

Bulletin de l'ISMP Canada

Volume 8, Numéro 2

Le 4 avril 2008

Accidents liés à l'administration quotidienne de méthotrexate par inadvertance

Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique, servait d'abord comme agent de chimiothérapie et est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certains cancers comme la leucémie, les lymphomes et les tumeurs solides des seins et des poumons. De plus, en raison de ses propriétés immunosuppressives, le méthotrexate est aussi utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes, telles que le psoriasis grave et la polyarthrite rhumatoïde¹. *Dans le traitement de ces maladies auto-immunes, le méthotrexate est généralement administré une fois par semaine*^{1,2}. De nombreuses publications^{3,4}, l'étude d'un cas de décès au Royaume-Uni⁵ et des alertes publiées dans des pays à l'extérieur du Canada^{6,7,8,9} ont mis en évidence des accidents selon lesquels le méthotrexate a été prescrit par inadvertance, délivré au patient ou administré une fois par jour et non une fois par semaine comme il se doit, ce qui a causé le décès des patients. Dans une revue des déclarations d'accidents de la *Food and Drug Administration* des États-Unis liés au méthotrexate, l'une des erreurs les plus fréquentes était la confusion quant à la posologie une fois par semaine, ce qui a souvent entraîné le décès ou un autre effet indésirable grave¹⁰.

Le présent bulletin présente des exemples de divers cas déclarés à l'ISMP Canada, dans lesquels du méthotrexate a été pris ou administré une fois par jour au lieu d'une fois par semaine, ce qui a souvent résulté en des effets indésirables graves.

Cas

Un patient âgé prenait du méthotrexate à 5 mg par voie orale une fois par semaine et de la prednisone à 5 mg deux fois par semaine pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Après avoir fait une chute résultant en une fracture et nécessitant une convalescence, le patient a reçu par mégarde le méthotrexate à 5 mg une fois par jour. Environ deux semaines plus tard, le patient a été hospitalisé en raison d'une pancytopenie et d'une infection pulmonaire. Le patient est décédé quelques jours après à la suite de complications.

Un patient adulte recevait du méthotrexate pour traiter sa polyarthrite rhumatoïde; la dose hebdomadaire a été fractionnée en trois doses hebdomadaires. (D'après la monographie du produit, dans le traitement de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la dose hebdomadaire peut être fractionnée en trois doses administrées à des intervalles de 12 heures, c'est-à-

dire sur une période de 24 heures, une fois par semaine²). Par inadvertance, le médecin de famille a renouvelé l'ordonnance de méthotrexate à raison d'une dose trois fois par jour. Un membre de la famille a finalement découvert l'erreur. Le patient a été hospitalisé, mais est décédé malgré le traitement. La cause du décès incluait une intoxication au méthotrexate.

Un patient adulte a reçu une ordonnance de méthotrexate à 7,5 mg par voie orale une fois par jour pendant deux semaines, puis à 10 mg par jour, pour traiter une maladie auto-immune. Le patient s'est présenté à l'urgence atteint de pancytopenie et de candidose buccale. Il a été hospitalisé et a reçu un traitement incluant de l'acide folinique pour contrer les effets du méthotrexate. Heureusement, l'état du patient s'est graduellement amélioré, et le patient a finalement obtenu son congé de l'hôpital.

Un patient adulte atteint d'un type de vasculite a reçu une ordonnance de méthotrexate à prendre une fois par semaine. Bien que l'étiquette indique les bonnes directives dans la langue de préférence du patient, le patient a pris le méthotrexate une fois par jour pendant deux semaines (il avait reçu une réserve de trois mois de médicament). Le patient s'est présenté à l'urgence et a été hospitalisé pour intoxication au méthotrexate. Heureusement, son état s'est graduellement amélioré, et il a finalement obtenu son congé de l'hôpital.

Facteurs contributifs possibles

On a déterminé que les facteurs suivants ont pu contribuer aux accidents décrits ci-dessus :

- mauvaise compréhension du schéma posologique ou confusion;
- manque d'information au point d'intervention pour aider les professionnels de la santé à déterminer le bon schéma posologique;
- la plupart des médicaments pris par voie orale sont administrés une fois par jour; la posologie une fois par semaine est peu fréquente.

Recommandations

Nous suggérons de prendre les mesures ci-dessous afin de réduire le risque d'accidents par inadvertance liés au traitement au méthotrexate par voie orale une fois par semaine.

Prescripteurs :

- Donner des directives claires, éviter les indications telles que « Utiliser tel qu'indiqué ». Pendant la consultation avec le patient, choisir un jour de la semaine où le médicament doit être pris et préciser ce jour sur l'ordonnance. Cependant, éviter de choisir le mardi comme jour désigné, puisque ce terme pourrait être confondu avec le terme matin⁴. (en anglais *Monday* et *morning*)
- Songer à inclure l'indication de l'utilisation du méthotrexate sur l'ordonnance, information utile pour les autres professionnels de la santé (p. ex., pharmaciens ou infirmières).
- Si possible, pour les patients dans la communauté, songer à limiter les quantités à remettre en réserves d'un mois.

