 2007), on note une hospitalisation en urgence de la patiente qui présente une forte asthénie et une surinfection cutanée. Le bilan biologique indique alors une pancytopenie, avec un décès dans l'heure aux urgences.

Au niveau de sa prescription médicale, lors du renouvellement, on remarque qu'il y a eu 2 ordonnances différentes rédigées, et par 2 médecins différents. On retrouve une mauvaise clarté dans le plan de prise et une erreur majeure au niveau de la posologie. En effet, on note un chevauchement des périodes de prise du MTX au cours de la même semaine : la patiente prenait habituellement 25 mg de Novatrex® le mardi (posologie de la première ordonnance) et la nouvelle ordonnance rédigée par un second médecin indique une prise de 15 mg de Novatrex® à prendre le vendredi de la même semaine. On a donc ici une source majeure de confusion et d'erreur de prise.



Les facteurs de risque d'une toxicité du MTX retrouvés dans ce cas précis sont les suivants:

- un âge > 70 ans (IR ?)
- une association avec un salicylé au long cours (Kardégic® 160 mg/jour)
- une association avec une pénicilline A : amoxicilline pour le traitement d'un érysipèle à Streptocoques apparu au cours de la première hospitalisation
- un risque majeur de confusion de posologie (doublement) et de surdosage suite aux prescriptions qui se chevauchent
- une hypoalbuminémie à 28,1 g/l (N : 40,2 à 47,6 g/l)
- une polymédication : ici 8 médicaments différents sont pris par la patiente de façon chronique
- pas de supplémentation en acide folique

### III-3. Mme L. 83 ans

Ce troisième cas concerne une patiente mariée âgée de 83 ans. Elle présente une pemphigoïde bulleuse et une cortico-dépendance aux corticoïdes locaux, qui sont donc arrêtés et un relais par MTX à 15 mg/semaine et Cortancyl® 35 mg/semaine est mis en place.

Dix jours plus tard (février 2007), la patiente est hospitalisée pour un érysipèle de la jambe gauche, une érythrodermie, une stomatite bulleuse et des hématomes importants des avant-bras. La NFS montre une anémie avec une pancytopénie.

Un traitement correcteur (transfusion, antibiotiques, etc.) est mis en place et le bilan sanguin de la patiente s'améliore progressivement. Elle guérit sans séquelle.

A l'interrogatoire, les médecins se sont aperçus que son mari lui avait donné son traitement par MTX (15 mg) tous les jours pendant 7 jours. De bonne foi, il avait décidé d'augmenter de lui même la posologie pour que le traitement de sa femme soit plus efficace...

Les facteurs de risque d'une toxicité du MTX retrouvés dans ce cas précis sont les suivants:

- un âge > 70 ans (IR ?)
- une erreur de posologie avec prise quotidienne de son traitement par MTX pendant une semaine
- une association à un AIS par voie orale (Cortancyl®)
- une hypoalbuminémie modérée à 32,6 g/l

- une polymédication : ici 3 médicaments sont pris de façon chronique + 4 médicaments qui ont été prescrits de façon temporaire, mais en même temps que le MTX
- pas de supplémentation en acide folique

#### III-4. Mme C. 92 ans

Ce dernier cas concerne une patiente âgée de 92 ans, qui vit en maison de retraite. Elle souffre depuis de nombreuses années d'une polyarthrite rhumatoïde, traitée par MTX à la dose de 7,5 mg/semaine. Elle a un très bon état général.

Fin août 2007, la patiente est hospitalisée pour une infection pulmonaire. On découvre alors une IR fonctionnelle et une pancytopenie. Le myélogramme réalisé se révèle compatible avec une carence en folates et atteste l'argumentaire en faveur d'une pancytopenie iatrogène due au MTX. Malgré la mise en place d'un traitement correcteur, l'état de la patiente se dégrade progressivement et elle décède 12 jours plus tard.

A l'interrogatoire, on découvre une erreur au niveau de la dernière prescription de MTX (prescription datant de 10 jours avant son arrivée à l'hôpital). En effet sur l'ordonnance, il est noté : « Méthotrexate 2,5 mg : 3 comprimés par jour ». La pharmacie remarque bien cette erreur et appelle le médecin prescripteur. Ce dernier reconnaît l'erreur et confirme bien que la posologie est en réalité de 3 comprimés par semaine. Cependant, suite à cette conversation téléphonique, la pharmacie n'aurait pas noté la correction sur l'ordonnance mais affirme tout de même avoir délivré uniquement la quantité nécessaire pour une prise hebdomadaire. Au niveau de la maison de retraite, le doute persiste encore : nous n'avons pas pu savoir s'il y a eu délivrance quotidienne ou bien hebdomadaire pendant ces 10 jours.

Les facteurs de risque d'une toxicité du MTX retrouvés dans ce cas précis sont les suivants:

- un âge > 70 ans
- une IR fonctionnelle
- une carence en folates
- une association à un AIS par voie orale au long cours (Cortancyl® 7 mg/jour)
- une association à un traitement par pénicilline au cours de l'hospitalisation
- un doute sur une éventuelle erreur de posologie et de prise quotidienne
- une polymédication : ici 8 médicaments différents sont pris par la patiente de façon chronique
- pas de supplémentation en acide folique

### III-5. Facteurs de risques communs

Nous retrouvons un ensemble de facteurs de risques qui sont communs à chacune de ces 4 patientes et qui ont pu majorer la toxicité de leur traitement par MTX et donc entraîner ces pancytopenies iatrogènes.

Le premier facteur mis en évidence est l'âge. Ces patientes sont des personnes âgées (> 70 ans), voire très âgées (allant jusqu'à 92 ans). Or, nous avons déjà précisé que les personnes âgées constituent la classe de population la plus à risque et qu'elles présentent bien souvent, et de façon physiologique, une insuffisance rénale ou hépatique. Cette insuffisance dans le métabolisme peut induire un surdosage en MTX par défaut d'élimination de cette molécule.

L'environnement social des personnes âgées peut aussi expliquer certaines erreurs. Deux patientes vivaient en maison de retraite, et recevaient leur traitement *via* des infirmières. Plus le nombre d'intermédiaire est grand, plus le risque d'erreur et de confusion dans la prise du traitement est important. Ces patientes n'allaient pas chercher elles-mêmes leurs médicaments à l'officine et ne pouvaient donc pas bénéficier des conseils associés à la délivrance de la prescription. Les 2 autres patientes vivaient avec un membre de la famille à domicile, mais cela n'a pas empêché les erreurs de se produire. Du fait de leur âge avancé, la compréhension du traitement et de ses modalités de prise est rendue encore plus difficile et le risque de confusion dans les posologies est d'autant plus grand.

Le second facteur de risque repéré est le non respect des posologies et des modalités de prise pour 3 patientes. En effet, la prise quotidienne de MTX a été retrouvée dans l'interrogatoire chez 3 patientes. Pour 2 d'entre elles, il a été clairement prouvé que le MTX avait été pris plusieurs jours de suite (à la posologie hebdomadaire) conduisant à une toxicité importante du MTX par surdosage. Pour l'une des patientes, cette prise de MTX répétée sur plusieurs jours dans une même semaine fait suite à une erreur dans la rédaction du renouvellement du traitement, avec un chevauchement d'ordonnances. Il y a eu une totale confusion dans les jours de prise, ce qui a conduit la patiente à prendre double dose au cours de la même semaine. Pour l'autre patiente, l'erreur est due à une mauvaise connaissance du traitement par son entourage (âgé de plus de 80 ans). Par manque d'information, ou bien de compréhension des modalités de prises, le traitement lui a été donné par son mari tous les jours pendant une semaine dans le but d'augmenter son effet thérapeutique.

Pour une troisième patiente, vivant en maison de retraite, la prise quotidienne a été fortement suspectée mais elle n'a pas pu être prouvée avec certitude et le doute persiste.

Cependant, à la vue de l'enchaînement des événements, il paraît probable que l'infirmière de la maison de retraite ait respecté la prescription du médecin et administré le MTX tous les jours à cette patiente.

Ces erreurs, conduisant à la prise quotidienne de MTX, pourraient être évitées par une meilleure information des patients sur leur traitement et par une vigilance accrue et de tous les instants de la part de chaque professionnel de santé.

Le troisième facteur de risque observé est la polymédication. Chacune de ces patientes était traitée de façon chronique par au moins 5 médicaments différents. Elles présentaient donc un risque important de voir apparaître des interactions médicamenteuses augmentant ainsi le risque de toxicité du MTX. Des associations médicamenteuses contre-indiquées ou fortement déconseillées ont été retrouvées pour chacune des 4 patientes : corticoïdes, AINS, salicylés ou pénicillines notamment. Certaines de ces patients multipliaient les interactions et les risques de toxicité par la prise quotidienne et concomitante au MTX de plusieurs molécules contre-indiquées.

Le quatrième facteur de risque présent est l'hypoalbuminémie. Au niveau du bilan biologique, pour 3 patientes, il a été retrouvé une diminution du taux des protéines plasmatiques avec hypoalbuminémie. Ce facteur majore le risque toxique du MTX par augmentation de sa fraction libre circulante dans le sang.

Le cinquième facteur de risque est le non respect du suivi biologique. En effet, au niveau du dossier médical et de l'interrogatoire des patientes, il a été mis en évidence que les bilans biologiques de suivi indispensables au cours du traitement par MTX n'étaient pas réalisés régulièrement. Pour l'une des patientes, le dernier bilan remontait même à plus d'un an et demi en arrière. Or, ces bilans doivent être effectués de manière régulière afin de pouvoir détecter précocement le moindre signe de toxicité.

Enfin, le dernier facteur de risque remarqué est l'absence pour chacune de ces 4 patientes de supplémentation en acide folique. Nous n'avons pas retrouvé de coprescription d'acide folique au cours des derniers mois de traitement par MTX. La supplémentation en acide folique est pourtant fortement conseillée par l'ensemble du corps médical dans le but de prévenir ou atténuer certains effets indésirables du MTX, à savoir ici la pancytopenie (ayant conduit à l'hospitalisation de ces 4 personnes). Pour une patiente, les résultats du myélogramme, à savoir une anémie macrocytaire mégaloblastique conduisant à une pancytopenie iatrogène, ont été déclarés compatibles avec une carence en acide folique.

Dans ces 4 cas déclarés au CRPV de Nantes, les patientes présentaient un ensemble de différents facteurs de risques qui se sont accumulés et qui ont conduit à une toxicité très importante du MTX au niveau hématologique notamment, entraînant leur hospitalisation et le décès pour 2 d'entre elles.

#### IV. Les fiches rédigées : prescripteur/médecin référent/patient

Suite à ce travail rétrospectif d'analyse des cas de pancytopenie survenus au niveau local et national, le service de pharmacovigilance de Nantes et les externes en pharmacie du service de dermatologie de l'Hôtel-Dieu au CHU ont établi 3 fiches ayant pour but le bon usage du médicament.

Une première fiche est destinée au médecin prescripteur. Cette fiche récapitule les différents facteurs de risques à évaluer lors de la prescription, la fréquence du suivi biologique, les principales associations contre-indiquées et la coprescription préventive par acide folique. Une seconde fiche est destinée au médecin référent du patient traité par MTX, dont le but est de lui rappeler les précautions d'emploi indispensables à suivre lors du renouvellement de l'ordonnance. Enfin, la dernière fiche est destinée au patient et lui rappelle les médicaments contre-indiqués avec son traitement, les précautions à prendre en cas d'oubli de prise et l'importance du respect de son suivi biologique. Sur cette fiche, il a également été conçu un espace permettant d'écrire et de détailler le plan de prise du traitement avec sa posologie (en nombre de comprimés), et le jour de prise dans la semaine pour le MTX et aussi pour l'acide folique.

Ces fiches ont été distribuées au personnel médical du service de dermatologie et de médecine interne du CHU de Nantes.

## **PARTIE D. ETUDE AUPRES DES PATIENTS D'OFFICINE**

### **I. Présentation et justificatif de l'étude**

Suite aux notifications de ces 4 cas nantais déclarés au cours de mon stage au CRPV de Nantes en 2007, il m'est apparu important de faire un état des lieux sur les modalités de prescription du méthotrexate à faible dose chez les patients ambulatoires. En effet, la survenue de certains effets indésirables du méthotrexate pourrait être limitée grâce à une surveillance accrue des règles de vigilance au cours de ce traitement. Une implication de chaque professionnel de santé est donc importante au cours du traitement par MTX.

C'est alors, qu'en étroite collaboration avec le CRPV de Nantes, nous avons décidé de mettre en place une étude prospective de pharmacovigilance menée par un hétéroquestionnaire auprès de pharmaciens d'officine [annexe 1].

### **II. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est la réalisation d'une évaluation et d'un état des lieux de la prescription de MTX dans une population de patients ambulatoires traités par MTX à faible dose.

Les objectifs secondaires sont :

- une évaluation de la réalisation et de la fréquence du suivi biologique au cours du traitement par MTX à faible dose.
- une évaluation de la survenue d'effets indésirables et de modifications du traitement par MTX chez ces mêmes patients ambulatoires.
- un état des lieux de la sensibilisation du patient sur son traitement par MTX et de ses connaissances sur les précautions à prendre avec ce médicament.
- une évaluation des modalités de prescription de l'acide folique dans un échantillon de patients ambulatoires traités par MTX à faible dose.
- une évaluation des coprescriptions dans un échantillon de patients ambulatoires traités par MTX à faible dose.

Une synthèse des résultats de cette étude de pharmacovigilance permettra de faire le point sur les modalités de prescription du MTX et surtout d'élaborer des propositions pour contribuer à prévenir et détecter précocement les erreurs (le plus souvent évitables) ou les risques d'apparition d'effets indésirables, et donc d'assurer une efficacité optimale du traitement par MTX.

### III. Méthode de l'étude

#### III-1. Elaboration du questionnaire

J'ai initié et rédigé ce questionnaire en étroite collaboration avec l'équipe du CRPV de Nantes. Ce dernier a été validé par deux pharmaciens d'officine, deux pharmaciens du CRPV, un médecin du CRPV et par deux étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie.

Ce questionnaire comporte deux parties : une partie est destinée au patient et l'autre est à remplir par le pharmacien [annexe 1].

La partie patient (pages 1/3 et 2/3) du questionnaire comporte 24 questions ouvertes et fermées. Les questions fermées invitaient les personnes interrogées à répondre par oui ou par non, ou bien à cocher une ou plusieurs réponses parmi la liste proposée. Les questions ouvertes leur permettaient de donner une réponse libre et leur laissaient donc plus de place pour s'exprimer sur leur traitement. Cette première partie de questionnaire a pour objectifs de faire un état des lieux sur le méthotrexate : spécialités prescrites, indications et posologies, prise hebdomadaire ou non, ainsi que du suivi biologique et de la supplémentation en acide folique. Elle a également pour objectif d'évaluer la sensibilisation du patient sur son traitement par des questions portant sur la nature de l'information reçue, sur l'automédication, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise et sur la complexité des modalités de prise de leur traitement.

La partie pharmacien (page 3/3) ne comporte que 3 questions fermées. Pour s'aider à répondre à ces questions, les pharmaciens pouvaient bien évidemment se référer à l'historique informatique de l'officine du patient interrogé. L'objectif de cette seconde partie du questionnaire est d'évaluer les modalités de mise en place du traitement par acide folique et de recenser les prises d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques pouvant majorer les risques d'apparition de toxicité ou d'effets indésirables chez les patients.

Une photocopie de l'ordonnance (ou des ordonnances) du patient interrogé était également demandée afin de pouvoir visualiser la rédaction des plans de prises faite par le

médecin, ainsi que les coprescriptions. L'analyse de ces ordonnances se fera sans doute ultérieurement lors de l'étude plus détaillée menée par la pharmacovigilance.

J'ai également proposé et rédigé une fiche d'information [annexe 2] à l'attention des patients. Elle rappelle et récapitule de façon succincte les principales précautions à respecter pendant le traitement par méthotrexate. Sur cette fiche, il a été prévu un espace laissé libre en fin de page, pour que le patient puisse y inscrire clairement son plan de prise : tout ceci, dans le but de limiter les risques d'erreurs et l'apparition de toxicité iatrogène.

### III-2. Obtention des réponses

Depuis de nombreuses années, le CRPV de Nantes a mis en place un réseau avec les pharmaciens maîtres de stage afin de sensibiliser les étudiants en pharmacie sur la pharmacovigilance et sur l'apprentissage de la notification d'effets indésirables. C'est dans ce cadre de la formation des étudiants de 6<sup>ème</sup> année à la déclaration en pharmacovigilance, que nous leur avons demandé de participer à cette étude.

Le questionnaire a ainsi été distribué fin novembre 2007 aux étudiants nantais de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie lors d'un enseignement dirigé à la faculté sur la pharmacovigilance. Chaque étudiant a reçu 3 exemplaires du questionnaire [annexe 1], 3 exemplaires de la fiche d'information [annexe 2], une notice explicative pour les aider à remplir le questionnaire [annexe 3] et une lettre destinée aux pharmaciens maître de stage pour leur expliquer les raisons et les objectifs de cette étude [annexe 4].

Ce jour là, il leur a été demandé de remplir le ou les questionnaires au cours de leur stage et de les retourner au CRPV avant la fin février 2008. Mais devant la difficulté de réalisation du questionnaire au comptoir, et aussi à cause du faible nombre de patient sous MTX, le délai de réponse a été allongé et les derniers questionnaires ont été réceptionnés jusqu'à la fin de leur stage, soit jusqu'à fin mai 2008.

En pratique, dans les officines, le questionnaire était proposé à tout patient présentant une ordonnance comportant une spécialité à base de méthotrexate. Les réponses étaient recueillies directement au comptoir par les étudiants de 6<sup>ème</sup> année. Une fois le questionnaire rempli, une fiche d'information sur les précautions d'emploi du traitement par méthotrexate leur était remise et commentée.



### III-3. Exploitation des questionnaires

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour la saisie, l'exploitation des données et la réalisation des graphiques.

## IV. Résultats obtenus

### IV-1. Introduction

Sur les 44 étudiants (et donc 44 officines) sollicités, 31 ont effectivement participé à l'étude en retournant des questionnaires au CRPV, soit une participation de 70,5%. Ce taux de participation est très bon, car il faut tenir compte du fait que le méthotrexate n'est pas une molécule courante à l'officine. A noter que 13 étudiants n'ont pas participé à cette étude. Cela peut tout simplement s'expliquer par le fait qu'il n'y avait aucun patient traité par méthotrexate dans leur officine, ou bien que le (ou les) patient(s) sous méthotrexate venai(en)t chercher leur traitement le jour où l'étudiant était en congé, ce dernier se retrouvant bien évidemment dans l'impossibilité de remplir le questionnaire.

Sur les 132 questionnaires distribués, 70 nous ont été retournés remplis, soit un taux de réponse de 53%. Nous avons une moyenne de 2,3 questionnaires remplis par pharmacie. L'étude se déroulant sur 6 mois, nous pouvons supposer que le nombre de questionnaire retourné correspond au nombre effectif de patient traité par MTX, soit 2,3 patients sous MTX à faible dose par pharmacie.

Parmi les 44 officines ayant été sollicitées, 35 se situent dans le département 44 (Loire-Atlantique), 7 dans le département 85 (Vendée) et 2 dans le 49 (Maine et Loire).

### IV-2. Caractéristiques des sujets et données épidémiologiques

Parmi les 70 patients, 23 (32,9%) sont des hommes et 47 (67,1%) sont des femmes. Il y a donc deux fois plus de femmes qui sont traitées par le MTX que d'hommes. Cela peut tout à fait s'expliquer par le fait que la principale utilisation du MTX est dans le traitement de la PR, pathologie essentiellement féminine.

L'âge moyen est de 59,9 ans (5 personnes n'ont pas précisé leur âge). Les âges s'étalent de 6 à 82 ans. L'âge moyen des hommes et des femmes est presque identique (60,8 et 59,5 ans respectivement).

Nous avons affaire à une population majoritairement âgée. En effet, près de 74% des patients sous MTX ont plus de 55 ans, et que presque 30% ont plus de 70ans.

| Age       | n  | %    |
|-----------|----|------|
| 6-24 ans  | 2  | 3,1  |
| 25-39 ans | 4  | 6,2  |
| 40-54 ans | 11 | 16,9 |
| 55-69 ans | 29 | 44,6 |
| 70-84 ans | 19 | 29,2 |

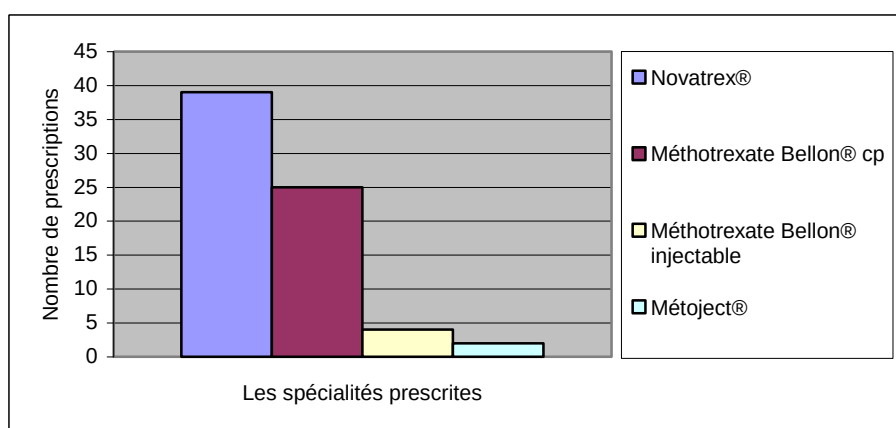
*Tableau I : Répartition des patients en fonction de l'âge*

A noter que 100% des patients interrogés par ce questionnaire sont des patients bien connus de l'officine.

### IV-3. Modalités du traitement par méthotrexate

#### IV-3-1. Les spécialités prescrites

La spécialité à base de méthotrexate la plus souvent prescrite est le Novatrex® (39 fois soit 55,7% des prescriptions), ensuite on retrouve le Méthotrexate Bellon® en comprimés (25 fois, soit 35,7% des prescriptions), puis on retrouve 4 prescriptions de Méthotrexate Bellon® sous forme injectable (soit 5,7% des prescriptions) et enfin 2 prescriptions de Métoject® (soit 2,9% des prescriptions).



*Figure 3 : Répartition des spécialités prescrites à base de méthotrexate*

Ce qui est à noter en revanche, c'est que le nombre de prescriptions et le nombre de délivrances de ces spécialités ne correspondent pas. En effet, on retrouve autant de délivrance de Novatrex® que de Méthotrexate Bellon® en comprimés (32 fois pour chacun, soit 45,7% des délivrances pour chacune de ces deux spécialités). Cela s'explique par le fait que le

Méthotrexate Bellon® en comprimés est considéré comme un générique [44]. Le Novatrex® a donc été substitué 7 fois au comptoir par le Méthotrexate Bellon® comprimés. La substitution représente ici 10,9% des prescriptions de méthotrexate par voie orale.

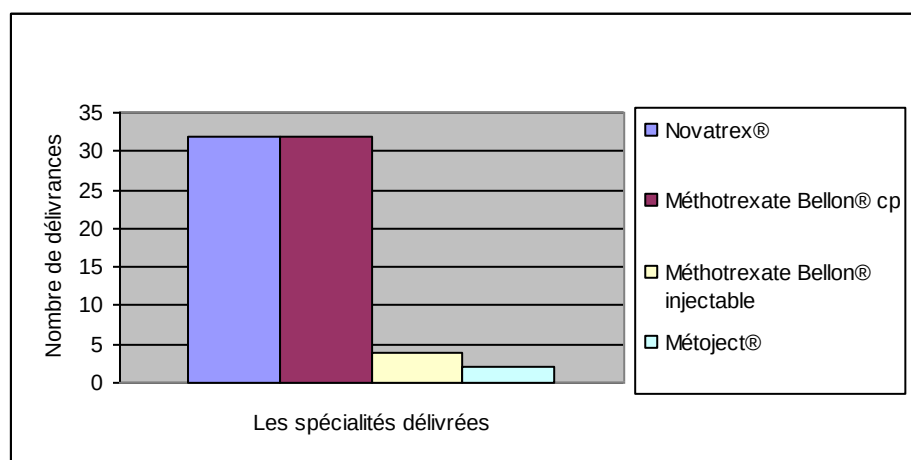


Figure 4 : Répartition des spécialités délivrées au comptoir à base de méthotrexate

La voie orale est très largement majoritaire et représente 91,4% des prescriptions (64 spécialités de méthotrexate en comprimés ont été délivrées). La voie parentérale, elle, ne représente que 8,6% des prescriptions (6 spécialités seulement sous forme injectable ont été délivrées).

| Voie d'administration       | N  | %    |
|-----------------------------|----|------|
| Voie orale                  | 64 | 91,4 |
| Voie parentérale (IM ou SC) | 6  | 8,6  |

Tableau II : Répartition des spécialités délivrées en fonction de la voie d'administration

#### IV-3-2. L'ancienneté du traitement

Les renouvellements de traitement par méthotrexate représentent 94,3% des ordonnances présentées (soit 66 patients). Seulement 4 patients se sont présentés dans leur pharmacie avec une nouvelle ordonnance, pour une première délivrance de leur traitement par méthotrexate (soit 5,7% des ordonnances).

Sur les 66 renouvellements, 1 seul patient n'a pas répondu sur la durée de son traitement. Chez ces 65 patients, le traitement par méthotrexate a en moyenne débuté depuis environ 55 mois, soit une durée moyenne de traitement de 4,6 ans.

### IV-3-3. Les indications

Tous les patients connaissent l'indication pour laquelle le traitement par MTX leur a été prescrit. L'indication très largement majoritaire, avec 70% des prescriptions, est la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ce qui confirme le fait que près de 2 patients sur 3 interrogés sont de sexe féminin, puisque la PR touche plus particulièrement les femmes. Les différentes formes de polyarthrite, toutes confondues, représentent elles 72,9% des indications.

Les 29,1% des indications restantes sont réparties de façons très variées, comme le montre le tableau suivant :

| Indications                    | N  | %   |
|--------------------------------|----|-----|
| Polyarthrite rhumatoïde (PR)   | 49 | 70  |
| Polyarthrite destructrice      | 1  | 1,4 |
| Polyarthrite inflammatoire     | 1  | 1,4 |
| Arthrite juvénile idiopathique | 1  | 1,4 |
| Psoriasis                      | 2  | 2,9 |
| Rhumatisme psoriasique         | 2  | 2,9 |
| Rhumatisme inflammatoire       | 1  | 1,4 |
| Rhumatisme                     | 1  | 1,4 |
| Sclérose en plaques            | 3  | 4,3 |
| Spondylarthropathie            | 1  | 1,4 |
| Spondylarthrite ankylosante    | 4  | 5,7 |
| Sarcoïdose BBS                 | 1  | 1,4 |
| Nécrobiose lipoïdique          | 1  | 1,4 |
| Maladie de Crohn               | 1  | 1,4 |
| Rectocolite hémorragique (RCH) | 1  | 1,4 |

*Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'indication du traitement par méthotrexate*

En regroupant certaines pathologies entre elles, car étant très proches du point de vue médical, on obtient le graphique suivant :

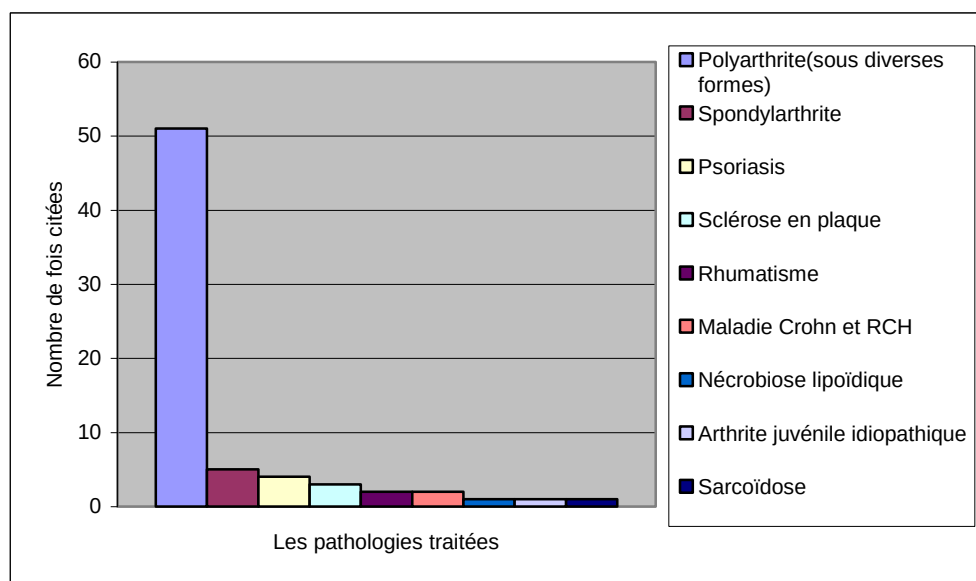


Figure 5 : Répartition des patients sous méthotrexate en fonction des pathologies traitées

Chez 54 patients, le méthotrexate est prescrit pour des indications qui possèdent une AMM pour ce traitement, soit dans 77,1% des cas étudiés. Rappelons que le méthotrexate possède une AMM pour les indications thérapeutiques suivantes : PR, arthrite juvénile idiopathique (sauf pour le Novatrex®), psoriasis et rhumatisme psoriasique. Pour les 16 autres patients (soit plus de 1 patient sur 5), leur traitement est prescrit pour des indications hors AMM. Cependant, l'efficacité de cette molécule est bien connue dans ces indications, et le méthotrexate est prescrit depuis longtemps par les spécialistes pour traiter ces pathologies, même s'il n'y a pas encore à l'heure actuelle d'AMM.

A noter également, dans ces indications, la présence d'une pathologie assez rare : l'arthrite idiopathique juvénile [9]. Il s'agit d'une petite fille âgée de 6 ans, traitée depuis 2 ans par du Métoject®, à une posologie actuelle de 5 mg/semaine. Comme nous l'avons précisé précédemment, il y aurait environ 3 000 enfants souffrant de cette pathologie en France, et seulement 200 d'entre eux sont une cible potentielle de traitement par Métoject® [46].

#### IV-3-4. Les prescripteurs

Les prescripteurs pris en compte dans cette étude sont ceux notés sur les ordonnances amenées à l'officine par les 70 patients étudiés, et non pas le prescripteur initial du traitement.

Le traitement est dans la très grande majorité des cas (90%) prescrit soit par un médecin généraliste, soit par un rhumatologue. Parmi les 10% des ordonnances restantes, les prescripteurs sont assez variés : on recense 2 dermatologues, 2 prescriptions du service d'hépatogastro-entérologie, 1 du service d'orthopédie et 1 du service de diabéto-endocrinologie. Un seul patient n'a pas précisé son médecin prescripteur, et l'ordonnance demandée n'était pas jointe à son questionnaire.

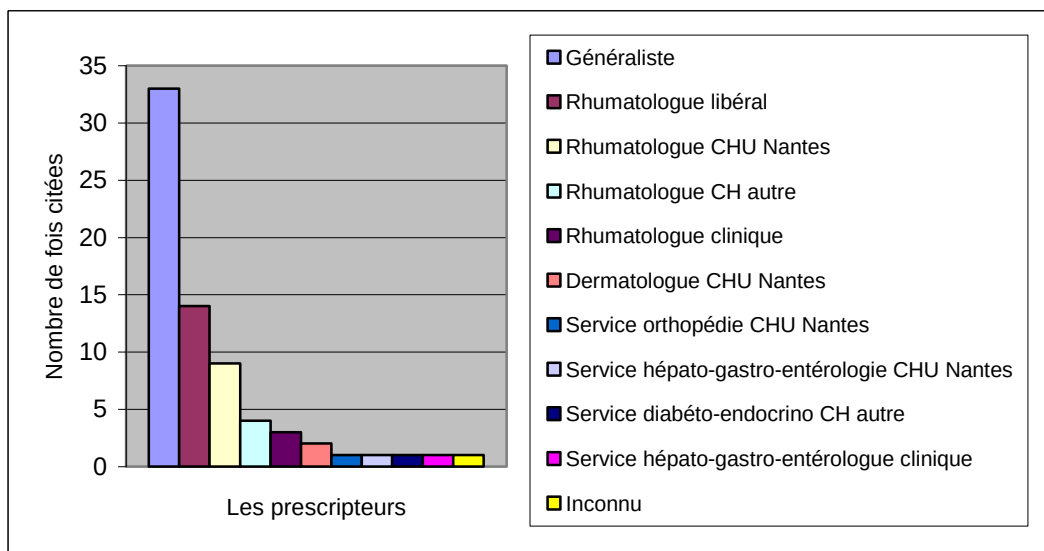


Figure 6 : Caractéristique des prescripteurs du traitement par méthotrexate

13 ordonnances (soit 18,6% des prescriptions) sont rédigées par un spécialiste du CHU de Nantes. Dans 47 cas (soit 67,1%), l'ordonnance rédigée provient d'un médecin de ville alors que dans 31,4% des cas le traitement a été prescrit par un spécialiste de l'hôpital (ou de la clinique).

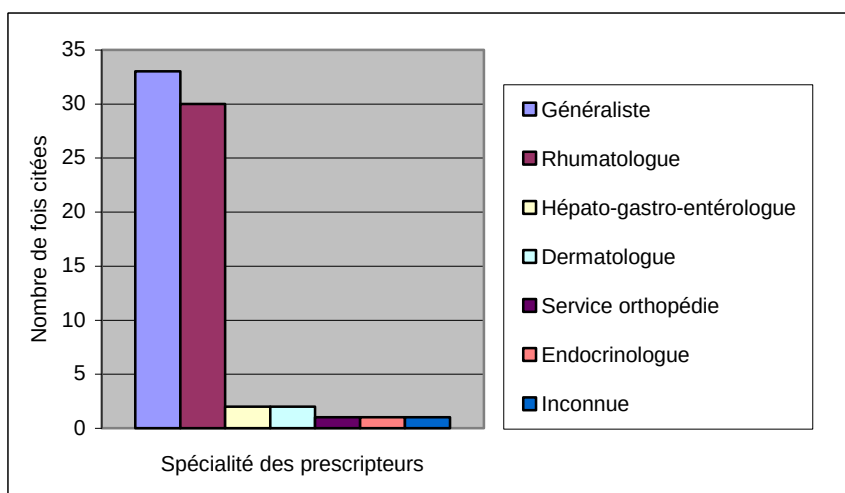
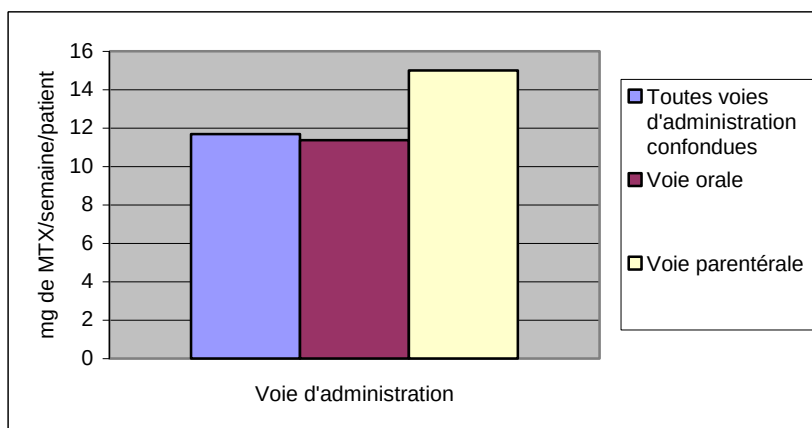


Figure 7 : Caractéristique des spécialités des médecins prescripteurs du traitement par méthotrexate

Un peu moins de la moitié (47,1%) des prescripteurs cités sont des médecins généralistes. Les prescriptions faites par un rhumatologue constituent 42,9% des ordonnances présentées à la pharmacie. Enfin, les spécialistes tous confondus représentent 52,9% des prescripteurs.

#### IV-3-5. Les posologies

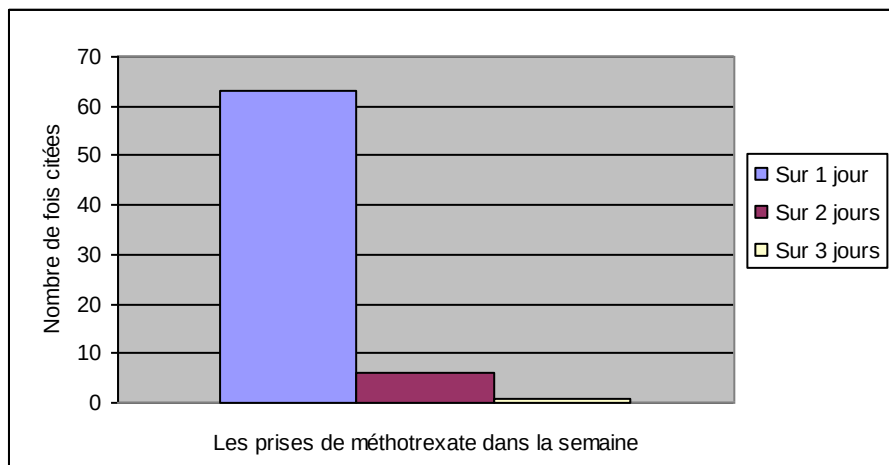
Les posologies s'étalent de 2,5 mg (soit 1 comprimé) à 20 mg de MTX/semaine/patient. La quantité totale de milligramme de méthotrexate prise par semaine par l'ensemble de ces 70 patients est de 817,5 mg soit une posologie moyenne de 11,7 mg de MTX/semaine/patient. Cette quantité totale se répartie de la façon suivante : 727,5 mg de méthotrexate par semaine pour l'ensemble des 64 patients traités par voie orale, et 90 mg de méthotrexate par semaine pour les 6 patients traités par voie parentérale. La posologie moyenne pour la voie orale est donc de 11,4 mg de MTX/semaine/patient, ce qui correspond à 4,5 comprimés/semaine/patient. La posologie prescrite par voie parentérale est plus élevée avec une injection en moyenne de 15 mg de MTX/semaine/patient.



*Figure 8 : Répartition des posologies moyennes de méthotrexate par semaine et par patient en fonction de la voie d'administration*

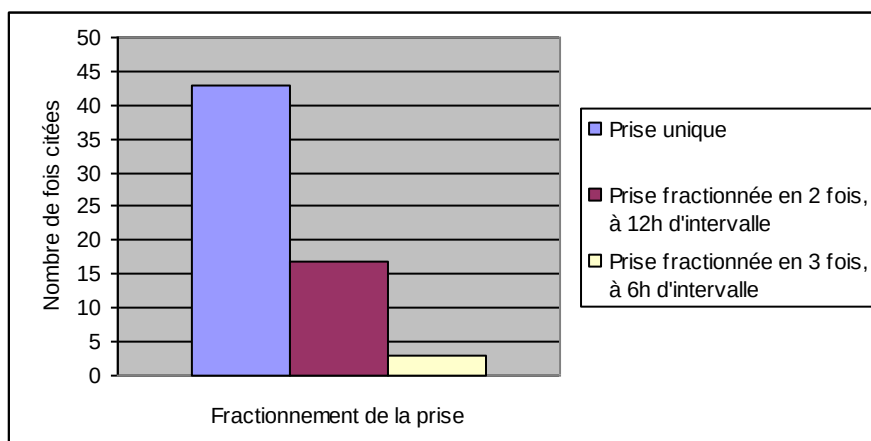
#### IV-3-6. La répartition des prises

On observe que 90% des patients interrogés (soit 63 personnes) prennent leur traitement sur une seule journée dans la semaine et respectent donc bien la prise hebdomadaire de MTX. Les patients qui prennent leur traitement de façon étalée sur 2 jours différents dans la semaine comptent pour 8,6% (soit 6 personnes). Enfin, 1 seul patient étale la prise de son traitement sur 3 jours différents dans la semaine (soit 1,4%).



*Figure 9 : Répartition de l'étalement des prises de méthotrexate sur la semaine pour l'ensemble des patients*

Parmi les 63 patients qui prennent leur traitement uniquement sur une seule journée dans la semaine, 43 déclarent prendre en prise unique leur traitement par MTX, 17 autres déclarent fractionner leur prise hebdomadaire en 2 à 12h d'intervalle et enfin 3 patients fractionnent leur prise hebdomadaire en 3 à 6h d'intervalle.



*Figure 10 : Répartition du fractionnement de la prise de méthotrexate dans la journée parmi les patients qui prennent leur traitement uniquement sur un seul jour dans la semaine*



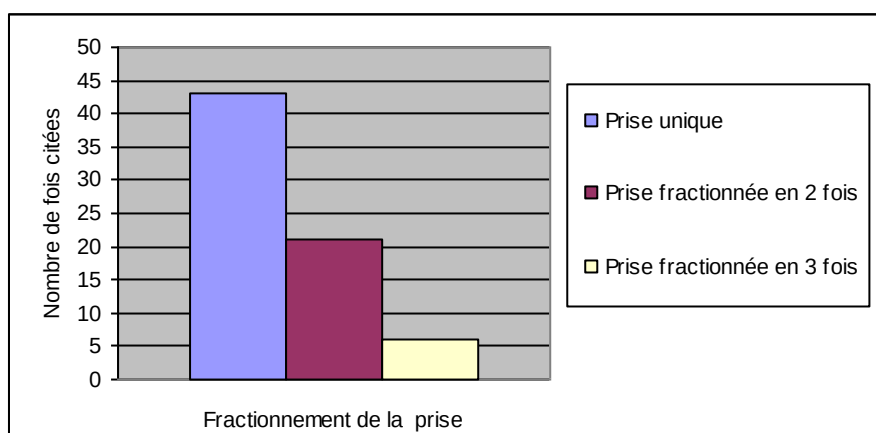
Parmi les 7 autres patients, la répartition des prises et leur fractionnement sont assez diverses, comme l'indique le tableau suivant :

| Fractionnement de la prise de MTX               | n | %   |
|-------------------------------------------------|---|-----|
| Prise fractionnée en 2 fois, à 12h d'intervalle | 2 | 2,9 |
| Prise fractionnée en 2 fois, à 24h d'intervalle | 2 | 2,9 |
| Prise fractionnée en 3 fois, à 12h d'intervalle | 2 | 2,9 |
| Prise fractionnée en 3 fois, à 24h d'intervalle | 1 | 1,4 |

*Tableau IV : Répartition du fractionnement de la prise de méthotrexate parmi les 7 patients qui étalent leur traitement sur plusieurs jours dans la semaine*

En résumé pour l'ensemble des patients interrogés, on observe 43 prises uniques de MTX dans la semaine (soit 61,4%), 21 prises fractionnées en 2 (soit 30%), et 6 prises fractionnées en 3 (soit 8,6%).

Pour 21 patients (30%) l'intervalle de temps entre chacune des prises de MTX dans la semaine est de 12h, pour 3 patients (4,3%) l'intervalle de temps est de 6h et enfin, pour 3 (4,3%) patients l'intervalle de temps est de 24h.



*Figure 11 : Répartition du fractionnement de la prise de méthotrexate pour l'ensemble des patients interrogés*

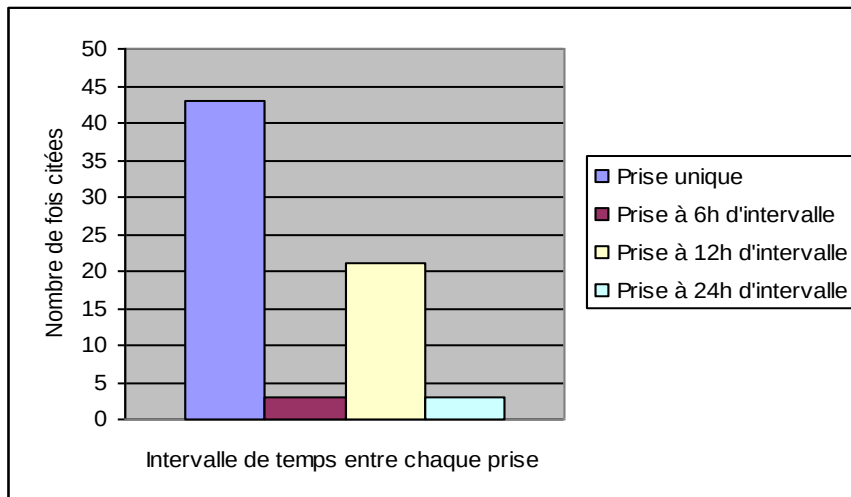


Figure 12 : Répartition de l'intervalle de temps entre chaque prise de méthotrexate dans la semaine pour l'ensemble des patients interrogés

La totalité des 70 patients ont déclaré prendre leur traitement 1 jour fixe dans la semaine. Cela veut donc dire que même les personnes qui étalent leur traitement sur plusieurs jours dans la semaine respectent toujours les mêmes jours de prise chaque semaine.

Parmi les 63 patients dont le traitement par MTX n'est pris qu'au cours d'une seule journée dans la semaine, c'est une prise le lundi qui a été la plus citée (par 27 personnes, soit 42,9% de ce groupe de patient). Une seule personne n'a pas précisé le jour de prise de son traitement. Ensuite, c'est le jeudi qui a été cité par 9 patients (14,3%). Le mardi et le mercredi ont été cités à part égale : 7 patients (soit 11,1%) pour chacun des 2 jours.

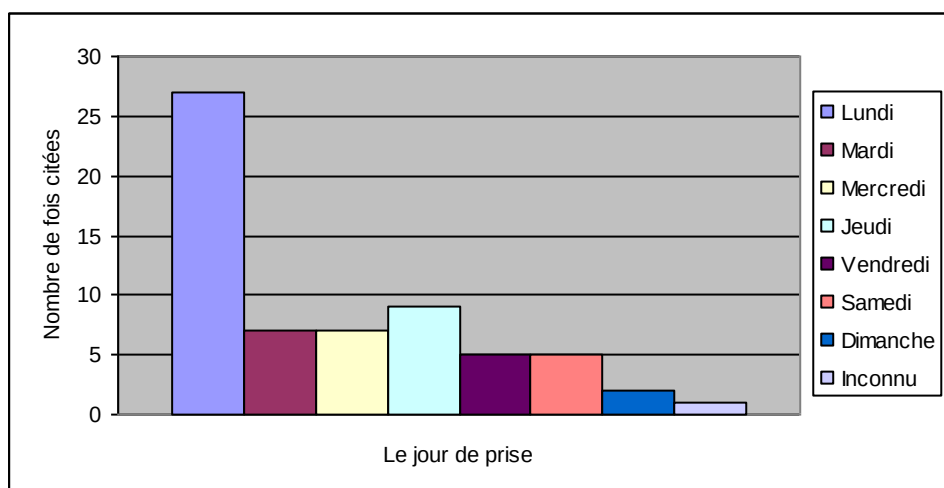


Figure 13 : Répartition du jour de prise du méthotrexate parmi les patients qui prennent leur traitement uniquement sur un seul jour dans la semaine

Parmi l'ensemble des patients interrogés, 40 déclarent prendre leur traitement soit le lundi soit le mardi. Pour plus de 57% des patients, le traitement par méthotrexate est donc pris en début de semaine. En effet, voici ce que nous avons observé dans les réponses :

- 27 patients prennent leur traitement uniquement le lundi
- 4 patients commencent leur traitement le lundi
- 7 patients prennent leur traitement uniquement le mardi
- 2 patients commencent leur traitement le mardi

#### IV-4. Le suivi biologique

100% des patients interrogés déclarent avoir une prise de sang associée à leur traitement, ce qui est tout à fait rassurant quant au bon suivi médical de ces patients. Il est à noter que 3 patients ont déclaré qu'ils ont eu des modifications dans la prescription de leur traitement suite aux résultats des bilans biologiques.

Au niveau de la fréquence de réalisation de ce bilan sanguin, les résultats sont très aléatoires. Rappelons que dans le RCP, il est indiqué que la surveillance biologique régulière est nécessaire et doit s'effectuer selon le rythme suivant:

- surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle pour l'état hématologique (NFS, plaquettes).
- surveillance mensuelle pour la fonction rénale (urée, créatinine) et pour la fonction hépatique (albumine, transaminases, bilirubine).

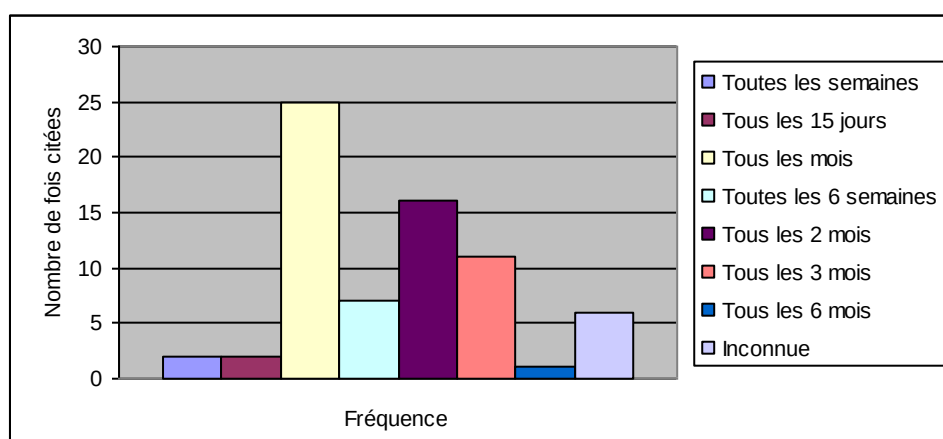


Figure 14 : Répartition de la fréquence de réalisation du bilan sanguin

16 patients ont notamment précisé que le rythme de leur prise de sang était plus rapproché au début du traitement. 6 patients n'ont pas précisé la fréquence des bilans.

Concernant les 4 initiations de traitement, la fréquence des bilans sanguins est là aussi assez aléatoire :

- 1 patient doit réaliser son bilan tous les 15 jours (mais n'a pas précisé pendant combien de temps cela devait se faire).
- 1 patient doit réaliser son bilan tous les 15 jours pendant un mois, puis tous les mois.
- 1 patient doit réaliser son bilan toutes les semaines le premier mois, puis tous les 15 jours pendant un mois et après une fois par mois.
- 1 patient doit réaliser son bilan toutes les semaines pendant 6 semaines puis tous les mois.

La réalisation mensuelle de ce bilan sanguin est la plus souvent citée (35,7% des patients) et plus de 58% des patients effectuent leur bilan tous les mois ou bien tous les deux mois.

#### IV-5. Les effets indésirables et les modifications du traitement

##### IV-5-1. Les différents effets indésirables

30% des patients avouent avoir déjà présenté des effets indésirables au cours de leur traitement par méthotrexate. 70% des patients affirment ne pas avoir eu d'effets secondaires.

| <b>Avez-vous eu des effets secondaires avec votre traitement par MTX ?</b> | <b>N</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Oui                                                                        | 21       | 30       |
| Non                                                                        | 49       | 70       |

*Tableau V : Répartition du nombre de patients ayant présenté des effets indésirables au cours de leur traitement par méthotrexate*

27 effets secondaires ont été cités. Certains patients ont ainsi présenté plusieurs effets indésirables au cours de leur traitement par MTX. La plupart de ces effets indésirables sont bien connus du traitement par MTX.

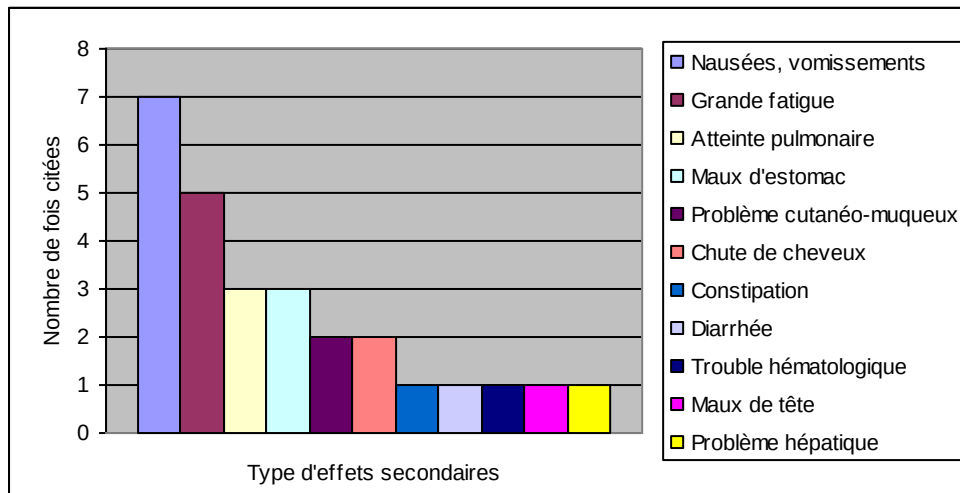


Figure 15 : Répartition des différents types d'effets secondaires cités

Parmi tous ces effets indésirables cités, on observe la survenue chez 3 patients d'atteintes pulmonaires, de trouble hématologique (avec diminution des plaquettes) chez 1 patient et d'un « problème » hépatique chez 1 autre patient (ce dernier ne sachant pas si le méthotrexate était responsable de cette atteinte hépatique). Ce sont des effets indésirables rares mais malheureusement très graves. D'ailleurs, cela a nécessité un arrêt provisoire du traitement pour 3 patients et un arrêt définitif pour un patient (suite à une pneumopathie allergique).

#### IV-5-2. Les modifications du traitement et leurs raisons

39 patients disent ne pas avoir eu de modification de prescription de leur traitement. 31 patients affirment avoir eu des modifications de prescription au cours de leur traitement par méthotrexate. Tous les patients ayant eu des changements de prescription au cours de leur traitement ont donné une raison pour justifier ces modifications.

| Avez-vous déjà eu une modification de prescription au cours de votre traitement ? | n  | %    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| Oui                                                                               | 31 | 44,3 |
| Non                                                                               | 39 | 55,7 |

Tableau VI : Répartition du nombre de patients ayant eu des modifications de prescription au cours de leur traitement par méthotrexate

Les raisons de ces modifications de traitement sont assez variées, mais dans plus de 74% des cas (23 patients), il s'agit de changement ou d'adaptation de posologie.

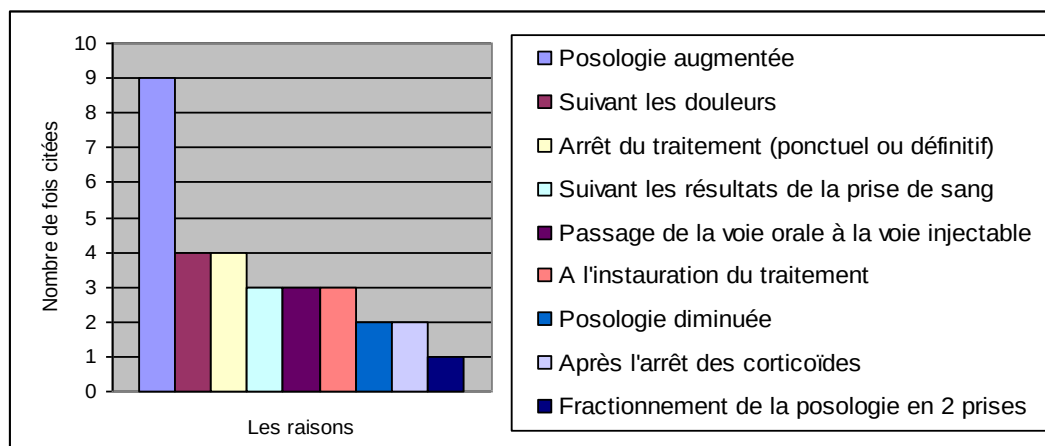


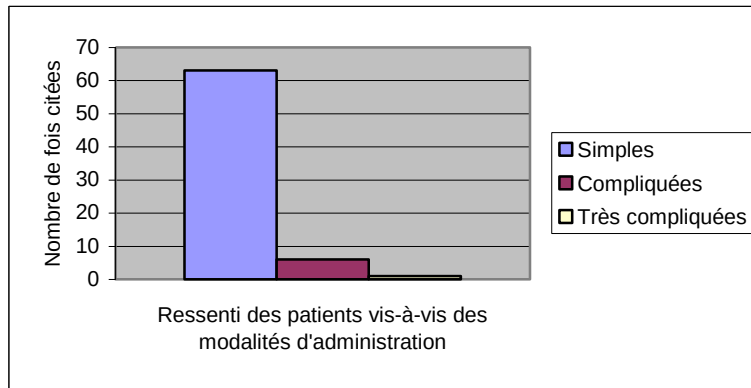
Figure 16 : Répartition des raisons pour les modifications de prescription au cours du traitement par méthotrexate

Certaines modifications sont importantes à noter. En effet pour 4 patients, on observe des arrêts de traitement (3 ponctuels et 1 définitif), 3 passages de la voie orale à la voie parentérale (dont 2 suite à des effets indésirables, notamment des nausées devenant trop gênantes) et le fractionnement de la posologie hebdomadaire en 2 prises pour un patient (au lieu d'une prise unique car le patient se sentait trop fatigué).

## IV-6. Sensibilisation du patient sur son traitement

### IV-6-1. Ressenti vis-à-vis de la posologie

Il apparaît que 90% des patients estiment que les modalités d'administration du traitement leur paraissent simples (soit 63 patients). Certains de ces patients précisent notamment qu'il faut être très attentif et que cela peut devenir compliqué avec la prise d'acide folique. 6 patients trouvent ces modalités d'administration compliquées et enfin 1 seul patient trouve cela très compliqué. Pour les 4 patients dont c'est la première délivrance, les modalités d'administration leur paraissent simples pour tous les 4.



*Figure 17 : Répartition des patients en fonction de leur ressenti vis-à-vis des modalités d'administration de leur traitement*

#### IV-6-2. Observance du traitement

##### - Fréquence des oublis :

57 patients affirment ne pas oublier de prise dans leur traitement (soit 81,4% des patients interrogés). A noter que parmi ces patients, une personne a précisé ne pas savoir quoi faire si jamais elle oubliait une prise de MTX. 3 patients déclarent utiliser un semainier. Sont également comptées parmi ces 57 patients, les 6 personnes sous méthotrexate injectable (administré par une infirmière à domicile donc la probabilité d'oubli du traitement est quasi nulle) et les 4 patients en instauration de traitement.

13 patients déclarent oublier des prises de méthotrexate, soit 18,6% des patients interrogés. Moins de 1 personne sur 5 affirme donc oublier des prises. C'est assez peu, mais on peut se poser la question pour savoir s'il n'y a pas de « sous déclaration », car certaines personnes n'osent peut-être pas avouer qu'elles ne respectent pas correctement leur prise ?

##### - Conduite à tenir en cas d'oubli :

Sur ces 13 patients, 1 personne n'a pas précisé comment elle réagissait en cas d'oubli. En général, les patients réagissent très correctement face à un oubli de prise de MTX, comme le montre les résultats du tableau suivant :

| Que faites-vous en cas d'oubli ?                                             | n | %    |
|------------------------------------------------------------------------------|---|------|
| Prend le lendemain puis reprend normalement la semaine suivante              | 6 | 46,1 |
| Saute la prise                                                               | 2 | 15,4 |
| Prend le lendemain ou bien saute la prise                                    | 1 | 7,7  |
| Si la prise est habituellement fractionnée, prend alors tout en 1 seule fois | 1 | 7,7  |
| Si oubli le matin, prend alors le midi                                       | 1 | 7,7  |
| Arrêt de 15 jours suite à un problème de réassort de MTX à la pharmacie      | 1 | 7,7  |
| Non répondu                                                                  | 1 | 7,7  |

Tableau VII : Répartition des réactions face à un oubli de prise de traitement

#### IV-6-3. Les antalgiques cités par les patients et l'automédication

Dans un premier temps, à la question « quels médicaments anti-douleur utilisez-vous ? », nous avons obtenu 103 réponses, cela signifie que certains patients prennent plusieurs « médicaments anti-douleur » différents. Ce sont les patients eux-mêmes qui ont cité de façon spontanée ces médicaments, dont ils considèrent avoir une action antalgique. Nous n'avons absolument pas tenu compte des médicaments qui étaient prescrits sur les ordonnances jointes aux questionnaires. 3 patients n'ont pas cités de médicaments.

Pour faciliter l'analyse des résultats, nous avons regroupé, sous le terme de « paracétamol seul », les spécialités citées telles que : Efferalgan®, Doliprane®, Dafalgan®, Géluprane® et leurs différents génériques.

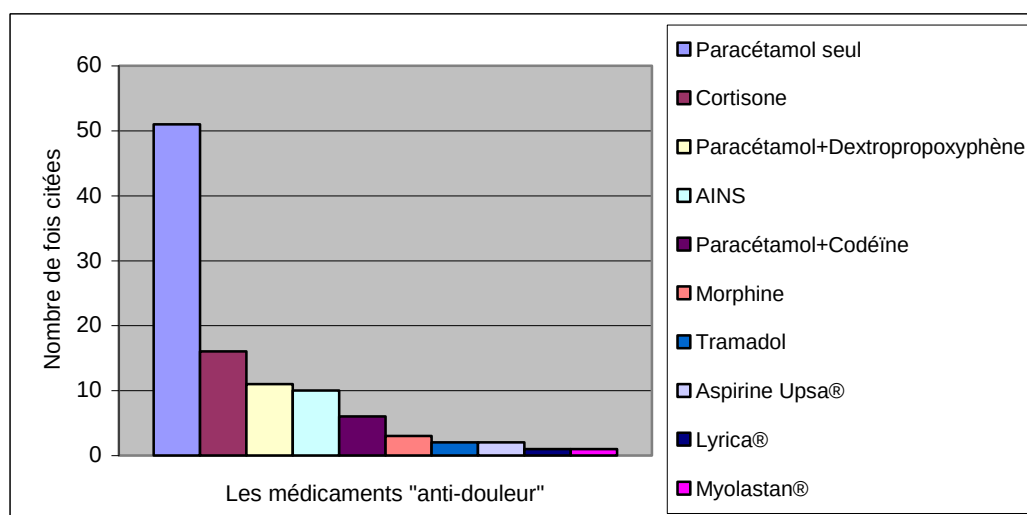
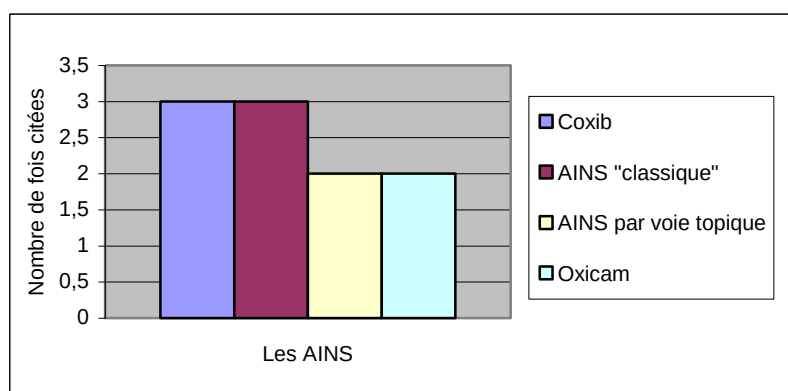


Figure 18 : Répartition des médicaments « anti-douleur » cités par les patients



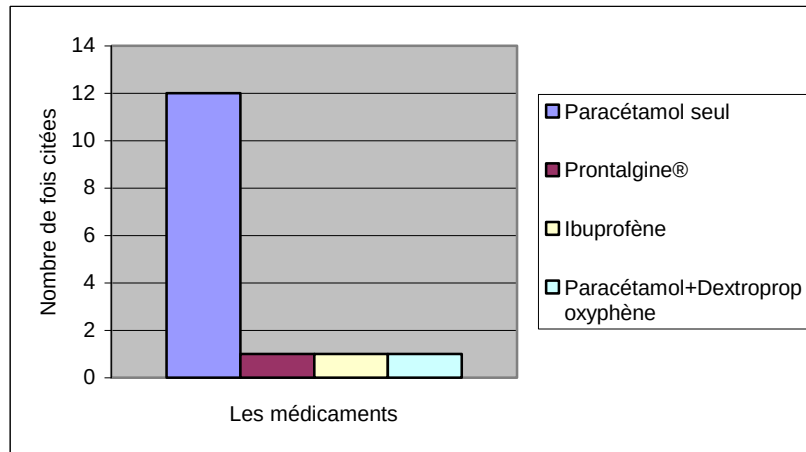
Près de 73% des patients prennent une spécialité à base uniquement de paracétamol pour traiter leur douleur. On retrouve pour 22,9% une prise de cortisone (presque exclusivement du Cortancyl®). Ce chiffre n'est pas surprenant car la cortisone à faible dose fait partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de la PR, pathologie ici majoritairement rencontrée. Le dextropropoxyphène (Di-Antalvic® et génériques) est cité par 15,7% des patients.

Enfin, ce qui est plus surprenant et qui est important à souligner, c'est que 10 patients ont cité des anti-inflammatoires (AINS) et 2 patients déclarent prendre de l'aspirine à forte dose (1 000 mg). Or, comme nous l'avons évoqué dans la partie B, ce sont des médicaments contre-indiqués avec le MTX. Plus de 17% des patients ont un risque d'interactions médicamenteuses et de majoration de la toxicité de leur traitement par MTX. Ces patients ont également affirmé qu'ils ne prenaient pas ces médicaments sans ordonnance, cela veut donc dire que les AINS et l'aspirine leur sont prescrits par un médecin. Parmi les AINS cités, on retrouve 2 utilisations par voie topique, ce qui diminue nettement le risque d'interactions médicamenteuses. Une maman a spécifié qu'elle donnait du Nureflex® sirop (ibuprofène) à sa fille pour soulager ses douleurs, et qu'elle ne savait pas que c'était contre-indiqué avec son traitement par méthotrexate.



*Figure 19 : Répartition des différents AINS cités par les patients qui les prennent comme « anti-douleur »*

Dans la seconde partie de la question, nous avons demandé aux patients s'ils prenaient ces médicaments « anti-douleur » sans ordonnance. 57 personnes ont répondu non et 13 personnes oui. Cela signifie que plus de 18% des patients interrogés s'automédiquent pour traiter leur douleur. 15 réponses ont été citées.



*Figure 20 : Répartition des médicaments déclarés être pris sans ordonnance par les patients*

Parmi ces 15 réponses, la prise de paracétamol seul a été citée 12 fois, la prise de Prontalgine® (paracétamol+caféine+codéine) citée 1 fois, tout comme la prise d'ibuprofène et la prise de Di-Antalvic®. Il faut entendre que la prise de Di-Antalvic® s'est effectuée sans ordonnance par un patient, par le fait qu'un médecin lui avait prescrit cette spécialité précédemment et que le patient prend ce médicament en fonction de ses besoins.

Le paracétamol seul représente 80% des médicaments pris en automédication par les patients pour soulager leur douleur.

#### IV-6-4. Information reçue par le patient sur son traitement

##### - Bonne information reçue lors de la mise en place du traitement ?

Près des 3/4 des patients interrogés (soit 52 personnes, 74,3%) estiment avoir été suffisamment informés sur leur traitement lors de la mise place de celui-ci, alors que plus de 1/4 (soit 18 patients, 25,7%) estime en revanche ne pas avoir été suffisamment informé. Parmi ces patients mal informés, 1 a précisé que son médecin n'avait mis en valeur que les avantages du traitement par méthotrexate et pas assez les inconvénients. Un autre a expliqué qu'il avait eu très peu d'informations sur le méthotrexate par rapport à l'information reçue son traitement par Humira® (qui lui est également prescrit).

##### - Qui a informé les patients ?

Les patients, qui estiment avoir reçu une bonne information, ont été informés sur leur traitement le plus souvent par le rhumatologue (pour 17 patients), puis on retrouve le médecin en « terme général » qui est cité par 10 patients et enfin le spécialiste pour 7 patients. 9 patients n'ont pas précisé quel médecin les avait informés.

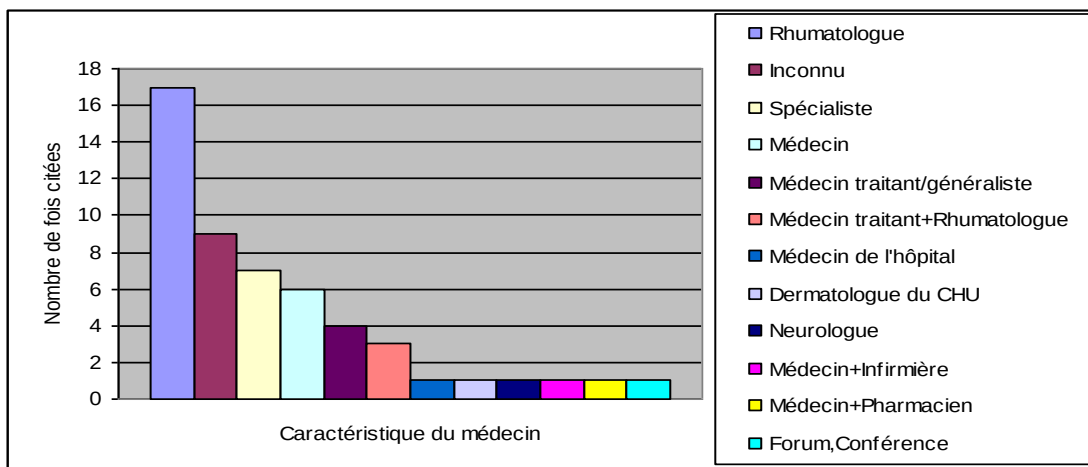


Figure 21 : Répartition des caractéristiques des médecins cités par les patients qui estiment avoir été bien informés sur leur traitement lors de la mise en place de celui-ci

On note que l'information communiquée par le pharmacien lors de la mise en place du traitement n'a été citée qu'une seule fois.

Parmi les patients qui s'estiment mal informés, 3 ont précisé le rhumatologue comme étant le médecin informateur.

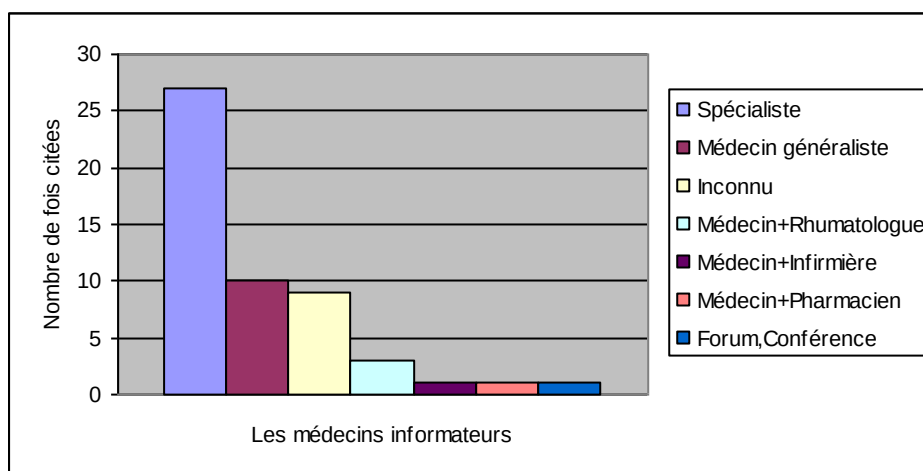


Figure 22 : Répartition des médecins informateurs cités par les patients qui estiment avoir été bien informés lors de la mise en place de leur traitement

#### - Forme d'information reçue ?

Parmi les 52 patients qui s'estiment bien informés, plus de 80% (soit 42 personnes) ont reçu cette information par communication orale, 6 patients l'ont reçue par oral et par écrit, alors qu'un seul patient n'a reçu l'information sur son traitement uniquement que par écrit. 3 patients n'ont pas précisé la forme de la source d'information.

Un patient a déclaré qu'Internet était une source d'information pour lui sur son traitement et un autre a précisé que des conseils avaient été inscrits sur son ordonnance.

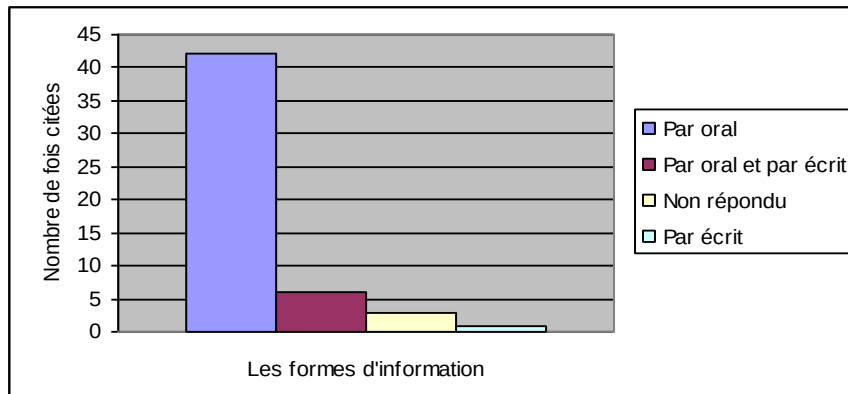


Figure 23 : Répartition des différentes formes d'informations reçues par les patients qui estiment avoir été bien informés lors de la mise en place de leur traitement

Parmi les 18 patients qui s'estiment mal informés, 9 ont voulu préciser qu'ils avaient reçu cette information uniquement par communication orale (même si cette partie de question ne leur était pas destinée).

#### - Forme d'information souhaitée ?

Parmi les 18 patients estimant avoir été mal informés, 2 n'ont pas du tout précisé la forme d'information souhaitée. La réponse la plus citée est un souhait d'information uniquement par document écrit (pour 7 d'entre eux, soit 38,9%). Ensuite, les différentes réponses citées par ces patients sont assez variées comme le montre le graphique suivant.

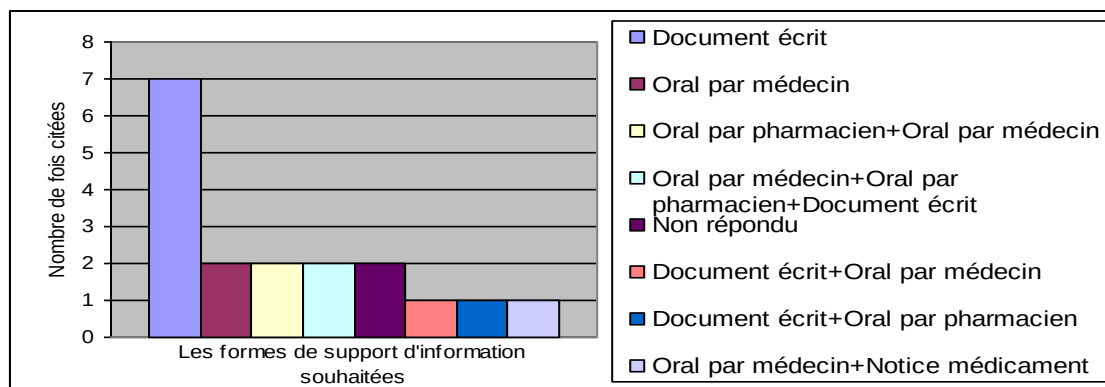


Figure 24 : Répartition des différentes formes de support d'information souhaitées par les patients qui estiment avoir été mal informés lors de la mise en place de leur traitement

Parmi les 52 patients bien informés, 9 ont tout de même voulu préciser la forme de support d'information qu'ils auraient souhaitée recevoir (cette partie de question ne leur était pourtant pas destinée mais cela montre le désir des patients de vouloir bien connaître leur traitement). Là encore, la réponse la plus souvent retrouvée (pour 5 patients) est un souhait de support d'information avec des documents écrits.

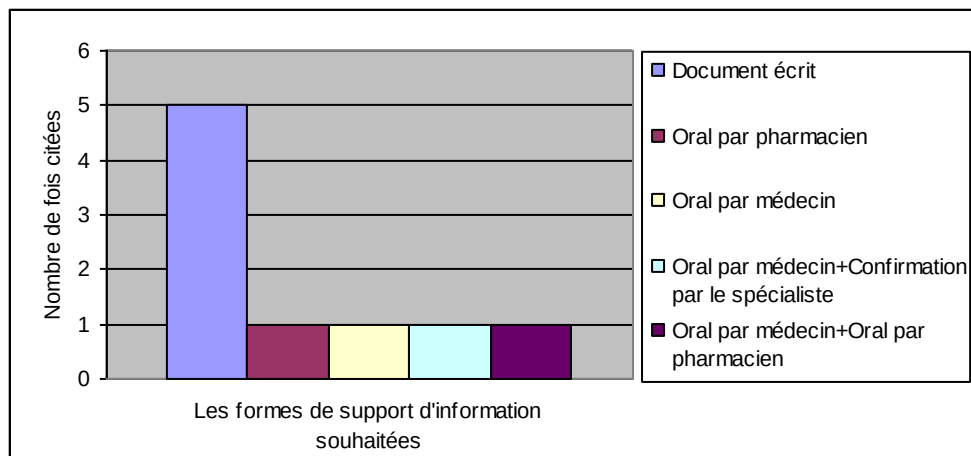


Figure 25 : Répartition des différentes formes de support d'information souhaitées par les patients qui estiment tout de même avoir été bien informés lors de la mise en place de leur traitement

En résumé, sur l'ensemble des patients ayant répondu à cette partie de question, 17 auraient souhaité recevoir une information sur leur traitement par des documents écrits, 11 par communication orale de la part de leur médecin et 7 par communication orale de leur pharmacien.

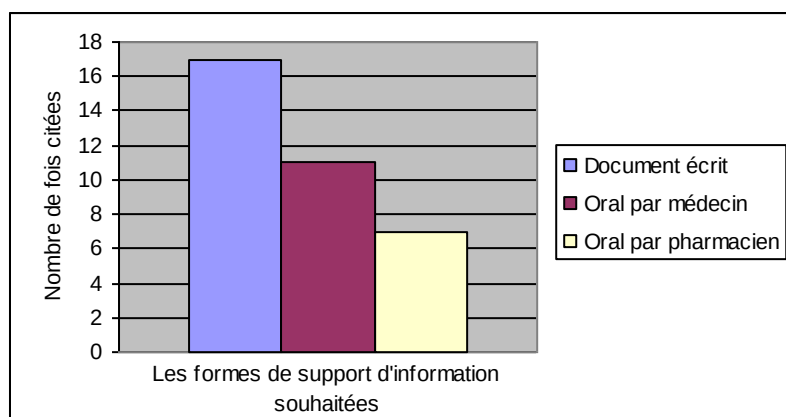


Figure 26 : Répartition des différentes formes de support d'information souhaitées par l'ensemble des patients ayant répondu à cette question

## IV-7. Modalités de prescription de l'acide folique

### IV-7-1. Patients recevant une supplémentation en folates

Parmi tous les patients interrogés, seulement 4 (soit 5,7% des cas) n'ont pas de prescription d'acide folique associée à leur traitement par méthotrexate. 94,3% des patients ont donc régulièrement une prescription pour une supplémentation en folates.

On note également que pour les 4 patients en instauration de traitement, une supplémentation en acide folique est prescrite pour chacun d'entre eux.

#### IV-7-2. Les spécialités

La spécialité à base de folate la plus souvent prescrite est la Spéciafoldine® (59 fois soit 89,4% des prescriptions), ensuite on retrouve l'Acide folique CCD® (5 prescriptions soit 7,6% des prescriptions) et enfin on observe 2 prescriptions de Lederfoline® (soit 3% des prescriptions). Cette dernière spécialité est prescrite dans les 2 cas pour la supplémentation en acide folinique de patients traités par voie parentérale. Ces trois spécialités sont prescrites au même dosage : à savoir 5 mg/comprimé.

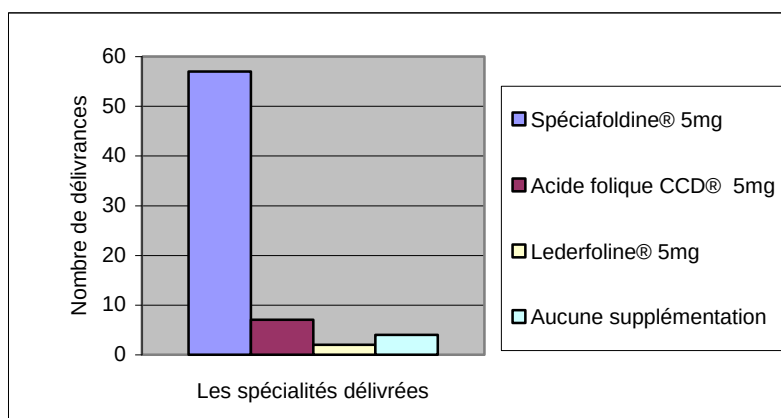


Figure 27 : Répartition des spécialités délivrées au comptoir à base de folate

Ce qui est à noter, là encore, c'est que le nombre de prescriptions et le nombre de délivrances de ces spécialités ne correspondent pas. En effet, on retrouve 2 délivrances à l'officine d'Acide folique CCD® à la place de la Spéciafoldine® prescrite. Cela s'explique par le fait que l'Acide folique CCD® est considéré comme un générique [44]. La Spéciafoldine 5mg® a donc été substituée 2 fois au comptoir par l'Acide folique CCD 5mg®. La substitution ne représente ici que 3,1% des prescriptions d'acide folique.

#### IV-7-3. La posologie

Les posologies s'étalent de 5 mg (soit 1 comprimé) à 60 mg (12 comprimés) d'acide folique/semaine/patient. Un seul patient n'a pas renseigné la posologie de son traitement par acide folique.

La quantité totale de milligramme d'acide folique (ou acide folinique) prise par semaine pour ces 65 patients est de 807,5 mg soit une posologie moyenne de 12,4 mg d'acide

folique/semaine/patient. Cela correspond à presque 2,5 comprimés d'acide folique/semaine/patient. (Rappelons que la posologie moyenne de MTX prescrit ici est de 11,7 mg/semaine/patient).

Cette moyenne est un peu élevée, en effet, nous avons vu dans la partie B, que le rapport recommandé entre les posologies d'acide folique et MTX devait être inférieur à 1, avec dans le meilleur des cas, une posologie d'acide folique représentant 1/4 de la posologie hebdomadaire de MTX.

Ce qui est plus surprenant là encore, c'est la prise de 60 mg d'acide folique par un des patients. Ce patient prend 1 comprimé de méthotrexate par jour et ce, sur 3 jours dans la semaine, ce qui lui fait une posologie hebdomadaire de 7,5 mg de MTX. Or, il prend son traitement d'acide folique tous les 4 autres jours de la semaine à la posologie de 1 comprimé 3 fois/jour, ce qui fait au final une posologie hebdomadaire de 60 mg ! En observant l'ordonnance jointe, on s'aperçoit que la prescription n'est pas très claire et qu'elle porte à confusion.

#### IV-7-4. La répartition des prises

On observe que près de 90% des patients sous acide folique, ou acide folinique, (soit 59 personnes) prennent leur traitement sur une seule journée dans la semaine. 1 seul patient prend son traitement de façon étalée sur 2 jours différents dans la semaine. 3 patients étalent les prises d'acide folique sur 3 jours différents dans la semaine (soit 4,5%), 1 patient sur 4 jours et enfin 2 patients sur 6 jours de la semaine.

A noter qu'un patient a précisé qu'il avait eu un traitement par acide folique à prendre une seule fois dans la semaine mais qu'il a été arrêté depuis. Un autre déclare ne pas suivre correctement le traitement hebdomadaire par acide folique qui lui a été prescrit.

Les 2 patients qui prennent leur acide folique de façon étalée sur 6 jours différents de la semaine suivent tous un traitement par voie parentérale de méthotrexate. Cela revient en fait à prendre de l'acide folique tous les jours de la semaine sauf le jour de l'injection de MTX. Un troisième patient, dont nous venons de parler quelques lignes plus haut, prend également de l'acide folique tous les jours de la semaine (soit 4 jours) sauf les jours où il prend son MTX.

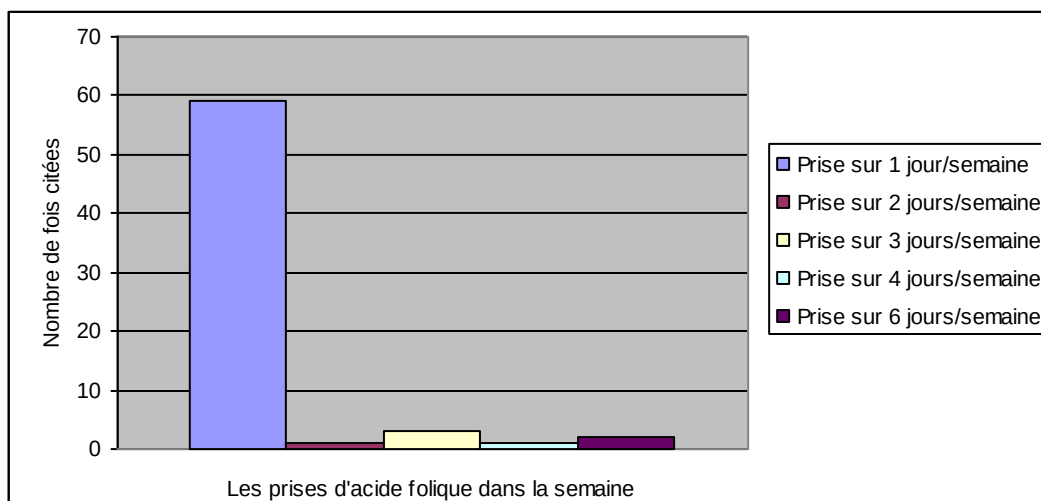


Figure 28 : Répartition de l'étalement des prises d'acide folique dans la semaine pour l'ensemble des patients

La totalité des patients qui déclare prendre leur acide folique sur une seule journée de la semaine affirment prendre ce traitement un jour fixe. Parmi ces 59 patients, 35 déclarent le prendre le surlendemain de la prise de méthotrexate (soit plus de 53% des patients supplémentés en folate), 9 le prennent 3 jours après, 3 le prennent le lendemain et surtout 3 patients prennent leur acide folique le même jour que le MTX. Or, d'après les recommandations, le fait de prendre la supplémentation en folate le même jour que le traitement par méthotrexate risque de diminuer l'efficacité de celui-ci.

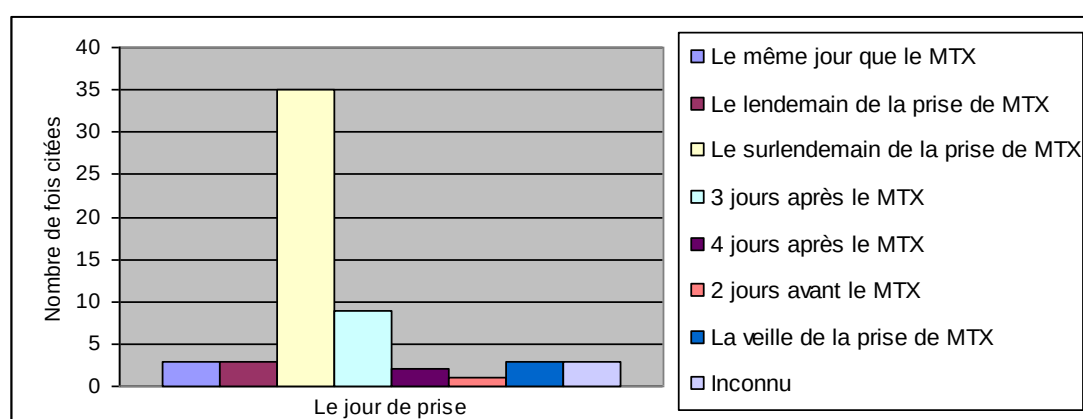


Figure 29 : Répartition du jour de prise de l'acide folique, par rapport au traitement par méthotrexate, parmi les patients qui prennent leur supplémentation sur une seule journée dans la semaine



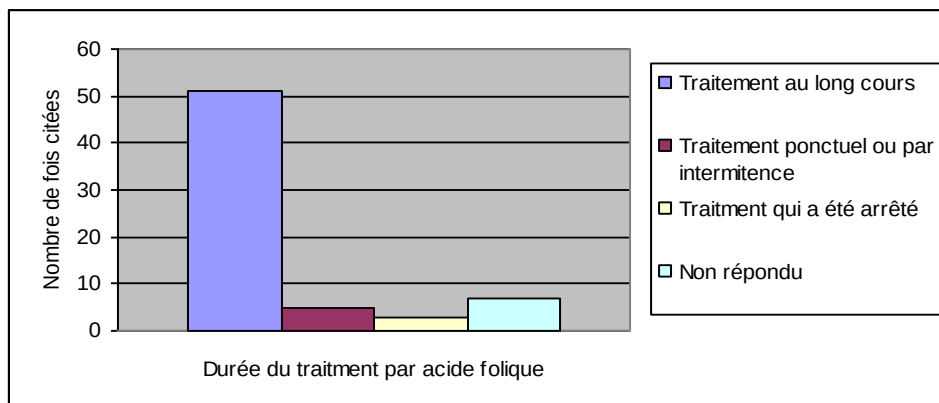
## IV-8. La partie pharmacien

Dans cette seconde partie du questionnaire, il était demandé aux étudiants de pharmacie, autant que faire se peut, de regarder dans l'historique informatique de leur patient afin de pouvoir les aider à répondre aux questions sur les coprescriptions. Ce travail pouvait bien évidemment être fait lors d'un moment de libre à l'officine. Le patient concerné n'avait pas nécessairement besoin d'être présent.

1 seul étudiant n'a pas du tout rempli cette dernière page du questionnaire (oubli ? impossibilité de retrouver les informations dans l'historique ?)

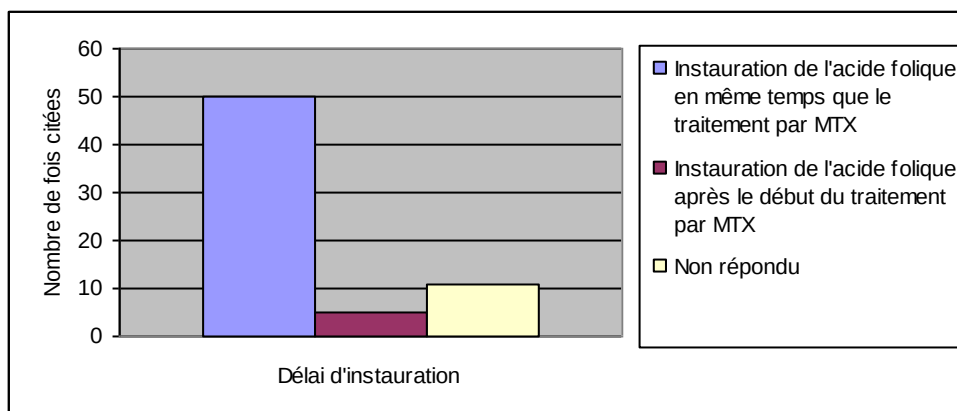
### IV-8-1. Les prescriptions d'acide folique

Parmi les 66 patients supplémentés en acide folique, il a été rapporté que 51 (soit 77,3%) d'entre eux prenaient ce traitement au long cours, pour 5 d'entre eux (soit 7,6%) il s'agit d'un traitement ponctuel ou par intermittence, et enfin pour 3 patients (soit 4,5%) le traitement par acide folique a été arrêté. A la vue des réponses, nous ne pouvons pas préciser si le traitement a été interrompu dans le passé ou bien s'il est actuellement arrêté. Il y a 7 cas où nous n'avons pas eu de réponse.



*Figure 30 : Répartition des durées de prise de traitement d'acide folique parmi les patients supplémentés*

Pour 50 patients (soit 75,8%), le traitement par acide folique a été mis en place en même temps que le traitement par méthotrexate, 5 patients ont été supplémentés en acide folique après le début du traitement par méthotrexate. Il y a 11 cas où nous n'avons pas eu de réponse.



*Figure 31 : Répartition des patients en fonction du délai d'instauration de la supplémentation en acide folique par rapport à la mise en place du traitement par méthotrexate*

On observe dans les réponses que pour plus de 62% des patients (41 personnes), le traitement par acide folique a été mis en place en même temps que le traitement par méthotrexate et que c'est un traitement envisagé au long cours.

Parmi les 4 instaurations de traitement par MTX, tous les patients ont de l'acide folique prescrit et 2 ont déclaré que cette supplémentation était mise en place au long cours.

#### IV-8-2. Les coprescriptions

Avec les 2 dernières questions de ce questionnaire, nous avons voulu faire un état des lieux sur les différentes coprescriptions, notamment de certains anti-inflammatoires et antibiotiques, retrouvées dans l'historique informatique des patients traités par méthotrexate. Cela a pour but d'essayer de repérer les patients à risque d'interactions médicamenteuses et donc pouvant présenter potentiellement des effets indésirables ou une certaine toxicité suite à un déséquilibre du traitement par MTX.

##### - les coprescriptions d'anti-inflammatoires

On observe que dans plus de 17% des cas (soit 12 patients), la présence de prise régulière de salicylés est retrouvée. Pour 28,6% des cas (20 patients), c'est une prise régulière d'AINS qui est déclarée et enfin dans 60% des cas (soit 42 patients), on retrouve la prise régulière de corticoïdes per os. Ce dernier chiffre est important mais, comme nous l'avons précisé précédemment, cela s'explique par le fait que les corticoïdes font également partis du traitement de la polyarthrite. Or, pour près de 73% des patients interrogés, l'indication du méthotrexate concerne la polyarthrite. Les salicylés retrouvés sont principalement pris à faible dose puisqu'il s'agit en fait du Kardégic®. A noter qu'à priori, aucun patient n'a pris de phénytoïne.

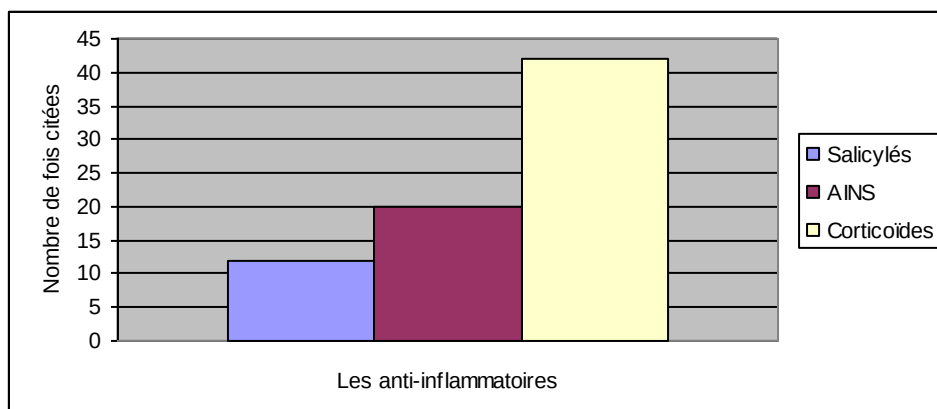


Figure 32 : Répartition des différents anti-inflammatoires pris régulièrement par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique

Il a été déclaré avec certitude que les patients ne prennent pas du tout : de salicylés pour plus de 65% des cas, d'AINS pour près de 63%, et de corticoïdes per os pour près de 33% des cas.

| Le patient prend-t-il également régulièrement des Salicylés ? | n  | %    |
|---------------------------------------------------------------|----|------|
| Oui                                                           | 12 | 17,1 |
| Non                                                           | 46 | 65,7 |
| Ne sait pas                                                   | 12 | 17,1 |

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des prises de salicylés en même temps que leur traitement par méthotrexate

| Le patient prend-t-il également régulièrement des AINS ? | n  | %    |
|----------------------------------------------------------|----|------|
| Oui                                                      | 20 | 28,6 |
| Non                                                      | 44 | 62,9 |
| Ne sait pas                                              | 6  | 8,6  |

Tableau IX : Répartition des patients en fonction des prises d'AINS en même temps que leur traitement par méthotrexate

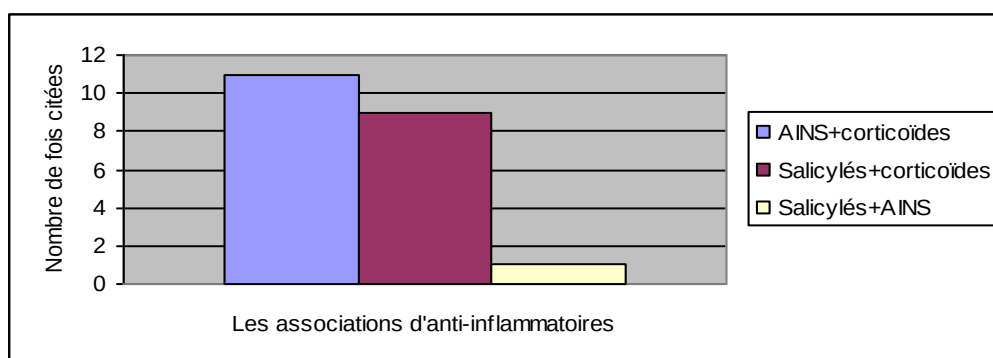
| <b>Le patient prend-t-il également régulièrement des Corticoïdes per os ?</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Oui                                                                           | 42       | 60,0     |
| Non                                                                           | 23       | 32,9     |
| Ne sait pas                                                                   | 5        | 7,1      |

*Tableau X : Répartition des patients en fonction des prises de corticoïdes per os en même temps que leur traitement par méthotrexate*

| <b>Le patient prend-t-il également régulièrement de la Phénytoïne ?</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Oui                                                                     | 0        | 0        |
| Non                                                                     | 54       | 77,1     |
| Ne sait pas                                                             | 16       | 22,9     |

*Tableau XI : Répartition des patients en fonction des prises de phénytoïne en même temps que leur traitement par méthotrexate*

Certains patients prennent plusieurs de ces médicaments en même temps, ce qui majore d'autant plus le risque d'interactions médicamenteuses et de toxicité du méthotrexate. Ainsi, on retrouve l'association de prise de salicylés et d'AINS chez 1 patient, l'association de prise de salicylés et de corticoïdes per os chez 9 patients et enfin une association de prise de corticoïdes per os et d'AINS chez 11 patients.



*Figure 33 : Répartition des anti-inflammatoires pris en association par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique*

Seulement 2 patients prennent uniquement des salicylés, 8 patients uniquement des AINS et 22 uniquement des corticoïdes.

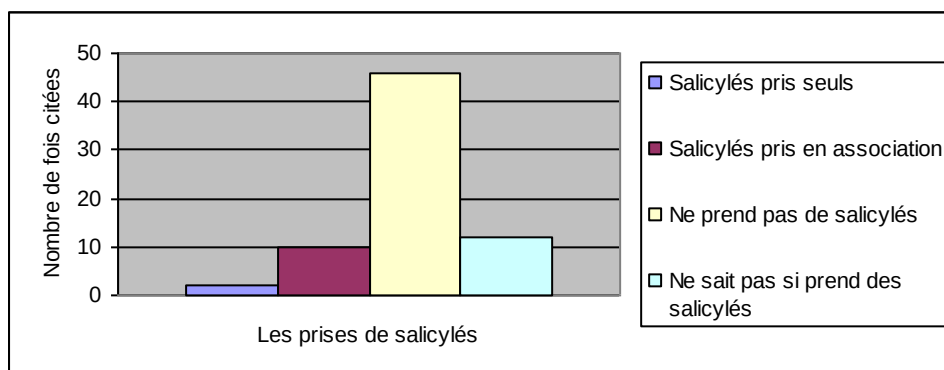


Figure 34 : Répartition des prises de salicylés par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique

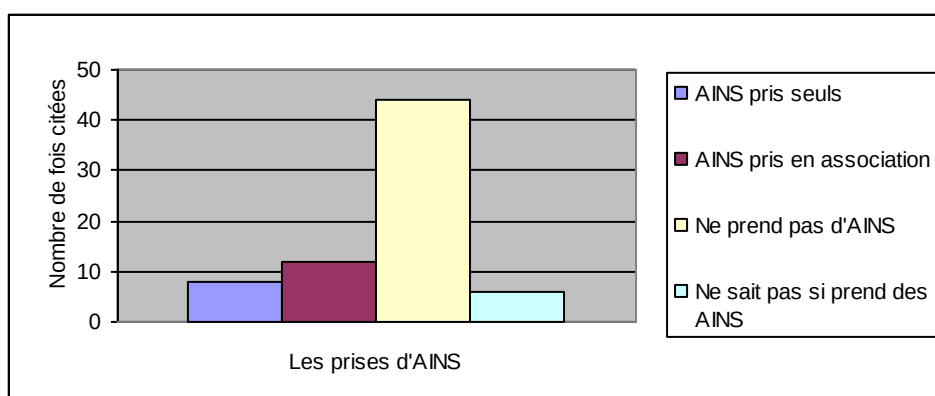


Figure 35 : Répartition des prises d'AINS par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique

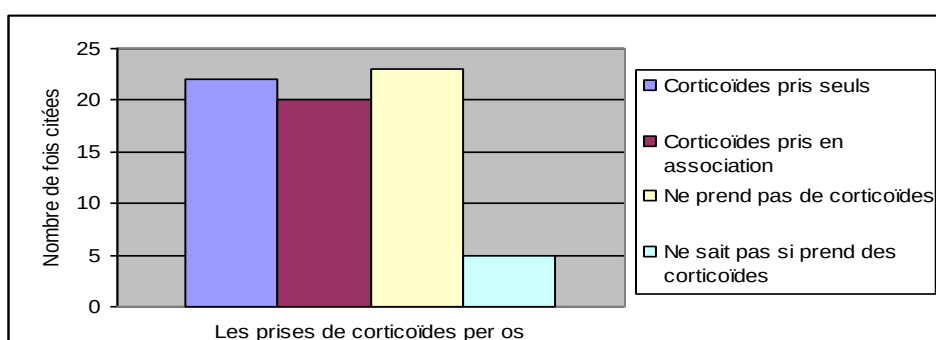


Figure 36 : Répartition des prises de corticoïdes per os par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique

### - les coprescriptions d'antibiotiques

Au niveau des prises d'antibiotiques, on observe que 10 patients ont eu un traitement par pénicilline en même que celui par méthotrexate. Il a été déclaré que pour 2 d'entre eux, la prise de sulfamides et de triméthoprine était également présente.

Dans 30% des cas (soit 21 patients), il a été déclaré avec certitude que la prise d'aucun des ces antibiotiques n'avait été retrouvée dans leur historique.

En résumé : la prise uniquement de pénicillines a été retrouvée chez 8 patients, et pour 2 patients, nous avons retrouvé la présence des trois classes d'antibiotiques dans leur historique.

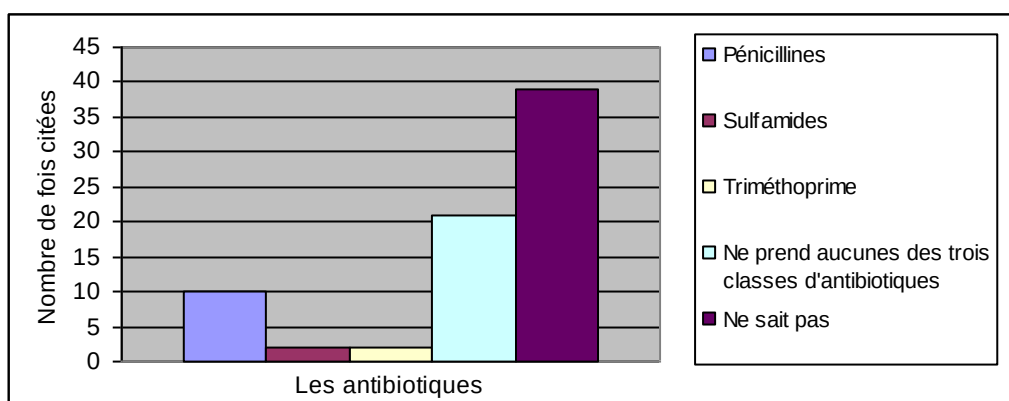


Figure 37 : Répartition des différents antibiotiques pris par les patients traités par méthotrexate d'après leur historique informatique

## V. Biais

Comme pour tout questionnaire et analyse de résultats, il existe un certain nombre de biais présents dans cette étude. Lors de la rédaction et de la distribution du questionnaire, nous avons essayé de les minimiser au maximum, mais certains demeurent inévitables.

Tout d'abord, les questionnaires réceptionnés ne tiennent compte que des réponses des patients s'étant déplacés à l'officine. Les personnes vivant en maison de retraite, par exemple, n'ont ainsi pas pu être questionnées. Le fait de pouvoir se déplacer et venir chercher son traitement à la pharmacie est un avantage certain. Les patients peuvent bénéficier des conseils associés à l'ordonnance, des rappels sur les modalités de prises et précautions particulières à respecter pendant le traitement. Ils peuvent également poser des questions à la pharmacie s'ils ont besoin d'informations complémentaires. En revanche, les personnes en maison de retraite ne bénéficient pas des mêmes conditions de délivrance de leur traitement. Le risque de confusion, de mauvaise compréhension ou manque d'information est beaucoup plus important pour eux. Les sources d'erreurs dans la prise du traitement peuvent être ainsi majorées (par manque d'autonomie, difficultés intellectuelles liées à l'âge ou à des pathologies, confusion dans l'administration des traitements par les infirmières, etc.).

Les questionnaires n'ont pu être remplis à l'officine que lorsque l'étudiant en 6<sup>ème</sup> année était présent. Les patients qui venaient chercher leur traitement en dehors des jours de travail de l'étudiant n'ont donc pas été questionnés. De plus, le remplissage et le retour des questionnaires au CRPV étaient dépendants de la coopération et du sérieux de l'étudiant. Tous les patients traités par méthotrexate des officines sélectionnées n'ont ainsi pas pu être recensés. Le nombre de patient, par pharmacie, effectivement traité par MTX est donc sous estimé dans notre analyse.

Les patients interrogés ne regroupaient que les personnes actuellement sous traitement par méthotrexate et qui présentaient une ordonnance à l'officine. En effet, les patients qui ont eu, dans le passé, un traitement par méthotrexate, mais qui est arrêté depuis, n'ont donc pas été questionnés ici. Si jamais un patient de l'officine était hospitalisé, suite à des effets indésirables graves dus au MTX par exemple, il n'a lui aussi pas pu être détecté et interrogé. Seules les réponses des patients poursuivant actuellement leur traitement et présentant leur prescription au comptoir ont donc pu être recueillies.

Pour l'analyse des résultats, nous n'avons tenu compte uniquement que des prescriptions présentées au comptoir de l'officine. Il s'agissait essentiellement d'ordonnances de renouvellement, faites par le médecin généraliste, et donc ne concernait pratiquement que des patients traités déjà depuis un certain temps par MTX. Très peu de prescriptions initiales ont été présentées par les patients. Cela laisse à penser que les patients ont l'habitude du MTX et connaissent correctement leur traitement ainsi que les précautions d'emploi.

La plupart des étudiants ont effectué leur stage de 6<sup>ème</sup> année dans des officines Nantaises ou bien situées dans un rayon proche de Nantes. Dans la majorité des cas, les patients traités par méthotrexate et interrogés sont suivis par des spécialistes de centres hospitaliers, et essentiellement au CHU Hôtel-Dieu de Nantes. Nous pouvons supposer que les prescripteurs ont l'habitude de ce traitement, qu'ils ont reçu les dernières recommandations et qu'ils peuvent ainsi correctement informer leur patient sur les modalités de prise et précautions d'emploi.

Au niveau des spécialités de méthotrexate prescrites, nous avons retrouvé très peu le Métoject®. Ceci s'explique tout simplement par le fait qu'il s'agit d'une spécialité récente, elle n'a été mise sur le marché qu'en 2006. Le méthotrexate par voie orale reste la forme la plus prescrite.

Enfin, il se peut que certains résultats soient légèrement différents de la réalité car les questionnaires ne se remplissent qu'avec les dires du patient. Mais ce risque est présent comme pour tout autre sondage de population.



## VI. Analyse des résultats

Le taux de participation à cette étude est très bon. En effet, plus de 70% des étudiants sollicités nous ont retourné des questionnaires remplis. Les étudiants ont très bien coopéré, malgré la difficulté que représentent la réalisation d'un questionnaire et le recueil d'informations au comptoir dans la pratique professionnelle de tous les jours et, ce d'autant plus, que la population cible est peu nombreuse.

Plus de 50% des questionnaires distribués ont été recueillis remplis au CRPV. Ce taux réponse est correct du fait du faible échantillon de patients potentiellement traités par MTX à faible dose. Nous avons une moyenne de 2,3 questionnaires remplis par pharmacie. Ce chiffre correspond donc également au nombre de patients traités par MTX à faible dose par pharmacie. Ce qui confirme bien le fait qu'il ne s'agit pas d'un traitement courant à l'officine.

Près de 80% des officines sollicitées se situaient dans des villes du département de la Loire-Atlantique, et donc potentiellement proche du CHU de Nantes. Cela laisse à supposer que les prescripteurs ne sont pas dans des cabinets isolés à la campagne, et qu'ils sont peut-être plus habitués à ce type de traitement. Ils peuvent plus facilement correspondre entre spécialistes et généralistes, ainsi que se tenir au courant des nouvelles recommandations.

L'âge moyen des patients est proche de 60 ans. Près de 74% des patients ont plus de 55 ans et presque 30% ont plus de 70 ans. Malheureusement, la population cible du méthotrexate, de part les pathologies traitées, est une population majoritairement âgée. Or, nous avons vu qu'il s'agissait des personnes les plus à risque de présenter des effets indésirables ou une toxicité suite au traitement par MTX.

Les femmes représentent plus de 67% des patients étudiés. Il y a donc deux fois plus de femmes qui sont traitées par cette molécule que d'hommes.

Tous les patients semblent connaître l'indication pour laquelle le méthotrexate leur a été prescrit. Au niveau de ces indications, 70% des prescriptions concernent la PR. Ce qui confirme le fait que 2 patients sur 3 interrogés sont de sexe féminin, puisque la PR touche essentiellement les femmes. Les autres indications sont aussi diverses que variées. Il est à noter que seulement 4 patients sont traités pour un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique, ce qui est assez peu finalement si l'on considère la population potentiellement atteinte par ces pathologies. Nous avons retrouvé également une jeune patiente de 6 ans qui est traitée par Métoject® pour une arthrite idiopathique juvénile. C'est une pathologie assez rare, avec environ 3 000 enfants atteints en France et seulement 200 d'entre eux sont une population cible du Métoject®.

Pour le reste des patients, soit près de 23%, le méthotrexate est prescrit pour des indications qui ne sont pas citées dans l'AMM. Cependant, il s'agit de pathologies inflammatoires dans chacun des cas et avec le recul vis-à-vis des prescriptions de certains spécialistes, le méthotrexate s'est montré très efficace également dans le traitement de ces maladies.

Le traitement par MTX a débuté depuis environ 55 mois pour ces patients, soit une durée moyenne de 4,6 ans. Dans près de 95% des ordonnances présentées, il s'agissait de renouvellement. Cela laisse à supposer que ces patients connaissent bien leur traitement et les précautions à respecter. Nous n'avons recueilli que 4 instaurations de traitement au cours de ces 6 mois. Le fait que ces 4 patients aient été accueillis par des étudiants a peut-être été un avantage pour eux. En effet, ces étudiants ont reçu une formation sur le bon usage du méthotrexate à faible dose et sur les différentes précautions à respecter au cours du traitement lors d'un enseignement dirigé à la faculté. Les patients ont ainsi pu bénéficier de toute l'attention des étudiants et de leurs conseils quant à la prise du MTX.

Dans plus de 91% des cas, les prescriptions concernaient une forme orale de méthotrexate (Novatrex® ou Méthotrexate Bellon®). Ce qui est tout à fait logique puisque le traitement par voie orale est celui qui est prescrit en première intention. Seul 6 patients suivent un traitement par voie parentérale (Métoject® ou Méthotrexate Bellon®). Ce faible chiffre n'est pas étonnant. En effet, le traitement par voie parentérale est un petit peu plus onéreux que pour la voie orale. Il n'est mis en place que lorsque les patients ont des problèmes de tolérance digestive avec les comprimés ou bien lorsqu'ils n'arrivent pas à respecter la prise hebdomadaire du traitement. De plus, le Métoject® est une spécialité très récemment mise sur le marché (en 2006) et donc plus rarement prescrite car moins bien connue.

Ce qui est à noter en revanche, c'est que le nombre de prescriptions et le nombre de délivrances de ces spécialités ne correspondent pas. Cela s'explique par le fait que le Méthotrexate Bellon® en comprimés est considéré comme un générique. Le Novatrex® a donc été substitué 7 fois au comptoir par le Méthotrexate Bellon® comprimés. La substitution représente ici 10,9% des prescriptions de méthotrexate par voie orale.

Les prescripteurs, pris en compte dans cette étude, sont ceux notés sur les ordonnances amenées à l'officine. Le traitement est, ici dans 90% des cas, prescrit soit par un médecin généraliste, soit par un rhumatologue. Parmi les 10% des ordonnances restantes, la spécialité des prescripteurs est assez variée.

Les médecins généralistes constituent un peu moins de la moitié des prescripteurs (47,1%). Ceci confirme bien le fait qu'il s'agit essentiellement d'ordonnance de renouvellement de traitement. Les rhumatologues constituent eux près de 43% des prescripteurs mais ce chiffre ne reflète que les ordonnances présentées au comptoir. Il pourrait largement être supérieur si l'on prenait en compte le prescripteur initial du traitement.

Dans plus de 67% des cas, l'ordonnance rédigée provient d'un médecin de ville (généraliste ou spécialiste) alors que dans 31,4% des cas le traitement est prescrit par un spécialiste hospitalier. Il est à noter que 18,6% des prescriptions sont rédigées par un spécialiste de CHU Hôtel-Dieu de Nantes. Un peu moins d'1 patient sur 3 est donc suivi régulièrement dans un centre hospitalier.

La posologie moyenne, toutes voies d'administration confondues, retrouvée est de 11,7 mg de MTX/semaine/patient. Pour la voie orale, la posologie moyenne est de 11,4 mg/semaine/patient (soit près de 4,5 comprimés) alors que pour la voie parentérale, la posologie est plus élevée avec une moyenne de 15 mg/semaine/patient. Ceci confirme bien le fait qu'avec les injections de MTX, du fait d'une meilleure tolérance, on peut se permettre d'augmenter les posologies hebdomadaires.

Au niveau de la répartition des prises de MTX dans la semaine, nous avons retrouvé des fractionnements aussi divers que variés. Rappelons que l'AMM préconise une prise unique hebdomadaire du MTX ou alors une prise orale pouvant être fractionnée en 3, le tiers de la dose étant donné 3 fois à 12 heures d'intervalle (dans le psoriasis).

Ici, plus de 61% des patients respectent bien la prise unique du méthotrexate dans la semaine. Pour 30% des patients, la prise hebdomadaire est fractionnée en 2. Le reste des patients (8,6%) fractionne leur prise en 3. Le fractionnement en 2 de la dose n'est pas préconisé au niveau de l'AMM et les pathologies traitées chez ces patients n'expliquent pas ce schéma thérapeutique.

Parmi les patients qui fractionnent leur prise, pour 30% d'entre eux l'intervalle de temps entre chacune des prises de MTX dans la semaine est de 12h (schéma préconisé dans le traitement du psoriasis), alors que dans 4,3% des cas l'intervalle de temps est de 6h et enfin, pour également 4,3% des cas l'intervalle est de 24h. Le fractionnement de la dose hebdomadaire de méthotrexate toutes les 6h ou toutes les 24h n'est pas cité dans l'AMM. Ces types des schémas thérapeutiques ne sont pas retrouvés dans la littérature. Certains prescripteurs ont peut-être du adapter le schéma thérapeutique en fonction du patient et de sa tolérance au traitement, mais aucune recommandation n'a été établie pour ces schémas de prise.

90% des patients interrogés prennent leur traitement effectivement sur une seule journée dans la semaine et respectent donc bien la prise hebdomadaire de MTX. Les patients qui prennent leur traitement de façon étalée sur 2 jours différents dans la semaine comptent pour 8,6%. Enfin, 1 seul patient étale la prise de son traitement sur 3 jours différents dans la semaine. En revanche, tous les patients déclarent prendre le MTX un jour fixe de la semaine, donc cela veut dire que même les patients qui étalent leur traitement sur plusieurs journées, respectent toujours les mêmes jours de prise. Le fait de multiplier le nombre de fractionnement et d'étaler les prises sur plusieurs jours dans la semaine augmente considérablement le risque de confusions et d'erreurs dans les prises.

Parmi les 61% des patients dont le traitement par MTX n'est pris qu'au cours d'une seule journée dans la semaine, c'est une prise le lundi qui a été la plus souvent citée. Parmi l'ensemble des patients interrogés, 44% déclarent prendre, ou commencer leur traitement, un lundi. Le fait de commencer son traitement le premier jour de la semaine serait-il un bon moyen pour se rappeler son jour de prise et limiter les oublis ?

Tous les patients sont bien connus des officines sollicitées, il n'y a pas eu de nouveau patient recensé dans cette étude. Cela veut donc dire qu'ils viennent régulièrement au comptoir et sont ainsi suivis à la pharmacie. Les membres de l'équipe officinale peuvent donc s'assurer que le traitement se passe correctement ou bien détecter les éventuels problèmes (effets secondaires, surdosage, toxicité, non respect des posologies, etc.).

De plus, tous les patients interrogés affirment avoir une prise de sang associée à leur traitement, ce qui est tout à fait rassurant quant au bon suivi médical. Au niveau de la fréquence de réalisation du bilan biologique, les résultats sont très aléatoires. La fréquence la plus souvent citée est une réalisation mensuelle de la prise de sang, dans près de 36% des cas. Pour plus de 58% des patients, le bilan est effectué tous les mois ou bien tous les 2 mois. C'est une fréquence tout à fait correcte pour pouvoir assurer un bon suivi médical. 23% des patients ont également précisé que le rythme de leur prise de sang était plus rapproché au début du traitement et 3 ont même déclaré avoir eu des modifications dans la prescription de leur traitement suite aux résultats des bilans biologiques. Ceci prouve l'intérêt de la réalisation régulière des bilans, permettant ainsi de détecter des anomalies biologiques et adapter alors le traitement.

D'ailleurs, plus de 44% des patients affirment avoir eu des modifications de prescription au cours de leur traitement. Ils ont tous donné une raison pour justifier ces changements, et la plus fréquente est en fait une simple adaptation posologique. D'autres changements sont plus importants à relever comme 3 arrêts ponctuels de traitement (suite à

des effets indésirables gênants) et 1 définitif (suite à une pneumopathie allergique). Il y a également eu 3 passages de la voie orale à la voie parentérale, faisant suite à la survenue de nausées importantes avec la prise de comprimés dans 2 cas. Enfin, il a fallu fractionner la prise hebdomadaire d'un patient car il se sentait trop fatigué après sa prise unique de ses comprimés.

Il est à noter que 70% des patients affirment ne pas avoir eu d'effets indésirables lors de leur traitement par MTX. Ceci est tout à fait rassurant quant à la bonne tolérance générale du méthotrexate par les patients. Parmi ceux qui déclarent en avoir eu, 27 effets différents ont été cités. Certains patients ont ainsi présenté plusieurs effets indésirables au cours de leur traitement. La plupart de ces effets indésirables sont bien connus du traitement par MTX et sont peu graves. Les troubles les plus fréquemment cités sont des nausées, vomissements, grande fatigue, douleurs épigastriques, chute de cheveux et atteintes cutanéomuqueuses.

Mais ce qui est très important à noter, c'est que 3 patients ont présenté une atteinte pulmonaire et 1 patient a eu une diminution du nombre de ses plaquettes. Ce sont des effets indésirables rares mais malheureusement très graves. D'ailleurs, cela a nécessité un arrêt provisoire du traitement pour certains et un arrêt définitif pour un patient (suite à une pneumopathie allergique).

Parmi notre faible échantillon de patients (70 au total), nous avons tout de même recensé 4 patients qui ont présenté des effets indésirables graves et potentiellement mortels s'ils ne sont pas détectés à temps. Ce qui prouve là encore que la toxicité du méthotrexate est un problème de santé publique actuel et qui pousse chaque professionnel de santé à la prudence et au suivi rapproché de tous les patients traités par MTX.

Au niveau du ressenti des patients vis-à-vis de ce schéma thérapeutique particulier du méthotrexate, il apparaît que 90% d'entre eux estiment que les modalités d'administration du traitement leur paraissent simples. Apparemment, les patients ont été clairement informés et ils ont l'air d'avoir bien compris la façon de prendre le méthotrexate. Cependant, certains ont précisé qu'il fallait rester très attentif et que ces modalités pouvaient se révéler plus compliquées avec la prise d'acide folique. Effectivement, 8,5% des patients trouvent tout de même cela compliqué et 1 seul patient déclare que les modalités d'administrations sont très compliquées. Enfin, pour les 4 patients dont c'est la première délivrance, les modalités d'administration leur paraissent simples pour tous les 4. Il reste à savoir si au quotidien ces modalités leur paraîtront toujours aussi simples et s'ils pourront bien intégrer ce schéma thérapeutique dans leur vie de tous les jours.

Plus de 81% des patients interrogés affirment ne pas oublier de prise dans leur traitement. Ce chiffre est sans doute un peu surestimé car certains n'ont peut-être pas osé avouer l'oubli de prise face à l'étudiant..., d'autres ont une forme injectable de méthotrexate (et donc administré par une infirmière) ou bien commence pour la première fois ce traitement.

Seulement 1 patient sur 5 affirme donc oublier des prises. En général, les patients réagissent très correctement face à un oubli. Près de 70% d'entre eux sautent la prise ou alors prennent la dose le lendemain du jour prévu et continuent le traitement normalement la semaine suivante. Personne n'a déclaré prendre double dose en voulant rattraper la prise oubliée. En règle générale, les patients semblent avoir été plutôt bien informés et sont avertis de la conduite à tenir face à un oubli. Il est à noter tout de même qu'une seule personne a spécifié qu'elle ne savait pas comment il fallait réagir si jamais elle oubliait une prise. Il y a donc eu ici un défaut d'information pour cette patiente, qui a pu être corrigé au comptoir lors d'une discussion engagée avec l'étudiant grâce au questionnaire de cette étude.

Certains ont précisé utiliser un semainier. Ceci pourrait être une très bonne solution pour un grand nombre de personnes, permettant ainsi de préparer à l'avance leur traitement pour la semaine et donc limiter les confusions et les oublis.

Sinon, en ce qui concerne les « médicaments anti-douleur » pris par les patients et cités de façon spontanée par eux même, nous avons obtenu 103 réponses. Cela signifie que certains patients prennent plusieurs antalgiques différents. Nous n'avons absolument pas tenu compte des médicaments qui étaient prescrits sur les ordonnances jointes.

Près de 73% des patients prennent une spécialité à base uniquement de paracétamol pour traiter leur douleur et près de 23% prennent de la cortisone. Ce chiffre n'est pas surprenant car la cortisone à faible dose fait partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de la PR, pathologie ici majoritairement rencontrée. Le dextropropoxyphène est cité lui par 15,7% des patients.

Au niveau de l'automédication, nous avons pu remarqué que plus de 18% des patients interrogés avouent prendre des médicaments sans ordonnance pour traiter leur douleur. Il est à noter que le paracétamol seul représente 80% des médicaments pris en automédication, ce qui est plutôt rassurant car cette molécule est celle qui présente le moins de contre-indications et de risque d'interactions médicamenteuses avec le MTX.

Ensuite, ce qui est plus surprenant et qui est important à souligner, c'est que 10 patients ont cité la prise d'anti-inflammatoires (AINS) comme « médicaments anti-douleur » et que 2 patients déclarent prendre de l'aspirine à forte dose (1 000 mg). Or, ce sont des

médicaments contre-indiqués avec le MTX car ils majorent sa toxicité. 17% des patients interrogés ont donc un risque potentiel d'interactions médicamenteuses et/ou de toxicité du MTX. Cependant, ces patients affirment ne pas les prendre sans ordonnance. Cela veut donc dire que ces AINS et l'aspirine leur sont prescrits par un médecin. Il y a sans doute ici un manque d'information de certains médecins quant aux interactions médicamenteuses de molécules courantes (ibuprofène, diclofénac, aspirine, etc.) et leurs risques avec le MTX.

D'ailleurs, avec la dernière partie du questionnaire, nous avons voulu faire un état des lieux sur les différentes coprescriptions, notamment de certains anti-inflammatoires, en s'aidant de l'historique informatique des patients. Cela avait pour but d'essayer de repérer les patients à risque d'interactions médicamenteuses, et donc pouvant présenter potentiellement des effets indésirables ou une certaine toxicité suite à un déséquilibre du traitement par MTX. Les résultats obtenus n'ont qu'une valeur indicative, ils ne peuvent que refléter partiellement la réalité des prescriptions et l'historique thérapeutique des patients. Cependant, nous avons retrouvé dans 17% des cas une prise régulière de salicylés, dans près de 29% une prise d'AINS et dans 60% une prise de corticoïdes per os. Les salicylés sont pris à faible dose puisque qu'ils ne concernent principalement que le Kardégic®. La prise de corticoïdes s'explique par le fait du traitement de la PR. Mais ce qui majore encore plus le risque toxique du MTX, c'est que certains patients prennent plusieurs de ces médicaments en même temps. Ainsi, on retrouve l'association de salicylés et d'AINS chez 1 patient, de salicylés et de corticoïdes per os chez 9 patients et enfin de corticoïdes per os et d'AINS chez 11 patients. Ce qui est inquiétant, c'est qu'à priori, ce sont des traitements prescrits par des médecins et de façon régulière.

Enfin, nous avons aussi voulu repérer la prise de certains antibiotiques, mais qui sont malheureusement contre-indiqués avec le MTX. Ainsi, pour 11,4% des patients la prise de pénicilline a été relatée. Pour 2 patients, la présence de 3 classes d'antibiotiques différentes, et contre-indiquées avec le MTX, a été retrouvée dans leur historique. Mais nous ne pouvons pas savoir si ces 3 antibiotiques ont été pris de façon simultanée ou bien indépendamment. Ce qui est certain, c'est que le risque de toxicité du MTX a été majoré lors de la prise de ces antibiotiques. Là encore, on détecte peut-être un manque d'information sur les précautions d'emploi et associations médicamenteuses à risque de la part des médecins mais également de la part des pharmaciens qui délivrent ces prescriptions.

En tout cas, à la vue de l'ensemble des réponses citées par les patients, il semble que ces derniers soient plutôt bien informés et connaissent leur traitement car très peu de mauvaises attitudes et conduites de leur part ont été notées. En effet, près des 3/4 des patients

estiment avoir été suffisamment informés sur leur traitement lors de la mise en place de celui-ci. C'est un très bon résultat, mais qui peut, bien sûr, être amélioré car 1 patient sur 4 s'estime tout de même mal informé.

Ce qui ressort de l'ensemble des réponses, c'est que les patients ont été informés sur leur traitement le plus souvent par le médecin et, plus particulièrement, par le spécialiste. On note que l'information communiquée par le pharmacien lors de la mise en place du traitement n'a été citée qu'une seule fois. Il y a là un point très important à améliorer. En effet, le pharmacien, lorsque se présente une initiation de traitement par MTX, se doit de faire le point sur cette molécule et rappeler les différentes précautions à respecter pour assurer un bon usage.

Parmi les patients s'estimant bien informés, 80% ont déclaré avoir reçu cette information par voie de communication orale. La moitié des patients s'estimant eux mal informés, ont voulu préciser (même si cette partie de question ne leur était pas destinée) qu'ils avaient reçu ce peu d'information par communication orale également.

Quand nous avons demandé aux patients s'estimant mal informés sous quelle forme de support ils auraient souhaité recevoir les informations sur leur traitement, la réponse la plus souvent citée est par documents écrits. On retrouve ici le désir, de la part de nombreux patients, d'avoir des documents papiers sur le méthotrexate pour pouvoir s'y référer en cas de besoin et évitant également les risques de mauvaise compréhension ou d'interprétation qui peuvent se produire avec un langage oral. Avec le recul, la réalisation de notre fiche d'information sur le bon usage du MTX a pu ainsi répondre à certaines attentes des patients. Il est à noter qu'une information par le pharmacien a également été retrouvée plusieurs fois dans les réponses. De plus, un certain nombre de patients bien informés ont eux aussi voulu préciser le support d'information qu'ils auraient aimé recevoir.

Le fait, que les patients insistent sur certains points du questionnaire et qu'ils aient voulu répondre à des parties de questions qui ne les concernaient pas directement, prouve bien la grande motivation qu'ils ont et la volonté qu'ils présentent à comprendre leur traitement et à se sentir correctement informés.

Enfin, l'un des objectifs secondaires de cette étude était l'évaluation des modalités de prescription d'acide folique. Les résultats ont permis de mettre en évidence que plus de 94% des patients recevaient une supplémentation régulière en folates. Seul 4 patients ne prennent pas actuellement de folates. C'est un excellent chiffre qui prouve que cette coprescription systématique est un élément qui a bien été intégré dans la prise en charge globale du patient



traité par méthotrexate à faible dose. Pour les 4 instaurations de traitement, tous les patients présentent une ordonnance avec de l'acide folique à débiter en même temps que le MTX.

C'est l'acide folique qui est prescrit majoritairement avec 97% des coprescriptions de folates (Spéciafoldine® ou Acide folique CCD®), alors que l'acide folinique ne représente que 3% des folates prescrits (Lederfoline®). Tous les folates sont prescrits au même dosage, à savoir 5 mg, mais selon des posologies hebdomadaires différentes. Ce qui est à noter, là encore, c'est que le nombre de prescriptions et le nombre de délivrances de ces spécialités ne correspondent pas. Cela s'explique par le fait que l'Acide folique CCD® est considéré comme un générique. La Spéciafoldine® a été substituée 2 fois au comptoir par l'Acide folique CCD®. Cette substitution ne représente ici que 3,1% des prescriptions d'acide folique.

D'après les réponses des étudiants, dans plus de 77% des cas, il s'agit d'une supplémentation en acide folique prescrite au long cours et dans près de 76% des cas, elle a été instaurée en même temps que le méthotrexate. Enfin, pour plus de 62% des patients, l'acide folique a été mis en place en même temps que le MTX et cette supplémentation a été envisagée au long cours. Pour certains patients, l'acide folique n'a été donné que ponctuellement ou bien instauré après le début du traitement par MTX, peut-être suite à la survenue d'effets indésirables ou d'anomalies dans le bilan biologique. Mais ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre indicatif car ils ne reflètent que partiellement la réalité des prescriptions.

La posologie moyenne est de 12,4 mg d'acide folique/semaine/patient. Cela correspond en fait à presque 2,5 comprimés/semaine/patient. Cette moyenne est un peu élevée, car nous avons vu que le rapport recommandé entre les posologies d'acide folique et de MTX devait être inférieur à 1, avec dans le meilleur des cas, une posologie d'acide folique représentant 1/4 de la posologie hebdomadaire de MTX. Ici, le rapport acide folique/MTX est de 1,06. Il semble donc qu'en pratique courante, l'acide folique soit prescrit à des posologies égales à celles du méthotrexate. Ceci ne modifie en rien l'activité thérapeutique du MTX mais il a été montré que la simple prise d'un comprimé à 5 mg d'acide folique suffisait à prévenir les carences, et donc certains effets indésirables.

Nous avons également noté une posologie très élevée d'acide folique chez un patient en particulier. La posologie hebdomadaire du MTX est de 7,5 mg alors que celle de l'acide folique est de 60 mg ! En observant l'ordonnance jointe, on s'aperçoit que la prescription n'est pas très claire et qu'elle porte à confusion. Ce patient prend beaucoup trop d'acide folique, probablement à cause de la mauvaise compréhension de la posologie indiquée sur l'ordonnance. On retrouve là une source d'erreur majeure pour le patient, à savoir une prescription imprécise ou pouvant porter à différentes interprétations.

Les résultats obtenus nous indiquent que près de 90% des patients respectent la prise unique d'acide folique dans la semaine. En revanche, 1 patient étale sa prise sur 2 jours différents, 3 étalent sur 3 jours, 1 sur 4 jours et enfin 2 autres patients sur 6 jours dans la semaine. Ce ne sont pas des schémas thérapeutiques retrouvés au niveau de la littérature ni préconisés par les experts. Il y a ainsi 3 patients qui prennent de l'acide folique tous les jours de la semaine sauf le, ou les jours, de prise de son méthotrexate.

Plus de 53% des patients supplémentés en folate déclarent prendre leur acide folique 48h après la prise du MTX, et 4,5% le prennent 24h après. C'est le « timing » qui pour l'instant est préconisé dans les recommandations des experts. Par contre, 3 patients prennent cet acide folique le même jour que le MTX, ce qui peut entraîner un risque de diminution d'efficacité thérapeutique de ce dernier.

Le bilan global de cette étude est très positif. Les modalités d'administration, indications et posologies du méthotrexate sont majoritairement respectées, malgré certains schémas thérapeutiques et fractionnements particuliers pour lesquels nous n'avons pas d'explications. Des prises de MTX tous les jours n'ont jamais été retrouvées ici, ce qui est très encourageant quant au respect de l'observance. Les bilans biologiques semblent être prescrits et régulièrement réalisés, assurant ainsi un bon suivi médical. Très peu de modifications importantes dans les traitements ont été rapportées, à part quelques arrêts suite à des effets indésirables gênants. Les patients semblent bien tolérer le méthotrexate même si nous avons retrouvé la survenue de quelques effets indésirables graves (pneumopathie allergique et toxicité hématologique) parmi le faible échantillon de patients étudiés. Cela prouve que la toxicité du MTX est bien réelle et qu'il faut rester vigilant à chaque instant dans le traitement. D'une manière générale, les patients sont plutôt bien informés sur leur traitement, mais ce qui ressort des réponses, c'est le désir de recevoir plus de documentations écrites et une plus grande information au comptoir. Les patients sont presque tous supplémentés systématiquement avec de l'acide folique ce qui est une très bonne chose. Cependant, il semble que la posologie prescrite en générale soit un peu élevée par rapport à ce que préconisent les experts. Il semble également que les jours de prise par rapport au MTX ne soient pas tous fixés à 24 ou 48h après.

Finalement, les résultats obtenus n'ont pas permis de mettre en évidence d'erreurs majeures dans la prescription du MTX, ce qui est tout à faire rassurant quant au bon usage du MTX. Seule peut-être une certaine lacune ou un défaut d'information, notamment au niveau des risques d'interactions médicamenteuses sont ressortis des résultats. Apparemment, les associations contre-indiquées semblent être mal connues des professionnels de santé. En effet,

on retrouve un certain nombre de prises d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques majorant la toxicité du méthotrexate. Une remise à niveau des compétences et une meilleure formation des différents professionnels de santé permettraient sans doute de faire disparaître cette lacune.

## VII. Discussion sur le bon usage du méthotrexate : propositions de mesures préventives

Pourtant bien connues depuis de nombreuses années, les erreurs commises lors du traitement par méthotrexate surviennent encore à l'heure actuelle. Elles touchent toutes les étapes de la prise en charge du patient : prescription, dispensation ou administration. Mais l'erreur la plus fréquemment retrouvée est la prise journalière du traitement. Ce n'est pas un problème qui touche uniquement la France, mais c'est un problème universel. En effet, d'autres pays dans le monde ont rapporté les mêmes types d'erreurs (Allemagne, Belgique, Grande-Bretagne, Etats-Unis, Japon, etc.) [18]. Malheureusement, ces erreurs conduisent bien souvent à la survenue d'intoxication aiguë ou à des effets indésirables graves, voire mortels. L'analyse des causes et la mise en place de mesures préventives permettraient de les éviter.

Dans une enquête menée récemment au Royaume-Uni, plus de la moitié des 167 effets indésirables graves (dont 25 décès) rapportés à l'agence anglaise entre 1993 et 2002 avaient été le fait d'une prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire. Des mesures ont alors été suggérées aux firmes commercialisant le MTX, dont un nouveau conditionnement avec la mention explicite d'une prise hebdomadaire [22]. Un plan de sécurisation de l'utilisation du méthotrexate, mobilisant tous les acteurs de santé, a également été mis en place. Ce plan préconisait l'instauration d'un carnet de suivi thérapeutique, la mise en place d'alertes concernant les doses de MTX dans les logiciels de prescription et de dispensation, et un conditionnement avec des consignes de mises en garde [24].

Dès 2002, aux Etats-Unis des recommandations de pratique pour sécuriser les traitements par MTX ont également été élaborées à partir de l'analyse des causes des erreurs. Dans ce pays, il existe plusieurs dosages de méthotrexate par voie orale qui sont commercialisés. Des conditionnements différenciant clairement les dosages des comprimés, avec la couleur des plaques de conditionnement changeant en fonction de la posologie, ont été préconisés.

Pour pouvoir repérer les différentes erreurs, analyser leurs causes et les corriger, il est nécessaire de mobiliser et sensibiliser l'ensemble des acteurs de santé sur ce problème. Chaque professionnel de santé doit se sentir concerné et doit rester attentif dans toutes les étapes de la prise en charge du patient. Pour se faire, une bonne connaissance du patient, du méthotrexate, de ses précautions d'emploi et des recommandations actuelles est indispensable.

Il est essentiel lors de la prescription de MTX de souligner au patient et d'insister sur l'importance d'une prise seulement hebdomadaire. Il faut le responsabiliser et s'assurer qu'il a bien compris les règles et précautions d'emploi à respecter avec ce traitement. Pour plus de clarté et de pédagogie, il est bienvenu de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le traitement devra être pris, avec le nombre exact de comprimés. Ce jour de prise dans la semaine devra être fixé en accord avec le patient. Il est recommandé d'éviter le choix du jeudi, pour ne pas risquer de confondre avec le mot « jour » sur l'ordonnance (tous les jeudis/tous les jours...). Le prescripteur doit vérifier que son logiciel de prescription est à jour et qu'il comporte un système d'alerte relatif aux doses et à la fréquence des prises du MTX.

Il serait particulièrement bienvenu aussi qu'apparaisse sur tous les conditionnements de MTX une mise en garde concernant la nécessité d'administration seulement hebdomadaire et non pas journalière de cette molécule. A ce sujet, en juillet 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a décidé de faire inscrire sur le conditionnement primaire (flacon) et secondaire (boîte en carton) du Méthotrexate Bellon® comprimés la mise en garde suivante : « Ne pas prendre ce médicament tous les jours ». Il est très rare qu'une phrase négative soit inscrite sur le conditionnement d'une spécialité. Ceci prouve bien que les erreurs dans la prise du MTX sont un problème de santé publique et malheureusement encore trop souvent d'actualité.

On pourrait également envisager un changement dans le conditionnement et proposer des plaquettes unitaires, sécurisées et adaptées à l'état clinique des malades. En effet, pour certaines personnes âgées, personnes malvoyantes ou souffrant de PR, l'ouverture d'un tube ou flacon et la prise de 2 ou 3 petits comprimés peuvent se révéler fastidieuses. L'attention de ces derniers doit être attirée sur les contenances qui sont différentes entre les spécialités : tube de 20 comprimés pour le Méthotrexate Bellon® et flacon de 12 pour le Novatrex®. On pourrait proposer d'uniformiser ces conditionnements, avec un même nombre de comprimés pour toutes les spécialités de méthotrexate (princeps et génériques).

La forme orale du MTX reste la forme prescrite préférentiellement, mais pour les patients ayant des difficultés importantes à respecter le plan de prise et à assurer la prise hebdomadaire du méthotrexate par voie orale, la forme parentérale peut être une solution adaptée. Les injections se faisant par des infirmières, le risque de prise journalière ou d'oubli est alors nul. Si les injections sont prescrites en première intention, cela peut aider à fixer les habitudes et faire comprendre aux patients qu'il s'agit d'un traitement à prise hebdomadaire. De plus, les troubles digestifs sont sensiblement moins fréquents avec la forme parentérale qu'avec la forme orale. Le risque de voir des patients arrêter leur traitement pour cause d'intolérance est alors diminué. Cependant, le passage d'une forme à l'autre nécessite des adaptations posologiques car les biodisponibilités sont différentes.

Nous avons également vu que la supplémentation en acide folique permettait de réduire sensiblement la survenue de certains effets indésirables (troubles digestifs, cutanéo-muqueux, hépatiques et hématologiques). Vu le faible coût de cette spécialité et sa très bonne tolérance auprès des patients, il serait bon d'envisager une supplémentation systématique en acide folique pour tous les patients sous traitement par méthotrexate : ceci dans le but de corriger la carence en folates et de prévenir le risque d'apparition d'une toxicité iatrogène.

Lors de la délivrance, après validation de l'ordonnance, il faut reproduire scrupuleusement la prescription sur la boîte de méthotrexate et y noter le nombre de comprimés et le jour de prise. Il faut également reprendre avec le patient toutes les consignes et précautions à respecter avec ce traitement. Le pharmacien doit veiller à ce qu'il y ait une coprescription d'acide folique systématique et s'assurer que le patient en prenne régulièrement (car à la posologie préconisée de 5 mg/semaine, une boîte de Spéciafoldine® peut être utilisée pendant 20 semaines et n'est donc pas délivrée à chaque visite à la pharmacie). Il doit aussi être très attentif aux symptômes évocateurs de surdose décrits par le patient et l'inciter à consulter son médecin si nécessaire. Rien ne remplace la vigilance du pharmacien lors de la délivrance, notamment dans la détection des risques d'interactions médicamenteuses et la surveillance de l'automédication. Il faut également au comptoir insister sur l'intérêt de la réalisation du bilan biologique et vérifier auprès du patient que ce dernier soit régulièrement effectué.

Il faut s'assurer que le logiciel de dispensation à l'officine est bien à jour et qu'il est muni d'un système d'alerte permettant de repérer les risques de surdoses et interactions médicamenteuses. Le dossier pharmaceutique (DP) apporterait également une aide essentielle à l'officine. Cet outil permettrait de garder une trace de toutes les délivrances pour un même patient sur les derniers mois. L'historique serait beaucoup plus complet, les médicaments pris

en automédication pourraient y être renseignés et les interactions médicamenteuses plus facilement repérées. Le suivi médical du patient serait meilleur, notamment en cas de nomadisme thérapeutique.

Pour garantir sa propre sécurité, le patient doit participer activement à son traitement. Mieux vaut lui faire répéter l'ensemble des consignes, pour s'assurer de sa bonne compréhension (ou par un proche lorsque ce dernier ne peut comprendre ces mesures ou ne peut manipuler lui-même les comprimés). Différentes consignes et règles de vigilance peuvent lui être proposées (même si cela paraît fastidieux) afin de faciliter la bonne observance du traitement et limiter au maximum les erreurs de prise :

- possibilité d'utiliser un semainier et rédiger si besoin sur une feuille le schéma thérapeutique avec le nombre de comprimés à prendre, les jours et dates précises du traitement, notamment en cas de supplémentation par acide folique
- noter systématiquement le jour d'ouverture sur la boîte dès la prise du premier comprimé
- tenir à jour, à chaque prise, une fiche de stock indiquant le nombre initial de comprimés, le nombre de comprimés pris, et le nombre restant dans la boîte
- ne pas reprendre une dose que l'on pense avoir oubliée, mais recompter le nombre de comprimés restant dans la boîte et en cas de doute, il est préférable de ne pas prendre le traitement
- signaler immédiatement au médecin le moindre signe de surdosage (lésions cutanées ou buccales, dyspnée, toux, douleur thoracique, fièvre, infection, etc.)
- conserver l'ordonnance et les résultats de suivi biologique et les présenter en cas d'hospitalisation ou visite chez un autre médecin

Au cours de notre étude, nous avons remarqué que la plupart des patients souhaitaient recevoir une documentation écrite les informant sur leur traitement et sur les précautions à respecter. Nous pouvons très bien envisager de compléter et améliorer la fiche d'information [annexe 2] qui leur était remise à la suite du questionnaire. Cette dernière pourrait alors être distribuée auprès des médecins des services du CHU susceptibles de prescrire du MTX et proposée en consultation à tous les patients traités. La diffusion pourrait également être étendue aux officines et servirait de support à la discussion au comptoir.

Comme pour d'autres traitements (diabète, anticoagulants oraux, etc.) la mise en place d'un carnet de suivi du méthotrexate pourrait être une bonne solution pour mieux informer les patients, limiter les erreurs et assurer un bon suivi médical. Sur ce carnet, un rappel sur le traitement avec les principales contre-indications, précautions d'emploi, interactions

médicamenteuses, effets indésirables, signes de surdosage, intérêt du suivi biologique et de la supplémentation en acide folique pourraient y figurer. On peut également envisager que le patient puisse y inscrire ses rendez-vous pour les bilans biologiques, son plan de prise clairement détaillé avec le jour du traitement et la posologie précise (aussi bien pour le méthotrexate que pour l'acide folique). Il pourrait y figurer une rubrique où le patient renseignerait ses oublis de prise et la conduite qui a été tenue à ce moment là par exemple.

Dans tous les cas, afin d'éviter que les erreurs à l'origine d'une surdose au cours du traitement par MTX ne se répètent, il revient à chaque professionnel de santé et à chaque patient, ou proche du patient, d'observer les règles de vigilance et de suivre scrupuleusement les recommandations en vigueur, et ce, à toutes les étapes de la prise en charge du traitement.

## CONCLUSION

Le méthotrexate à faible dose est un bon traitement systémique de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis sévère de l'adulte et de l'arthrite juvénile idiopathique. Il est prescrit depuis de nombreuses années et son efficacité dans ces pathologies est indiscutable. Cependant, l'habitude de prescrire cette molécule ne doit pas faire oublier qu'il s'agit d'un traitement potentiellement dangereux, présentant de nombreuses interactions médicamenteuses et pouvant parfois être à l'origine de complications graves, voire mortelles.

Les effets indésirables et la toxicité du MTX sont bien connus : ils sont la plupart du temps corrélés à son activité thérapeutique et donc reliés à la pharmacocinétique de cette molécule. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des troubles digestifs, des atteintes cutanéomuqueuses ou bien une asthénie. Mais dans de rares cas, le MTX peut également induire une toxicité cellulaire plus grave comme des troubles pulmonaires avec des pneumopathies allergiques ou hématologiques pouvant aller jusqu'à des pancytopenies. Ces toxicités peuvent devenir mortelles si elles ne sont pas rapidement détectées et si le traitement par méthotrexate n'est pas arrêté à temps.

Tous ces effets indésirables apparaissent dès les faibles posologies et augmentent en fonction de la dose et de la présence d'un certain nombre de facteurs de risques : associations médicamenteuses contre-indiquées, polymédication, altération de la fonction rénale ou hépatique, hypoalbuminémie, carence en folates, âge avancé ou mauvaise observance. Ces effets inhérents aux propriétés du MTX sont le plus souvent évitables par le respect de certaines recommandations et précautions d'emploi.

Malheureusement, comme l'ont prouvé les 4 cas récents d'hospitalisation à Nantes pour pancytopenie, ces effets surviennent encore à l'heure actuelle, parfois à la suite d'incompréhension lors de la mise en route du traitement, suite à une erreur de prise (journalière au lieu d'hebdomadaire), d'une carence en acide folique ou d'une surveillance inadaptée.

Cependant, l'étude menée auprès d'un échantillon de patients ambulatoires traités par MTX à faible dose a permis de tirer un bilan rassurant et plutôt positif quant au bon usage de ce traitement. En effet, les modalités d'administration, indications et posologies du méthotrexate sont dans l'ensemble respectées. Les suivis biologiques sont régulièrement effectués et presque tous les patients sont supplémentés systématiquement par de l'acide folique. Les patients semblent être bien informés sur les précautions d'emploi de leur



traitement, savent comment réagir en cas d'oubli de prise et aucune prise de MTX tous les jours n'a été détectée. En revanche, ce qui ressort des résultats c'est un défaut d'information sur les associations médicamenteuses à risque avec le MTX. En effet, quelques prises d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques contre-indiqués, suite à des prescriptions médicales, ont été retrouvées dans l'historique de certains patients.

Une implication de chaque professionnel de santé, à toutes les étapes de la prise en charge du patient, est donc importante au cours de ce traitement. De plus, une sélection rigoureuse des patients et la recherche systématique des facteurs de risques à l'instauration du traitement permettraient sans doute de détecter les patients les plus sensibles. Une bonne information du patient, par la remise de documents écrits, est indispensable pour assurer son adhésion et sa participation au traitement. Le respect de la prise hebdomadaire, la réalisation régulière d'un bilan biologique et la supplémentation systématique en acide folique sont des éléments essentiels limitant les risques de survenue d'effets indésirables ou de toxicité. Le rapport coût/bénéfice/risque reste très en faveur du méthotrexate si l'ensemble de ces précautions d'emploi et règles de vigilance sont respectées au quotidien.

## BIBLIOGRAPHIE

### **Publications :**

- 1 : Beorlegui B *et al.* Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother.* 2000 Sep; 34(9) : 1024-7.
- 2 : Beretz L and Grunenberger F. Acide folique/acide folinique: mieux les connaître. *J Med Strasbourg.* 1992; 23 : 516-20.
- 3 : Bernatsky S *et al.* Anti-rheumatic drug use risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* (Oxford) 2007; May 3.
- 4 : Berthelot JM, Combe B, Le Loët X. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum. [Ed Fr]* 2002; 69 : S72-S73.
- 5 : Berthelot JM *et al.* Pancytopenia and severe cytopenia induced by low-dose methotrexate. Eight case-reports and a review of one hundred cases from the litterature (with twenty-four deaths). *Rev Rhum Engl Ed.* 1995 Jul-Sep; 62(7-8) : 477-86.
- 6 : Bournérias Irina. Prescrire le méthotrexate dans le psoriasis. *La revue du Praticien.* 2004; 54 : 52-5.
- 7 : Bressolle F *et al.* Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57 : 110-3.
- 8 : Cronstein BN. Low-Dose Methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005; 57 : 163-72.
- 9 : Deslandre J *et al.* Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). *Encyclopédie Orphanet.* Septembre 2003.

10 : Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Evaluation thérapeutique. Anticancéreux : utilisation pratique 5<sup>ème</sup> Edition. 2004; XXV, 4-5, 306-10.

11 : El-Sheikh AA *et al.* Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Jan; 320(1) : 229-35. Epub 2006 Sep 27.

12 : Endersen GK and Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. Scand J Rheumatol. 2001; 30 : 129-34.

13 : Erb N and Kitas GD. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. Rheumatology. 2001; 40 : 715-6.

14 : Getou I *et al.* Low dose treatment with MTX-adverse drug reactions survey. Boll Chim Farm. Jul-Aug; 139(4) : 153-8.

15 : Griffith SM *et al.* Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg need to continue folic acid supplements long term? Rheumatology. 2000; 39 : 1102-9.

16 : Hoekstra M *et al.* Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2004; 31 : 645-8.

17 : Hulot JS *et al.* A mutation in the drug transporter gene ABCC2 associated with impaired methotrexate elimination. Pharmacogenet Genomics. 2005 May; 15(5) : 277-85.

18 : Inconnu. Méthotrexate par voie orale : prévenir les surdoses par erreur. La Revue Prescrire. Mai 2007; 27(283) : 352-5.

19 : Kinder AJ *et al.* The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice : treatment duration and incidence of adverse drug reactions. Rheumatology. (Oxford) 2005; 44 : 61-6.

20 : Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. Ann Rheum Dis. 2006; 65 : 1121-3.

21 : Leeb BF *et al.* Folic acid and cyanocobalamin levels in serum and erythrocytes during low-dose methotrexate therapy of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 1995; 13 : 459-63.

22 : Mayor S. UK introduces measures to reduce errors with methotrexate. BMJ. 2003 July 12; 327(7406) : 70.

23 : McKenna KE *et al.* Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy. Clin Exp Dermatology. 2000; 25 : 24-7.

24 : NHS National Patient Safety Agency. Towards the safer use of oral methotrexate. Sept 2006.

25 : Ortiz Z *et al.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. 2001; Issue 2, Oxford Update Software.

26 : Ortiz Z *et al.* The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing MTX gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metanalysis of randomised controlled trials. J Rheumatol. 1998; 25 : 36-43.

27 : Pavy S *et al.* Utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde : établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. Rev Rhumatisme. 2005; 72 : S37-S46.

28 : Perrot-André S *et al.* Epidémiologie et génétique du rhumatisme psoriasique. Rev Rhum. 2002; 69 : 604-7.

29 : Prodanovich S *et al.* Metotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol. 2005; 52 : 262-7.

- 30 : Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22 : 218-23.
- 31 : Richard MA et Guillaume JC. Traitements lourds. Méthotrexate. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134 : 923-6.
- 32 : Roux-Jegou N. Méthotrexate prescrit à faibles doses : quels folates et à quelle dose ? *La Revue du praticien-Médecine générale*. 31/01/2000. Tome 14 n°486.
- 33 : Serraj K *et al*. Pancytopénie sous méthotrexate à faibles doses : étude de cinq observations et revue de la littérature. *La revue de médecine interne*. 2007; 28 : 584-8.
- 34 : Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30 : 305-7.
- 35 : Suarez-Almazor ME *et al*. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. 2001; Issue 2, Oxford Update Software.
- 36 : Ulrich CM *et al*. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001 Oct 1; 98(7) : 2283-4.
- 37 : Weisman MH *et al*. Risk genotypes in folate-dependent enzymes and their association with methotrexate-related side effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 : 607-12.
- 38 : Wielinga P *et al*. The human multidrug resistance protein MRP5 transports folates and can mediate cellular resistance against antifolates. *Cancer Res*. 2005 May 15; 65(10) : 4425-30.

**Sites Internet :**

39 : Pharmacorama, connaissance des médicaments

[http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Synthese\\_DNA\\_RNAa3\\_2.php#952552](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Synthese_DNA_RNAa3_2.php#952552)

40 : Pharmacovigilance, le site des Vigilances

<http://www.pharmacovigilance.org/>

41 : Thérapeutique dermatologique de Bournérias Irina

[http://www.therapeutique-dermatologique.org/article.php?article\\_id=375](http://www.therapeutique-dermatologique.org/article.php?article_id=375)

42 : Thériaque, banque de données sur le médicament

<http://www.theriaque.org/>

**Autres sources :**

43 : Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Guide des bonnes pratiques de pharmacovigilance

<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/5010.pdf>

44 : Afssaps. Répertoire des médicaments génériques

<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/generik.pdf>

45 : Dictionnaire Vidal® 2008, 84<sup>ème</sup> édition

46 : HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la transparence. Avis du 10 mai 2006 sur le Métoject®

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032586.pdf>

47 : Notice de la spécialité Méthotrexate Bellon® en comprimés

<http://afssaps.sante.fr/htm/1/amm/amm0.htm>

48 : Notice de la spécialité Novatrex®

<http://afssaps.sante.fr/htm/1/amm/amm0.htm>

49 : RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de la spécialité Novatrex®

<http://afssaps.sante.fr/htm/1/amm/amm0.htm>

# ANNEXES

Annexe n°1

## QUESTIONNAIRE METHOTREXATE

1/3



Coordonnées de la pharmacie : .....  
(ou tampon) .....

*Indiquer d'une croix (X) votre ou vos choix dans la ou les cases correspondantes (□)*

- 1- Le prescripteur est-il ? ☐ le médecin généraliste habituel/référent  
☐ un spécialiste libéral, préciser : .....  
☐ un spécialiste hospitalier ☐ CHU : service.....  
☐ CH autre, préciser : .....  
☐ Clinique, préciser : .....

- 2- S'agit-il ? ☐ d'une première ordonnance → Existe-t-il un plan de prise ou un schéma thérapeutique bien établi pour le traitement ? ☐ oui ☐ non  
☐ d'un renouvellement

3- Depuis combien de temps le traitement a-t-il été débuté ?.....  
 .....

4- Le patient est-il connu de l'officine ? ☐ oui ☐ non

\*\*\*\*\*

5- Le patient : Sexe ☐ M ☐ F Initiales : ..... Age : ..... ans

6- Votre prescription comporte un des médicaments suivants :  
☐ Méthotrexate Bellon® 2,5mg ☐ Novatrex® 2,5mg ☐ Metoject® ☐ autre, préciser : .....

7- Pour quelle maladie ce traitement vous a-t-il été prescrit ? .....  
 .....

8- Les modalités d'administration vous paraissent-elles ? ☐ simples ☐ compliquées ☐ très compliquées

9- Quand prenez-vous votre médicament ?  
☐ tous les jours ☐ 1 jour par semaine ☐ autre, préciser : .....

10- Combien de fois par jour prenez-vous votre médicament ? .....

11- Combien de comprimés prenez-vous à chaque prise ? .....

12- Prenez-vous votre médicament un jour fixe de la semaine? ☐ oui ☐ non  
 Si oui, lequel ? .....

13- Vous arrive-t-il d'oublier des prises ? ☐ oui ☐ non

Si oui, que faites-vous en cas d'oubli ? .....  
 .....

14- Avez-vous une prescription de prise de sang associée à votre traitement ? ☐ oui ☐ non

Si oui, avec quelle fréquence faites-vous ce bilan ? .....

15- Avez-vous déjà eu une modification de prescription de votre traitement par méthotrexate?

☐ oui ☐ non Si oui, pour quelle raison ? .....

16- Avez-vous eu des effets secondaires avec votre traitement par méthotrexate ? ☐ oui ☐ non

Si oui, le ou lesquels ? .....

17- Quels médicaments anti-douleur utilisez-vous ? .....

18- Prenez-vous ces médicaments anti-douleur sans ordonnance ? ☐ oui ☐ non

19- Lors de la mise en place de votre traitement par méthotrexate, estimez-vous avoir été suffisamment informé sur ce médicament ? ☐ oui ☐ non

- Si oui, qui vous a informé ? .....

Il s'agissait d'une : ☐ information orale ☐ information écrite

- Si non, sous quelle forme souhaiteriez-vous recevoir cette information ?

☐ information orale de votre médecin ☐ documents écrits  
☐ information orale de votre pharmacien ☐ autre : préciser .....

20- Votre médecin vous a-t-il prescrit également l'un de ces médicaments ?

☐ Spéciafoldine® ☐ Acide folique CCD® ☐ Lederfoline® ☐ aucun

21- Si oui, quand le prenez-vous ? ☐ tous les jours ☐ 1 jour par semaine ☐ autre, préciser : .....

22- Combien de comprimés prenez-vous à chaque prise? .....

23- Prenez-vous ce médicament un jour fixe de la semaine ? ☐ oui (lequel ? ..... ) ☐ non

Si oui, comment le prenez-vous par rapport à la prise de méthotrexate ?

☐ la veille ☐ le même jour ☐ le lendemain ☐ autrement, préciser : .....

24- Avez-vous récemment présenté une perte de poids importante ? ☐ oui ☐ non

**L'équipe du centre régional de pharmacovigilance vous remercie de votre participation et du temps consacré à cette étude. Votre pharmacien va vous remettre une fiche d'information pour vous aider à mieux connaître les précautions d'emploi de votre traitement.**



Dans l'historique du patient (sur les 12 derniers mois, s'il est bien connu de l'officine):

25- Si le patient prend (ou a pris) de l'acide folique, est-ce un traitement ?

- ☐ au long cours
- ☐ ponctuel ou par intermittence
- ☐ qui a été arrêté
  
- ☐ mis en place en même temps que l'instauration du traitement par méthotrexate
- ☐ mis en place avant l'instauration du traitement par méthotrexate
- ☐ mis en place après l'instauration du traitement par méthotrexate
  
- ☐ je ne sais pas

26- Le patient prend-t-il également régulièrement ?

- |                          |                              |                              |                                         |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| - des salicylés          | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> je ne sais pas |
| - des AINS               | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> je ne sais pas |
| - des corticoïdes per os | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> je ne sais pas |
| - de la phénytoïne       | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> je ne sais pas |

27- Le patient a-t-il déjà eu (en même temps que le méthotrexate) une antibiothérapie par ?

- ☐ pénicillines
- ☐ sulfamides
- ☐ triméthoprim (seul ou en association)
- ☐ je ne sais pas

Merci de joindre au questionnaire une photocopie, rendue anonyme, de l'ordonnance (ou des ordonnances).

Coordonnées : Service de Pharmacologie Clinique  
Centre Régional de Pharmacovigilance  
Institut de Biologie - Hôtel Dieu  
9, Quai Moncousu  
44093 NANTES Cedex 1

tél : 02 40 08 40 96

fax : 02 40 08 40 97



Il est important de noter que les comprimés de méthotrexate **se prennent une seule fois par semaine** et le même jour de la semaine à chaque fois.

(Il se peut que votre médecin vous ait également prescrit de l'acide folique : Spéciafoldine® ou Acide folique CCD®. Ce médicament se prend aussi une seule fois par semaine et chaque semaine le même jour. Il est préférable de le prendre un à deux jours après la prise du méthotrexate.)



**En cas d'oubli** de la prise de votre traitement : il est préférable de ne pas prendre les comprimés le lendemain du jour prévu, ni prendre double dose la semaine suivante. Il vaut mieux tout simplement « sauter cette prise » et **attendre la semaine suivante** pour reprendre votre traitement de façon habituelle.



Il est **déconseillé de prendre des médicaments** (même délivrés sans ordonnance) en dehors de ceux que vous a prescrit votre médecin, sans en parler avec celui-ci ou avec votre pharmacien. Ainsi, il est préférable de ne pas prendre de vous même de l'aspirine ou des anti-inflammatoires comme l'ibuprofène **sans un avis médical**. Si vous avez mal, du paracétamol peut alors être une solution.



A noter que la consommation d'**alcool peut interagir** avec votre traitement.



Si votre médecin vous prescrit des prises de sang, c'est pour vérifier le bon état de votre foie, de vos reins et de votre formule sanguine. Ceci est important pour le **bon suivi de votre traitement**.



Enfin, si vous avez la moindre gêne avec votre traitement ou si vous avez des questions, n'hésitez pas à le signaler et à en **parler avec votre médecin ou votre pharmacien**.

Voici un moyen pour faciliter la prise de votre traitement :

→ votre médecin vous a prescrit du **méthotrexate** à la posologie de .....mg/semaine, soit .....comprimé(s) à prendre en une seule prise.

Donc, chaque ..... (jour prévu) je dois prendre ..... comprimé(s).

→ si votre médecin vous a également prescrit de **l'acide folique**, la posologie est de .....mg/semaine, soit .....comprimé(s) à prendre en une seule prise, de préférence un à deux jours après le méthotrexate.

Donc, chaque ..... (jour prévu) je dois prendre ..... comprimé(s).

## **NOTICE EXPLICATIVE POUR LE QUESTIONNAIRE**

Vous venez de recevoir un questionnaire (en 3 exemplaires) destiné aux patients sous méthotrexate.

Voici quelques informations pratiques qui pourront vous aider à le remplir.

- Ce questionnaire comporte 2 parties : une partie (pages 1 et 2) à remplir par le patient avec votre aide, et une autre (page 3) qui est à compléter, dans la mesure du possible, en vous appuyant sur l'historique du patient des 12 derniers mois.
- Pour cette étude, une photocopie de (ou des) ordonnance(s) du patient nous serait très utile. Cette photocopie étant bien sûr anonyme.
- Les initiales du patient pourront être reportées sur chaque page du questionnaire, ainsi que sur la photocopie d'ordonnance, afin de simplifier l'analyse des données.
- Une fois le questionnaire rempli, vous pouvez proposer à votre patient de lui donner la fiche d'information sur le méthotrexate. Si ce dernier le souhaite, vous pouvez bien sûr l'aider à compléter la partie inférieure de cette fiche.
- Une fois complété, le questionnaire devra être retourné jusqu'à fin février 2008 par courrier, ou par fax, au Centre Régional de Pharmacovigilance (les coordonnées figurent sur la dernière page du questionnaire ainsi que sur le courrier à en-tête du service).
- En cas d'impossibilité de réponse par manque de patients sous MTX, vous pouvez nous le faire savoir, et si par contre vous n'avez pas assez de questionnaires, nous vous en fournirons d'autres avec plaisir.

Merci encore pour votre aide précieuse.

Pour le CRPV  
Dr Gwenaëlle Veyrac



**SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE  
INSTITUT DE BIOLOGIE - HOTEL DIEU**

9, Quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex 1

**PR. P. JOLLIET**  
CHEF DE SERVICE

**PR. M. BOURIN**

Nantes, le 23 novembre 2007

**DOSAGE DE MEDICAMENTS  
TOXICOLOGIE  
M.F. KERGUERIS  
Y. LE NORMAND  
E. DAILLY  
A. PINEAU  
C. GANIERE-MONTEIL  
C. AZOULAY-FAUCONNIER**

Tél : 02 40 08 40 85

**CENTRE DE  
PHARMACOVIGILANCE  
CENTRE D'EVALUATION ET  
D'INFORMATION SUR LA  
PHARMACODEPENDANCE**

**DR A. CHIFFOLEAU  
DR G. ALLAIN-VEYRAC  
DR C. VICTORRI-VIGNEAU  
DR M. GUERLAIS  
DR M. MARAIS  
DR G. COZIAN**

Tél : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

E-mail : [pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)  
[pharmacodependance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacodependance@chu-nantes.fr)

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la formation des étudiants de 6<sup>ème</sup> année à la déclaration en pharmacovigilance, nous avons décidé de les sensibiliser au bon usage des médicaments : un travail sur le méthotrexate (MTX) à faibles doses va leur être confié. Il fait suite à des cas graves de pharmacovigilance.

Le MTX est un traitement de référence ancien qui a démontré son efficacité comme traitement de fond chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis sévère (maladies chroniques graves et invalidantes). Cependant, ce traitement peut se révéler dangereux par méconnaissance, voire banalisation de certaines précautions d'emploi. Les effets indésirables du MTX, parfois graves, voire mortels, apparaissent dès les faibles posologies et augmentent en fonction : de la dose, d'une insuffisance rénale ou de certaines associations médicamenteuses. Ces troubles peuvent survenir également à la suite d'une erreur de prise (journalière au lieu d'hebdomadaire), d'une carence en acide folique ou d'une surveillance inadaptée.

Ces effets inhérents aux propriétés du MTX surviennent encore à l'heure actuelle, parfois à la suite d'incompréhension lors de la mise en route du traitement, mais aussi à toutes les étapes de la prise en charge du patient. Une implication de chaque professionnel de santé est donc importante au cours de ce traitement.

Un état des lieux est nécessaire afin d'améliorer le bon usage de ce médicament. Nous réalisons une étude prospective à partir d'un hétéroquestionnaire auprès des pharmaciens d'officine, dont l'objectif principal est d'évaluer les modalités d'administration du MTX et dont les objectifs secondaires sont de connaître les coprescriptions, et les facteurs de risque des patients. L'enjeu primordial est d'assurer la sécurité d'emploi du traitement par MTX à faible dose.

Vous trouverez ci-joint le questionnaire confié aux étudiants ainsi qu'une notice explicative. Ce questionnaire doit être renseigné pour chaque patient traité par MTX de votre officine.

Pour participer au renforcement de l'observance, une fiche d'information-patient, également jointe, a été rédigée par le Centre Régional de Pharmacovigilance. Vous pourrez la proposer aux patients une fois le questionnaire rempli.

Suite à l'analyse des réponses aux questionnaires, des propositions pour contribuer à prévenir les risques d'apparition d'effets indésirables seront émises et vous recevrez bien évidemment une synthèse des résultats de cette étude.

En vous remerciant de votre participation, je vous prie d'agréer Madame, Monsieur, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Dr Gwenaëlle Veyrac

**Nom – prénom :** LE PAIX Elodie

**Titre de la Thèse :** Le bon usage du méthotrexate à faible dose : état des lieux, étude des facteurs de risques de toxicité hématologique et proposition de recommandations préventives suite à une étude auprès d'une population de patients d'officine.

---

**Résumé de la Thèse :**

Le méthotrexate, à faible dose, est un traitement de référence qui a démontré son efficacité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis sévère et de l'arthrite idiopathique juvénile. Il présente, cependant, de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses, notamment liés à sa pharmacocinétique. Des cas de pancytopenies, potentiellement mortels, surviennent encore à la suite d'une erreur de prise, d'une carence en acide folique ou bien d'une surveillance inadaptée. Ce traitement peut donc se révéler dangereux par méconnaissance, voire banalisation de certaines précautions d'emploi ou en présence de certains facteurs de risques.

Suite à 4 cas d'hospitalisation déclarés pour pancytopenie récemment au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes, nous avons réalisé une étude menée par les étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie à l'officine, *via* un questionnaire, auprès de patients traités par méthotrexate à faible dose. Cette étude nous a permis de faire un état des lieux sur la prescription de cette molécule et de faire le point sur les différents facteurs de risques de toxicité. L'analyse des réponses nous a également permis d'émettre des propositions et des recommandations préventives pour un bon usage du méthotrexate.

---

**MOTS CLES : MÉTHOTREXATE**

BON USAGE  
FOLATES  
ACIDE FOLIQUE  
PRÉVENTION  
PANCYTOPÉNIE

---

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie  
Faculté de Pharmacie, Nantes

**ASSESEURS :** Mme Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Docteur en médecine  
Centre Régional de Pharmacovigilance, Nantes  
M. Marc PAHUD, Pharmacien  
159 Boulevard des Belges 44300 NANTES

---

**Adresse de l'auteur :** 24 rue Félix Thomas 44000 NANTES