Infirmières et pharmaciens :

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

Pharmaciens :

- S'assurer que toutes les ordonnances de méthotrexate soient revues par un pharmacien avant de remettre le médicament.
- Inclure des directives posologiques explicites pour l'administration de méthotrexate, telles que le jour de la semaine, sur les étiquettes de la pharmacie, les registres d'administration des médicaments et les autres formulaires.
- S'assurer que les renseignements écrits fournis au patient sur l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies auto-immunes ne contiennent *que* les renseignements qui s'appliquent à ce traitement^{11, 12}.
- De plus, dans les pharmacies communautaires :
 - Mettre en place un système qui nécessite les conseils du pharmacien pour *toutes* les ordonnances de méthotrexate, incluant les renouvellements, pour

assurer que les patients aient un rappel concernant la posologie une fois par semaine.

- Encourager les patients à noter le jour où ils prennent leur dose de méthotrexate, p. ex. en cochant la date sur le calendrier.
- Si possible, ne remettre qu'une réserve d'un mois de méthotrexate à la fois pour encourager une révision et un suivi si le patient demande à renouveler l'ordonnance plus tôt que prévu.

En général :

- S'assurer que tous les professionnels de la santé qui participent au programme de soin au moyen du méthotrexate chez un patient atteint d'une maladie auto-immune soient conscient du niveau d'alerte élevé de ce médicament et sachent qu'il peut causer du tort au patient s'il n'est pas administré suivant le bon schéma posologique.
- Encourager les patients à participer activement à leur traitement. Lors des séances de consultation, s'assurer que les patients comprennent les renseignements qui leur sont donnés, par exemple en leur demandant de dire ce qu'ils comprennent. (Une étude sur le manque de compréhension des patients a laissé voir qu'il fallait renforcer les principaux messages liés au traitement au méthotrexate¹³.)
- Créer des alertes dans les systèmes informatisés de prescription et les systèmes informatisés de traitement de l'information en pharmacie) pour rappeler aux professionnels de la santé de revoir l'indication et le schéma posologique des ordonnances de méthotrexate.

Comme les cas cités plus haut le montrent, un schéma posologique d'une fois par semaine peut facilement être interprété de façon erronée par les prescripteurs, les pharmaciens, les infirmières, les patients et le personnel soignant. Espérons que le fait de discuter de cas d'accidents déclarés sensibilisera les professionnels de la santé et les patients à ce problème et améliorera les systèmes afin d'assurer l'utilisation sécuritaire du méthotrexate par voie orale.

Remerciements

L'ISMP Canada tient à remercier de leurs commentaires Ekaterina Blinova, étudiante en pharmacie, Université de Toronto; Jason Volling, BScPhm, ACPR, pharmacien, département de l'urgence et de pharmacie, Toronto Western Hospital, University Health Network; et les experts qui ont passé en revue ce bulletin (en ordre alphabétique) : Patti Cornish, BScPhm, ACPR, pharmacienne, Service de sécurité aux patients, Sunnybrook Health Sciences Centre; Edward Etchells, MD, FRCP, Directeur, Service de sécurité aux patients, et médecin, Division de médecine interne, Sunnybrook Health Sciences Centre; Sean Moore, BSc (général), BScPhm, Village Square Pharmacy, Penetanguishene, ON; John W. Senders, PhD, professeur émérite, Université de Toronto; Ken Wou, B.Sc. (Pharm.), consultant en pharmacie.

Références

1. MicroMedex Healthcare Series. DRUGEX evaluations: Methotrexate. 2008. Greenwood Village (CO): Thomson Scientific and Healthcare.
2. Monographie du méthotrexate. Dans le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 2008:1375-1379. Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada.
3. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. « Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases ». *Forensic Sci Int*. 2006;156: 154-157.
4. Institute for Safe Medication Practices. Beware of erroneous daily oral methotrexate dosing. ISMP Med Saf Alert. 2002 [cité le 4 février 2008];7(7):1-2. Disponible au : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20020403.asp>
5. Methotrexate toxicity. An inquiry into the death of a Cambridgeshire patient in April 2000. Cambridgeshire (UK): Cambridgeshire NHS Health Authority; juil. 2000 [cité le 4 février 2008]. Disponible au : <http://www.blacktriangle.org/methotrexatetoxicity.pdf>

6. Special alert. Methotrexate overdose due to inadvertent administration daily instead of weekly. Huntingdon (PA): Institute for Safe Medication Practices; 3 déc. 2002 [cité le 4 février 2008]. Disponible au : <http://www.ismp.org/hazardalerts/ha.pdf>
7. National Patient Safety Agency. Patient safety alert. Improving compliance with oral methotrexate guidelines. 1^{er} juin 2006 [cité le 18 mars 2008]. Disponible au : <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allid=1494>
8. National Patient Safety Agency. Patient briefing. Making sure you take oral methotrexate safely. 1^{er} juin 2006 [cité le 18 mars 2008]. Disponible au : <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allid=5329>
9. Adverse Drug Reactions Advisory Committee of the Australian Drug Evaluation Committee. Methotrexate—name the day. Aust Adv Drug React Bull. 1998 [cité le 4 février 2008];17(2):3. Disponible au : <http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr9805.htm>
10. Moore TJ, Walsh, CS, Cohen MR. « Reported medication errors associated with methotrexate ». *Am J Health Sys Pharm.* 2004;61: 1380-1384.
11. National Patient Safety Agency. Methotrexate treatment. Oral methotrexate pre-treatment patient information leaflet. Mise à jour 2006 [cité le 18 mars 2008]. Disponible au : <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allid=1582>
12. National Patient Safety Agency. Methotrexate treatment. Patient-held blood monitoring and dosage record booklet. Mise à jour 2006 [cité le 18 mars 2008]. Disponible au : <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allid=5324>
13. Kerr KL, Higham C, Cox AR, Situnayake R. « A determination of patient awareness of the safety issues surrounding treatment with methotrexate ». *Pharm J.* 2003;270:900-901.

Recommandations de l'Organisation mondiale de la santé pour la vincristine

La vincristine, agent de chimiothérapie, devrait toujours être administrée par voie intraveineuse et par aucune autre voie. Le 7 juillet 2007, une femme de 21 ans est décédée à Hong Kong après que ce médicament ait par inadvertance été administré par voie rachidienne. D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), depuis 1968, cette erreur a été signalée au total 55 fois dans divers établissements de santé à l'échelle mondiale. À la suite de l'accident de Hong Kong, l'OMS a diffusé une alerte internationale (voir http://www.who.int/patientsafety/highlights/PS_alert_115_vincristine.pdf) qui comprend des recommandations correspondant au renseignements publiés en 2001 par l'ISMP Canada (<http://www.ismp-canada.org/download/ISMPCSB2001-10Vincristine.pdf>).

Tel qu'il est mentionné dans l'alerte, la World Alliance for Patient Safety de l'OMS fait les recommandations suivantes :

- 1) L'étiquette de la vincristine devrait comprendre la mise en garde claire suivante : « POUR UTILISATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT – L'ADMINISTRATION PAR UNE AUTRE VOIE CAUSE LE DÉCÈS ».
- 2) Il ne faut pas utiliser de seringues pour administrer la vincristine.
- 3) Si possible, la vincristine devrait être préparée en la diluant dans des sacs pour administration intraveineuse de petit volume (minisacs) plutôt que dans une seringue, pour éviter l'administration accidentelle par voie rachidienne.

L'OMS a également déclaré que des recherches étaient nécessaires pour trouver et adopter une solution à long terme pour séparer les systèmes d'administration par voies intraveineuse et rachidienne. « L'objectif est de créer un système à toute épreuve (clé et verrou) d'aiguilles, de seringues, de cathéters, de tubulures et de sacs pour que les médicaments à administrer par voie intraveineuse ne puissent être administrés par voie rachidienne et vice versa. »

© 2008 Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada.

ISMP Canada autorise aux abonnés d'utiliser le matériel contenu dans ses bulletins dans le cadre de bulletins ou d'autres communications internes seulement. Toute autre reproduction de quelque façon que ce soit est interdite sans l'autorisation écrite d'ISMP Canada.

L'ISMP Canada est un organisme canadien qui recueille les déclarations volontaires d'incidents et d'accidents liés à l'utilisation de médicaments et qui a été fondé pour partager les expériences liées aux erreurs de médication. Notre but est de mettre en œuvre des stratégies de prévention et des mesures de sécurité afin de diminuer le risque d'accident préjudiciable et de promouvoir l'utilisation sécuritaire des médicaments dans le milieu de la santé.

Pour déclarer un incident ou un accident lié à la médication à l'ISMP Canada, vous pouvez (1) Visiter notre site Web, à l'adresse http://www.ismp-canada.org/err_report.htm, ou (2) Nous téléphoner : 416-733-3131 ou au numéro sans frais : 1-866-544-7672.

Vous pouvez également communiquer avec l'Institut par courriel : cmirps@ismp-canada.org. L'ISMP s'engage à la confidentialité et à la sécurité de tous les renseignements reçus et respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications.

Un partenaire clé du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux