

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA



RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE SAAD DAHLAB BLIDA 1

FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme
de Docteur en Pharmacie**

**RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DU MÉTHOTREXATE
CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX : CAS DU CENTRE
ANTICANCER DE BLIDA**

Session : Juillet 2021

Présenté par :

BENCHABANE Meryam et SEGHIER Zahia

Encadré par :

Dr. ZOUANI A. Maître assistante hospitalo-universitaire en toxicologie

Le jury :

Présidente : Dr. BENHAMIDA S. Maître assistante en pharmacologie

Membre : Dr. MAMMERI K. Maître de conférences classe B en toxicologie

Remerciements Professionnels

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à notre promotrice **Dr. ZOUANI A.** Maître assistante hospitalo-universitaire en Toxicologie pour nous avoir guidé tout au long de la réalisation de notre travail de fin d'étude, pour ses orientations, ses conseils et suggestions sans lesquelles ce mémoire n'aurait pas lieu, ainsi que pour sa compréhension, sa patience et sa disponibilité.

Nous tenons à remercier la présidente du Jury **Dr. BENHAMIDA S.** Maître assistante en pharmacologie de nous faire l'honneur d'examiner notre travail, pour ses conseils avisés, pour ses critiques constructives, et de nous avoir permis en cette session de présenter notre travail.

Nous tenons à remercier le **Dr. MAMMERI K.** Maître de conférences classe B en toxicologie de nous faire l'honneur d'examiner notre travail, pour ses conseils avisés, et pour ses critiques constructives.

Nous tenons à remercier tout particulièrement **Dr. BENILHA S.** épidémiologue au niveau du service d'épidémiologie et de médecine préventive du CHU Frantz Fanon de Blida pour son aide, sa disponibilité, ainsi que pour ses conseils judicieux.

Nous sommes reconnaissantes envers le Chef de service d'hématologie du CAC de Blida, le **Professeur Bradai M.** d'avoir accepté notre requête afin d'effectuer notre étude.

Nous remercions les médecins pour leur collaboration ainsi que pour leur bienveillance, ainsi que le corps médical du CAC de Blida de leur accueil.

Nous tenons à remercier tous les patients ayant participé à notre étude, et souhaitons la guérison et le bon rétablissement à l'ensemble des patients.

Nous sommes reconnaissantes envers les médecins du CAC pour leur dévouement au service de leurs patients ainsi qu'à leur collaboration pour la réalisation de cette étude. En espérant que cette étroite collaboration entre les différentes disciplines médicales soit à l'origine d'une meilleure prise en charge des patients.

Remerciements personnels

De la part de Meryam,

Je tiens à témoigner de toute ma reconnaissance et gratitude envers mes parents pour tous leurs sacrifices, leurs amours, leurs soutiens, leurs encouragements. Je suis tellement chanceuse de les avoir à mes côtés à chaque instant de ma vie, je tiens à leur exprimer tout mon amour et affection. J'espère que ce travail soit à la hauteur de votre confiance en moi.

Je remercie ma sœur d'être mon exemple, ma complice, ma zatzat. Je la remercie du fond du cœur de m'avoir supporté en cette année et celles qui ont précédé. Merci pour tout.

À mon binôme, ma meilleure amie, et consœur Zahia sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour, merci infiniment d'avoir été à mes côtés, dans les moments difficiles comme dans les meilleurs moments, je te souhaite de réaliser tous tes rêves même les plus fous. Avec tout mon amour, loyauté et amitié, merci.

Je tiens à remercier toute ma famille, et tous ceux qui nous ont quittés ici-bas sans jamais cesser d'être notre source d'inspiration et modèles.

Je voudrais remercier tous mes amis qui m'ont soutenu, épaulé et encouragé à ne jamais baisser les bras à être la meilleure version de moi-même et à être la personne qu'ils voient en moi.

Je remercie aussi toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Remerciements personnels

De la part de Zahia,

À mes chers parents pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de leur dévouement, leur amour, leur confiance, leur compréhension, et leur soutien depuis toujours. Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mon grand amour, ma grande gratitude, et ma profonde estime. Que dieu leur préserve bonne santé et longue vie.

À mon binôme dans ce mémoire fin d'étude, ma meilleure amie Meryam avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de réaliser ce travail, merci du fond du cœur pour ta patience, ta compréhension, ta bienveillance, et tes encouragements durant cette année. Je ne te souhaite que le meilleur, et que l'amitié qui nous a réunis persiste pour toujours.

À toutes mes amies, particulièrement Raounak que je considère comme ma sœur, merci infiniment pour tes précieux conseils, tes encouragements, et ta présence tout au long cette année, ainsi que durant notre longue amitié, puisse-t-elle durer une éternité.

À tous ceux qui m'aiment, que j'aime et qui ont été là pour moi.

Un grand merci !

Table des matières

LISTE DES FIGURES	IX
LISTES DES TABLEAUX	XII
LISTES DES ANNEXES	XIII
LISTE DES ABREVIATIONS	XIV
GLOSSAIRE.....	XVI
INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LE CANCER.....	4
I. DEFINITION DU CANCER :.....	5
I.1 PATHOGENIE ET PATHOLOGIE DU CANCER :	5
I.1.1 Du point de vue génétique :	5
I.1.2 Du point de vue histologique :	6
I.2 INTERACTION ENTRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET LA TUMEUR :	7
I.3 FACTEURS DE RISQUES :	8
I.4 PREVENTION :	9
II. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER :.....	9
II.1 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DANS LE MONDE :	9
II.2 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER EN ALGERIE :	11
III. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU CANCER.....	12
III.1 DEPISTAGE :	12
III.2 DIAGNOSTIC :	12
IV. ÉLÉMENTS DE PRONOSTIC ET EFFETS DES TUMEURS :.....	14
IV.1 CLASSIFICATION DES TUMEURS :	14
IV.1.1 Selon le pronostic :	14
IV.1.2 Selon l'histologie :	14
IV.2 STADES ET GRADES DES TUMEURS :	14
IV.2.1 Stades :	14
IV.2.2 Grades :	15
IV.3 EFFETS DES TUMEURS :	16
V. PRISE EN CHARGE DU CANCER :.....	16
V.1 LA CHIRURGIE ONCOLOGIQUE :	16
V.2 LA RADIOTHERAPIE :	17
V.3 LA CHIMIOOTHERAPIE :	18
V.4 LA THERAPIE CIBLEE :	19
CHAPITRE 2 : ETUDE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE DU METHOTREXATE.....	20
I. LA MOLECULE DU METHOTREXATE :.....	21
I.1 HISTORIQUE :	21
II. PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES :.....	21
III. DOMAINES D'UTILISATION :.....	24

TABLE DES MATIÈRES

III.1	INDICATIONS EN CANCEROLOGIE :	24
III.2	INDICATIONS HORS CANCEROLOGIE :	24
IV.	CONTRE-INDICATIONS :	25
V.	PHARMACOCINETIQUE :	26
V.1	ABSORPTION :	26
V.2	DISTRIBUTION :	26
V.3	METABOLISATION :	27
V.4	EXCRETION :	29
VI.	MECANISME D'ACTION :	29
VI.1	EFFET SUR LES FOLATES RESPONSABLE DE SON ACTIVITE ANTINEOPLASIQUE :	30
VI.2	EFFET SUR L'ADENOSINE RESPONSABLE DE SON ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE :	30
VI.3	EFFET SUR LES CYCLOOXYGENASES ET LES LIPOXYGENASES RESPONSABLE DE SON ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE :	31
VI.4	EFFET SUR LES CYTOKINES RESPONSABLE DE SON ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE ET IMMUNOSUPPRESSIVE :	31
VII.	RISQUES IATROGENES :	31
VII.1	EFFETS INDESIRABLES :	31
VII.2	TOXICITES :	32
VII.2.1	<i>Toxicité aigüe</i> :	33
VII.2.1.1	Toxicité rénale :	33
VII.2.1.2	Toxicité gastro-intestinale :	33
VII.2.1.3	Neurotoxicité :	34
VII.2.1.4	Toxicité hépatique :	34
VII.2.1.5	Toxicité hématologique :	34
VII.2.1.6	Toxicité cutanéomuqueuse :	34
VII.2.1.7	Toxicité respiratoire :	35
VII.2.1.8	Anaphylaxie :	35
VII.2.1.9	Autres toxicités rares :	35
VII.2.2	<i>Toxicité chronique</i> :	36
VII.2.2.1	Toxicité rénale :	36
VII.2.2.2	Neurotoxicité :	36
VII.2.2.3	Toxicité hépatique :	36
VII.2.2.4	Toxicité respiratoire :	37
VII.3	FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITE DU METHOTREXATE :	37
VII.3.1	<i>Facteurs liés à l'hôte</i> :	37
VII.3.1.1	Age :	37
VII.3.1.2	Sexe :	37
VII.3.1.3	État physiopathologique :	37
VII.3.2	<i>Facteurs liés au médicament</i> :	38
VII.3.2.1	Interactions médicamenteuse commune à tous les cytotoxiques :	38
VII.3.2.2	Interactions médicamenteuses propre au méthotrexate :	39
VIII.	PREVENTION DES RISQUES IATROGENES ET TRAITEMENT DES TOXICITES :	40
VIII.1	PREVENTION DES RISQUES IATROGENES :	40
VIII.2	TRAITEMENT DE LA TOXICITE :	43
VIII.2.1	<i>Traitement épurateur</i> :	43
VIII.2.1.1	Epuration rénale :	43
VIII.2.1.2	Epuration extra-rénale :	43
VIII.2.2	<i>Traitement antidotique</i> :	44
VIII.2.2.1	Acide folinique :	44
VIII.2.2.2	Carboxypeptidase G2 :	45

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE PRATIQUE	47
OBJECTIFS DE L'ETUDE :	48
CHAPITRE 1 : MATERIELS ET METHODES	49
I. TYPE DE L'ETUDE ET METHODE D'INVESTIGATION :	50
I.1 ETUDE CONCERNANT LES PATIENTS :	50
I.2 ETUDE CONCERNANT LES MEDECINS :	50
II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :	51
III. POPULATION DE L'ETUDE :	51
III.1. LES PATIENTS :	51
III.2. LES MEDECINS :	52
IV. TYPE D'ANALYSE DES DONNEES :	53
CHAPITRE 2 : RÉSULTATS	54
I. ETUDE CONCERNANT LES PATIENTS :	55
I.1 RESULTATS DES QUESTIONNAIRES :	55
I.1.1 <i>Données sur les patients</i> :	55
I.1.1.1 Répartition selon le sexe :	55
I.1.1.2 Répartition selon l'âge :	55
I.1.1.3 Répartition selon la situation professionnelle :	56
I.1.1.4 Répartition selon le niveau académique :	57
I.1.1.5 Répartition selon le type de cancer :	57
I.1.1.6 Répartition selon les antécédents pathologiques :	58
I.1.2 <i>Données sur le méthotrexate</i> :	58
I.1.2.1 Répartition selon la durée de prise du méthotrexate :	58
I.1.2.2 Répartition selon l'existence de renseignements sur le méthotrexate :	59
I.1.2.3 Répartition selon l'existence d'effets indésirables :	60
I.1.2.4 Répartition selon les effets indésirables	60
I.1.2.5 Répartition selon la fréquence de prescription de bilans sanguins hématologiques et biochimiques : ..	61
I.1.2.6 Répartition des patients selon leurs recommandations pour une meilleure prise en charge :	62
I.2 RESULTATS DES DOSSIERS D'ARCHIVES :	63
I.2.1 <i>Données sur les patients</i> :	63
I.2.1.1 Répartition selon le sexe :	63
I.2.1.2 Répartition selon l'âge :	63
I.2.1.3 Répartition selon le type de cancer :	64
I.2.1.4 Répartition selon les antécédents pathologiques :	65
I.2.2 <i>Données sur le méthotrexate</i> :	65
I.2.2.1 Durée de prise du méthotrexate :	65
I.2.2.2 Recensement des effets indésirables :	66
I.2.2.3 Types des effets indésirables retrouvés chez nos patients:	67
I.2.2.4 Recensement des toxicités :	68
I.2.2.5 Types de toxicités rencontrés chez nos patients:	69
I.2.2.6 Répartition des patients selon la prise de Bactrim en parallèle du méthotrexate :	70
II. ETUDE CONCERNANT LES MEDECINS :	71
II.1 DONNEES SUR LES MEDECINS :	71
II.1.1 <i>Répartition selon le sexe</i> :	71
II.1.2 <i>Répartition selon l'âge</i> :	71
II.1.3 <i>Répartition selon le grade</i> :	71
II.1.4 <i>Répartition selon la durée d'exercice au sein du centre anticancer</i> :	72
II.2 DONNEES SUR METHOTREXATE :	72

TABLE DES MATIÈRES

II.2.1 Répartition selon la forme pharmaceutique utilisée :	72
II.2.2 Répartition selon la dose du méthotrexate utilisée :	73
II.2.3 Répartition selon la durée de prescription du méthotrexate :	73
II.2.4 Répartition selon le rapport bénéfice/risque du méthotrexate :	74
II.2.5 Répartition selon les médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate :	75
II.2.6 Répartition selon les contre-indications du méthotrexate :	75
II.2.7 Répartition selon les antécédents pathologiques des patients :	76
II.2.8 Répartition selon l'existence d'un suivi thérapeutique du méthotrexate :	76
II.2.9 Répartition selon les mesures pour améliorer la prise en charge des patients sous méthotrexate :	77
II.2.10 Répartition par fréquence de participation aux séminaires dédiés à la chimiothérapie :	78
II.3 RESULTATS DU VOLET SUR LA TOXICITE DU METHOTREXATE :	78
II.3.1 Les mesures prises avant le début de traitement :	78
II.3.2 Les mesures prises avant le début de traitement pour la fonction respiratoire chez les pneumopathes ou fumeurs :	79
II.3.3 Les mesures prises dans le cas des personnes âgés :	79
II.3.4 L'administration de l'acide folinique :	80
II.3.5 La mise en garde des effets indésirables et toxicités :	80
II.3.6 La catégorisation des effets indésirables les plus rencontrés par les médecins :	80
II.3.7 Une approximation du pourcentage des patients subissant les effets indésirables selon les médecins :	81
II.3.8 Résultats concernant la mise en garde des contre-indications du traitement :	81
II.3.9 Catégorisation des toxicités les plus rencontrés par les médecins :	82
II.3.10 Une approximation du pourcentage des patients subissant les toxicités selon les médecins :	83
II.3.11 Les mesures prises lors d'apparition de toxicité :	83
CHAPITRE 3 : DISCUSSION.....	85
I. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE CONCERNANT LES PATIENTS :	86
I.1 DISCUSSION DES RESULTATS DES DOSSIERS MEDICAUX :	86
I.2 DISCUSSION DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE DEDIE AUX PATIENTS :	90
II. DISCUSSION DE L'ETUDE CONCERNANT LES MEDECINS :	92
III. LIMITES DE L'ETUDE :	96
IV. POINTS FORTS DE L'ETUDE :	96
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	97
BIBLIOGRAPHIE.....	A
ANNEXE.....	M
RESUME.....	S

Liste des figures

Figure 1 : Les taux d'incidence et les taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge sur la population mondiale en 2020, tous sexes confondus.....	10
Figure 2 : Les taux d'incidence et les taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge sur la population Algérienne en 2020, tous sexes confondus.....	11
Figure 3 : Représentation du système TNM pour la détermination de stade dans le cas du cancer du sein.....	15
Figure 4 : Représentation de la structure moléculaire du méthotrexate.....	22
Figure 5 : Métabolisme du méthotrexate.....	28
Figure 6 : Comparaison structurale entre l'acide folique et le méthotrexate.....	29
Figure 7 : Transformation du méthotrexate par la carboxypeptidase G2.....	45
Figure 8 : Répartition des patients par tranche d'âge.....	56
Figure 9 : Répartition des patients selon la situation professionnelle.....	56
Figure 10 : Répartition des patients selon le niveau académique.....	57
Figure 11 : Répartition des patients par type de cancer.....	57
Figure 12 : Répartition des patients par antécédents pathologiques.....	58
Figure 13 : Répartition des patients selon la durée de prise du méthotrexate (années).....	58
Figure 14 : Répartition des patients en fonction de l'existence de renseignements sur le méthotrexate avant leur première prise.....	59
Figure 15 : Répartition selon l'apparition d'effets indésirables.....	60
Figure 16 : Répartition des patients par effets indésirables lié au méthotrexate.....	60
Figure 17 : Répartition des patients selon la fréquence de prescription de bilans sanguins hémobiologiques et biochimiques.....	61

Figure 18 : Répartition des patients selon leurs recommandations pour une meilleure prise en charge.....	62
Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge.....	64
Figure 20 : Répartition des patients selon le type de cancer.....	64
Figure 21 : Répartition des patients par antécédents pathologiques.....	65
Figure 22 : Répartition des patients par durée de prise de méthotrexate.....	66
Figure 23 : Répartition des patients par nombre d'effets indésirables.....	67
Figure 24 : Répartition des patients par catégorie d'effets indésirables.....	68
Figure 25 : Répartition des patients par nombre de toxicités perçues.....	68
Figure 26 : Répartition des patients par catégorie de toxicités perçues.....	69
Figure 27 : Répartition des patients selon la prise de Bactrim en parallèle du méthotrexate..	70
Figure 28 : Répartition des médecins par catégorie d'âge.....	71
Figure 29 : Répartition des médecins par grade.....	71
Figure 30 : Répartition des médecins par la durée d'exercice.....	72
Figure 31 : Répartition des médecins selon la forme pharmaceutique du méthotrexate utilisée.....	72
Figure 32 : Répartition des médecins selon la dose du méthotrexate utilisée.....	73
Figure 33 : Répartition des médecins selon la durée de prescription du méthotrexate.....	73
Figure 34 : Répartition des médecins selon le rapport bénéfice/risque du méthotrexate.....	74
Figure 35 : Répartition des médecins par médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate.....	75
Figure 36 : Répartition des médecins selon les contre-indications du méthotrexate.....	75
Figure 37 : Répartition des médecins selon les antécédents pathologiques.....	76

Figure 38 : Répartition des médecins selon l'existence d'un suivi thérapeutique du méthotrexate.....	76
Figure 39 : Répartition des médecins selon les mesures pour améliorer la prise en charge des patients sous méthotrexate.....	77
Figure 40 : Répartition des médecins par fréquence de participation aux séminaires dédiés à la chimiothérapie.....	78
Figure 41 : Répartition des mesures prises avant le début du traitement.....	78
Figure 42 : Mesures prises pour la fonction respiratoire.....	79
Figure 43 : Mesures prises pour les personnes âgés.....	79
Figure 44 : Nature des effets indésirables les plus récurrents selon les médecins.....	80
Figure 45 : Pourcentage des effets indésirables selon les médecins.....	81
Figure 46 : Nature des toxicités les plus récurrentes selon les médecins.....	82
Figure 47 : Pourcentage des toxicités selon les médecins.....	83
Figure 48 : Mesures prises pour traiter les toxicités induites par la chimiothérapie au méthotrexate.....	83

Listes des tableaux

Tableau 1 : Résumé des principales propriétés physicochimiques du méthotrexate.....	23
Tableau 2 : Données relatives à l'âge des patients.....	55
Tableau 3 : Données relatives à la durée de prise du méthotrexate.....	59
Tableau 4 : Données relatives à l'âge des patients.....	63
Tableau 5 : Données relatives à la durée de traitement.....	66
Tableau 6 : Données relatives aux effets indésirables.....	67
Tableau 7 : Données relatives aux toxicités du traitement.....	69

Listes des annexes

Annexe 1 :

Questionnaire destiné aux patients

Page M

Annexe 2 :

Questionnaire destiné aux médecins

Page O

Liste des abréviations

- ADAMP : Acide 2,4 diamino-N-méthyl-ptéroïque.
- ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps.
- ADN : Acide Désoxyribonucléique.
- AJC : American Joints Committee.
- CTL : lymphocytes T cytotoxique.
- CPDG2 : Carboxypeptidase G2.
- DHFR : Dihydrofolate réductase.
- EBV : Epstein-Barr virus.
- EMIT : Technique de dosage immuno-enzymatique multiplié.
- FDA : Food and drug administration.
- FPIA: test immunologique de polarisation de fluorescence.
- HPV : Human Papillomavirus.
- IM : Intramusculaires.
- INR : International Normalized Ratio.
- IV : Intraveineuses.
- LTB4 : Leucotriène B4
- MTX : Méthotrexate.
- NK : Cellule Natural Killer.
- 7-OH-MTX : 7-hydroxy methotrexate.
- PCTF : Proton-coupled folate transporter.
- SC : voies sous-cutanées.
- STP : Suivi thérapeutique pharmacologique.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- THF : Tétrahydrofolate.
- TNM: T: primary tumour N: regional nodal involvement M: distant metastases.
- VIH : Virus de l'immunodéficience humain.

Glossaire

- Allergie : Aussi appelée hypersensibilité, est une réaction anormale du système immunitaire contre des éléments étrangers à l'organisme (allergènes).
- Aphasie : Trouble acquis du langage consécutif à une lésion cérébrale
- Apoptose : Mort cellulaire génétiquement programmée (suicide cellulaire).
- Arachnoïdite : Est une inflammation du feuillet arachnoïdien des méninges.
- Dyscrasie : Ensemble de troubles du métabolisme, perturbation des fonctions de circulation sanguine.
- Exérèse : Intervention chirurgicale consistant à retirer de l'organisme un élément qui lui est nuisible ou inutile.
- Idiosyncrasie : Prédisposition particulière de l'organisme qui fait qu'un individu réagit d'une manière personnelle à l'influence des agents extérieurs.
- Intolérance : Décrit les réactions indésirables présentées par certains sujets à des substances qui sont tolérées par la plupart des autres individus.
- Méléna : Forme d'hémorragie du système digestif.
- Parésie : Paralysie légère avec diminution de la force musculaire
- Résection : Retrait chirurgical d'une partie d'organe ou d'un tissu pathologique comme une tumeur.
- Spasticité : Augmentation du tonus musculaire. Ce symptôme est provoqué par l'altération de la conduction nerveuse.

Introduction

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde, on a recensé 9 958 133 de morts rien qu'en 2020 (World Health Organization). Le cancer peut toucher tous les organes et n'a pas de sujet de prédilection, tout individu est à risque de contracter le cancer au cours de sa vie. Parmi la gamme de traitements utilisés pour la lutte contre le cancer on retrouve la molécule du méthotrexate. Le méthotrexate est un anticancéreux introduit en fin des années 1940 (Farber, 1966), il s'agit d'un médicament cytotoxique, de la classe pharmacologique des antimétabolites. Actuellement, il est largement utilisé dans le traitement de nombreuses pathologies néoplasiques.

Malgré le recul sur son utilisation et sa grande utilité, le méthotrexate présente de nombreux effets indésirables, de multiples interactions médicamenteuses, et un risque de toxicité non négligeable. Ces effets iatrogènes sont parfois graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients cancéreux déjà altéré par leurs pathologies.

Afin de mieux cerner cette problématique, nous avons réalisé ce travail de recherche en se basant sur la question centrale suivante : Quels sont les différents risques liés à l'utilisation du méthotrexate en oncologie ?

À cette question principale, viennent se greffer d'autres interrogations non moins importantes :

- Quelles sont les mesures à prendre afin de sécuriser au mieux la chimiothérapie par le méthotrexate ?
- Quels moyens et matériels peuvent être nécessaires afin de réduire les risques encourus ?

INTRODUCTION

En vue de traiter ce sujet, de répondre à ces questionnements, et de formuler des propositions correctives nous avons réalisé ce mémoire qui sera divisé en deux parties :

La première partie de notre travail consiste en une revue de la littérature concernant le cancer puis l'étude pharmaco-toxicologique du méthotrexate.

La seconde est la partie pratique qui consiste en deux études descriptives, l'une dédiée aux patients consistant en un questionnaire et en l'analyse des dossiers médicaux, l'autre consacrée aux médecins consistant en un questionnaire. L'étude a eu lieu au niveau du centre anticancer de la wilaya de Blida, plus précisément, au sein du service d'hématologie sur une période s'étalant du 28 Mars 2021 au 25 Avril 2021.

L'objectif de ces études était d'identifier les différents risques liés à l'utilisation du méthotrexate chez les patients traités pour une hémopathie maligne, et de tenter de déterminer si des mesures préventives visant à amoindrir ou à éliminer certains risques de survenue d'iatrogénies au méthotrexate pourraient être implantées au regard des ressources et infrastructures actuellement en place.

Revue bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur le cancer

I. Définition du cancer :

Le cancer est une maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante (Airley, 2009). Anarchique c'est-à-dire de manière désorganisée par rapport au tissu originaire, incontrôlée dans le sens où c'est une prolifération qui échappe au contrôle du système immunitaire, incessante donc de manière continue et rapide. Ces cellules s'incrémentent dans les tissus avoisinant la tumeur et se propagent par les vaisseaux sanguins et les voies lymphatiques (the National Cancer Institute, 2015).

I.1 Pathogénie et pathologie du cancer :

I.1.1 Du point de vue génétique :

Il préexiste au sein de l'Acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire deux principaux types de gènes impliqués : Les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs du cancer (Airley, 2009). Les proto-oncogènes sont des gènes qui une fois activés deviennent des oncogènes, ces derniers sont responsables d'une augmentation de la prolifération cellulaire conduisant à l'initiation et / ou la progression de tumeurs (Lacave et al., 2005). Les gènes suppresseurs du cancer ou anti-oncogènes sont chargés de freiner la prolifération cellulaire c'est-à-dire qu'ils sont responsables de la régulation négative (Lacave et al., 2005).

Donc le cancer est la résultante de 3 possibilités :

- Soit une augmentation de l'activation des proto-oncogènes en oncogènes ce qui déséquilibre la division cellulaire et l'accélère.
- Soit une diminution de l'expression des anti-oncogènes, ce qui conduit ici aussi à une accélération de la prolifération par dépit de régulation négative.
- Soit les deux événements précédents à la fois.

Bien évidemment les oncogènes et anti-oncogènes ne sont pas les seuls facteurs à prendre en compte et les mécanismes de carcinogénèse sont bien plus complexes (Rouëssé et Turpin, 1994).

D'autres gènes peuvent intervenir indirectement, par exemple les gènes qui codent pour la régulation des enzymes qui réparent l'ADN sont parfois altérés, l'ADN cellulaire restera endommagé et de ce fait ils sont en partie responsables de l'apparition de cellules cancéreuses (Rouëssé et Turpin, 1994).

Les gènes incriminés dans l'oncogenèse ne sont pas tous héréditaires, la plupart du temps les mutations qui les activent ont lieu au cours de la vie des individus (Fox Chase Cancer Center, 2019).

I.1.2 Du point de vue histologique :

La simple mutation de l'ADN cellulaire n'est pas suffisante pour initier une cellule et la rendre cancéreuse, en réalité il existe des procédés qui régulent et évitent de tels événements, c'est quand une cellule échappe à leurs régulations qu'elle devient redoutable (Boyd et Barrett, 1990).

Le cancer est une maladie plurifactorielle et son apparition se fait souvent en étapes ou phases : transformation tumorale d'une cellule-cible et émergence de clones transformés, prolifération des cellules transformées, envahissement local et métastases à distance (Lacave et al., 2005).

Une cellule initiée fait face à la réparation de l'ADN par des enzymes dédiées à cet effet, quand la réparation est impossible, un signal conduit à l'enclenchement de l'apoptose. Parfois la cellule réussit à éviter tous ces mécanismes, elle sera en contact de facteurs exogènes qui vont soit stimuler, ou inhiber la formation de cellule cancéreuse, c'est la promotion (Airley, 2009).

La progression est irréversible contrairement aux deux étapes précédentes, elle consiste en la prolifération de cellules cancéreuses morphologiquement distinctes constituant une tumeur in situ ou elle se métastase (Boyd et Barrett, 1990).

I.2 Interaction entre le système immunitaire et la tumeur :

Les cellules cancéreuses induisent une réponse immunitaire à la fois cellulaire et humorale avec une prédominance cellulaire (Mohan, 2010).

Multiples cellules se retrouvent à défendre l'organisme (Rouëssé et Turpin, 1994) :

- Lymphocytes T helper responsables de l'activation et la coordination de la réponse immunitaire cellulaire.

- Lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques aux antigènes de la tumeur, elles attaquent la tumeur par la sécrétion de perforines et granzymes qui détruisent les cellules cancéreuses.

- Cellules Natural Killer (NK) agissent de la même méthode que les CTL dans leur combat contre la tumeur. Contrairement à ces dernières qui requièrent un mécanisme long et complexe de pré activation pour acquérir un statut d'acteur cytotoxique efficace, les cellules NK sont « prêtes à tuer » (Toubert et al., 2018)

- Macrophages, monocytes, cellules NK, et granulocytes peuvent agir par la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps. (ADCC)

In vitro, l'immunité humorale peut tuer les cellules cancéreuses par deux mécanismes :

- Activation de la voie du complément.
- ADCC.

C'est sur ce principe qu'on utilise des anticorps monoclonaux dans le traitement de certaines formes de lymphome non Hodgkinien (Mohan, 2010).

Malgré ces mécanismes les cellules cancéreuses arrivent à narguer le système immunitaire, elles adoptent des mécanismes d'échappement. Certaines tumeurs arrêtent d'exprimer l'antigène ciblé par les cellules immunitaires, d'autres vont sécréter des cytokines immunosuppressives ou exprimer des molécules anti-apoptotiques, mais parfois aussi des molécules favorisant l'apoptose des lymphocytes T (Rouëssé et Turpin, 1994).

I.3 Facteurs de risques :

Comme on l'a précédemment mentionné, le cancer est une maladie multifactorielle, et l'identification de tous les facteurs de risques s'avère très difficile, car cela nécessite d'établir un lien de causalité (Dark, 2013) (Mohan, 2010). Parmi les facteurs identifiés à ce jour on trouve :

- Patrimoine génétique : Par exemple 5 à 10 % des cancers du sein et/ou de l'ovaire seraient liés à une prédisposition génétique (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2018).
- Radiations ionisantes telles que les rayons X en imagerie médicale et non ionisantes comme les ultraviolets provenant du soleil (Dark, 2013).
- Produits chimiques : Tabac, Chlorure de vinyle, Aflatoxine, nitrosamines... (Mohan, 2010).
- Infections : (Mohan, 2010)
 - Virales : VIH (*Virus de l'immunodéficience humain*), Virus de l'herpès EBV (*Epstein-Barr virus*), HPV (*Human Papilloma virus*), Virus de l'hépatite B et C.
 - Parasitaire : Malaria, Schistosomes.
 - Bactériennes : Tuberculose.
- Hormones : les pilules contraceptives ont été incriminées dans l'apparition du cancer du sein (Dark, 2013).
- Nutrition : il existe un lien entre l'alimentation et le cancer, ainsi l'abus d'alcool par exemple augmente le risque de développer un cancer de l'oropharynx, larynx, œsophage, et cancer du foie (Rouëssé et Turpin, 1994) (Institut national du cancer, 2007).

I.4 Prévention :

Il est recommandé d'éviter tous les facteurs de risques, certains scientifiques ont développé des moyens de minimiser les risques chez les personnes prédisposées, plusieurs méthodes sont aujourd'hui disponibles :

- Chimio-prévention elle consiste en une modification ou inhibition sélective de certains récepteurs mis en cause dans l'initiation ou la promotion des cellules tumorales, par exemple la modification des récepteurs d'œstrogène par le tamoxifène en traitement adjuvant chez des patientes de cancer du sein diminuait de 37% l'incidence d'un cancer du sein controlatéral (Fisher, 1989).
- Chirurgie de prévention est l'exérèse des lésions précancéreuses ce qui évite la transformation du tissu précancéreux en cancer (Lacave et al., 2005).
- La vaccination prévient par exemple l'infection par le virus de l'hépatite B ainsi que ces complications telles que l'apparition du carcinome hépatocellulaire (Lacave et al., 2005).
- Le dépistage génétique reste très onéreux et manque d'intérêt dans certains cancers où les marqueurs génétiques spécifiques aux tumeurs n'ont pas encore été établis (Mohan, 2010).

II. Epidémiologie du cancer :

II.1 Epidémiologie du cancer dans le monde :

Le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer. Environ 70% des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Organisation Mondiale De La Santé, 2018).

Le cancer le plus fréquent chez l'homme durant l'année 2020 est le cancer des poumons avec 1.4 millions de cas diagnostiqués dans le monde. Chez la femme et durant cette même

année, il s'agit du cancer du sein avec 2.2 millions de cas diagnostiqués (Global Cancer Observatory, 2020).

L'histogramme des taux d'incidence et des taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge sur la population mondiale en 2020, tous sexes confondus (Figure 1) montre que le cancer du sein est le plus fréquent avec un taux d'incidence de 47.8 cas pour 100 000 personnes, suivi par le cancer de la prostate ayant un taux d'incidence de 30.7 cas pour 100 000 personnes, puis le cancer des poumons disposant d'un taux d'incidence de 22.4 cas pour 100 000 personnes. Le cancer des poumons est la tumeur la plus meurtrière avec un taux de mortalité s'étendant à 18 décès pour 100 000 personnes, suivi du cancer du sein marquant 13.6 décès pour 100 000 personnes, et le cancer colorectal ayant un taux de mortalité de 9 décès pour 100 000 personnes (Global Cancer Observatory, 2020).

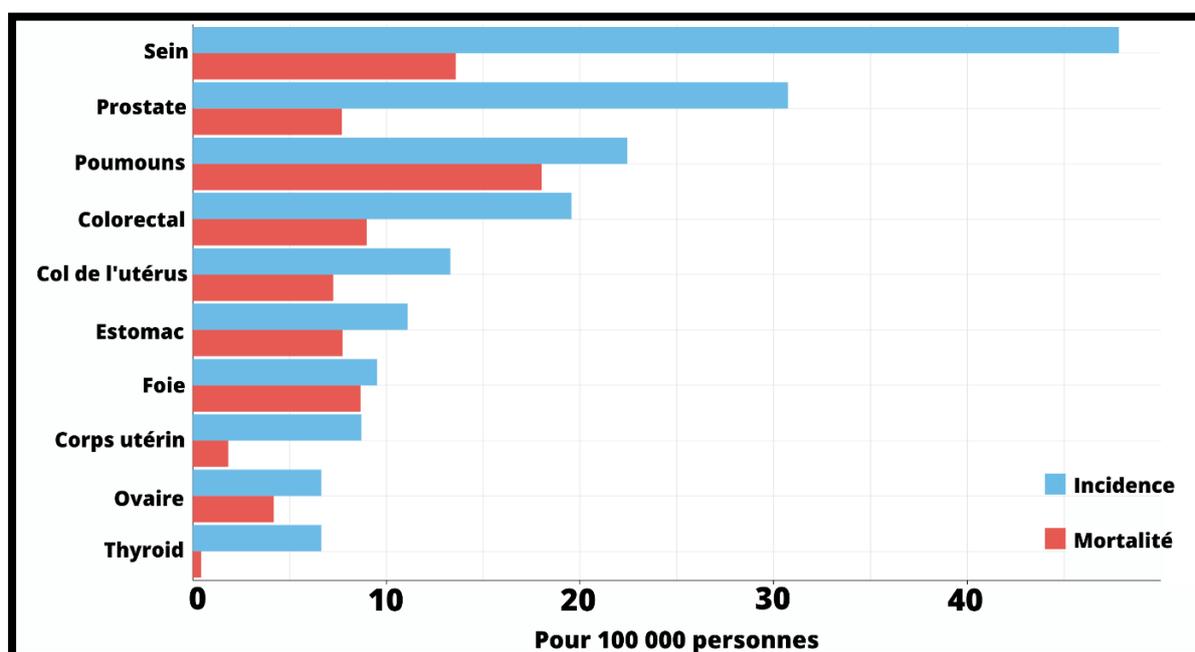


Figure 1 - Les taux d'incidence et les taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge sur la population mondiale en 2020, tous sexes confondus (Global Cancer Observatory, 2020).

II.2 Epidémiologie du cancer en Algérie :

Les cancers constituent une cause importante de morbidité, de mortalité et d'invalidité et pèsent lourdement sur le système de santé Algérien (Institut National de Santé Publique, 2016).

En 2020, l'Algérie a compté 58 418 nouveaux cas de cancer, et un nombre de décès suite au cancer de 32 802 personnes (Global Cancer Observatory, 2020).

Le cancer des poumons est le cancer le plus commun chez l'homme Algérien faisant 4 159 cas diagnostiqués en 2020, représentant à lui seul 15.2% des cancers affectant les hommes. Le cancer du sein compte à lui est la tumeur la plus fréquente chez la femme Algérienne comptabilisant 12 536 cas diagnostiqués durant cette même année, constituant 21.5% des cancers atteignant les femmes (Global Cancer Observatory, 2020).

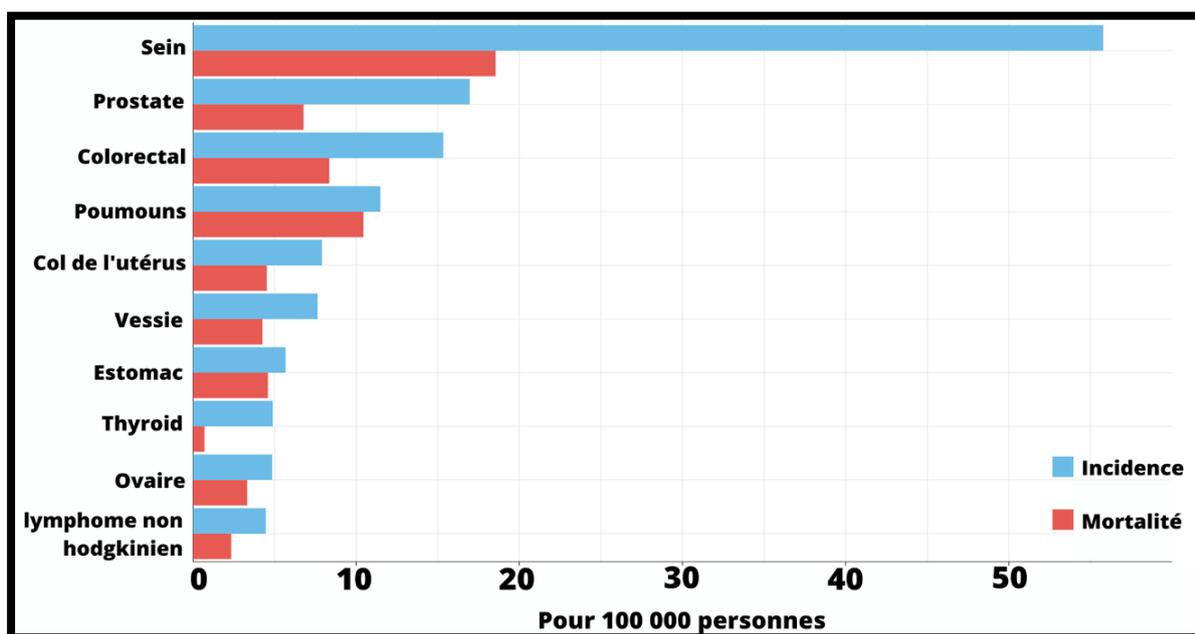


Figure 2 - Les taux d'incidence et les taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge sur la population Algérienne en 2020, tous sexes confondus (Global Cancer Observatory, 2020).

L'histogramme des taux d'incidence et des taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge sur la population Algérienne en 2020, tous sexes confondus (Figure 2) montre que le cancer

du sein est le plus fréquent avec un taux d'incidence de 55.8 cas pour 100 000 personnes, suivi par le cancer de la prostate ayant un taux d'incidence de 17 cas pour 100 000 personnes, puis le cancer colorectal disposant d'un taux d'incidence de 15.3 cas pour 100 000 personnes. Le cancer du sein est la tumeur la plus meurtrière avec un taux de mortalité s'étendant à 18.5 décès pour 100 000 personnes, suivi du cancer des poumons marquant 10.4 décès pour 100 000 personnes, et le cancer colorectal ayant un taux de mortalité de 8.3 décès pour 100 000 personnes (Global Cancer Observatory, 2020).

III. Dépistage et diagnostic du cancer

III.1 Dépistage :

Il consiste en la mise en place de tests pour une partie de la population en apparence saine afin de déterminer si les individus sont atteints de la maladie ou non, dans le but d'agir précocement sur la maladie c'est-à-dire avant l'apparition des signes ou symptômes (Lacave et al., 2005).

Un dépistage réussi devrait être accompagné d'interventions pouvant étendre l'espérance de vie des patients, c'est-à-dire apporter un réel intérêt à la population soumise aux tests. Les tests varient selon les cancers, par exemple la mammographie pour le cancer du sein (Rouëssé et Turpin, 1994).

Un test positif lors du dépistage n'est pas synonyme de diagnostic, seul un diagnostic basé sur des preuves bien établies est valable pour statuer sur la maladie. Le dépistage reste restreint à certains cancers, tels que le cancer du sein, de la prostate, du colon (Lacave et al., 2005).

III.2 Diagnostic :

Il est établi par un pathologiste ou un médecin anatomo-pathologiste, fondé sur des preuves histologiques de la présence de cellules tumorales et de leurs caractérisations. Il confirme ou

infirmes les résultats du dépistage, et permet de se prononcer sur le type de tumeur, son pronostic, il détermine également l'approche thérapeutique la plus adéquate. Plusieurs méthodes d'analyse sont possibles mais seule l'analyse anatomopathologique sur tissu prélevé par biopsie est déterminante.

- Anatomie pathologique : consiste en l'étude morphologique des modifications anormales des cellules et des tissus (CHU de Poitiers, nd) permet d'établir un diagnostic fiable (Rouëssé et Turpin, 1994).

- Les techniques cytologiques : peuvent être à elles seules un moyen de diagnostic pour les leucémies, pour les autres cancers les techniques cytologiques sont insuffisantes pour établir un diagnostic mais peuvent contribuer à déterminer l'extension de la tumeur (Rouëssé et Turpin, 1994).

- Les techniques physiques : (Rouëssé et Turpin, 1994)
 - Radiologie et radiographie : orientent le diagnostic et aident au bilan d'extension.
 - Les examens isotopiques sont par exemple essentiels au diagnostic de Polyglobulie, contribue à la mise en évidence de tumeurs thyroïdiennes, ou encore à la recherche de métastases osseuses.

- Examens biochimiques : c'est la recherche des marqueurs spécifiques aux tumeurs par le biais de la biochimie, mais cela s'avère assez difficile vu la diversité des tumeurs et l'absence de marqueurs parfois (Rouëssé et Turpin, 1994).

IV. Éléments de pronostic et effets des tumeurs :

IV.1 Classification des tumeurs :

IV.1.1 Selon le pronostic :

- Tumeurs bénignes : elles sont bien limitées, ne récidivent pas et ne métastasent pas.
- Tumeurs malignes : elles infiltrant et détruisent les tissus avoisinants, récidivent et se métastasent.

- Formes particulières de malignité :

- Tumeurs à malignité locale.
- Tumeurs à malignité atténuée.
- Tumeurs à malignité potentielle. (Rouëssé et Turpin, 1994)

IV.1.2 Selon l'histologie :

- Les carcinomes se développent à partir de cellules épithéliales.
 - Les sarcomes prennent leurs origines du tissu conjonctif.
 - Les tumeurs primitives du système nerveux central.
 - Les lymphomes, myélomes, et leucémies se développent à partir de cellules sanguines.
- (Rouëssé et Turpin, 1994)

IV.2 Stades et grades des tumeurs :

La différence entre stade et grade en pathologie, est que le stade concerne l'état de dissémination de la tumeur tandis que le grade tient compte de la morphologie des cellules cancéreuses pour déterminer leurs degrés de différenciation. Les deux visent à évaluer l'état du patient et la gravité de la maladie (Mohan, 2010).

IV.2.1 Stades :

Deux systèmes sont utilisés : TNM (T : primary tumour N : regional nodal involvement M : distant metastases) et AJC (American Joints Committee), TNM donne un score pour

chaque paramètre (Figure 3), par contre l'approche AJC se veut plus globale avec des stades allant de 0 à IV mais toujours en prenant les mêmes paramètres que TNM (Mohan, 2010).

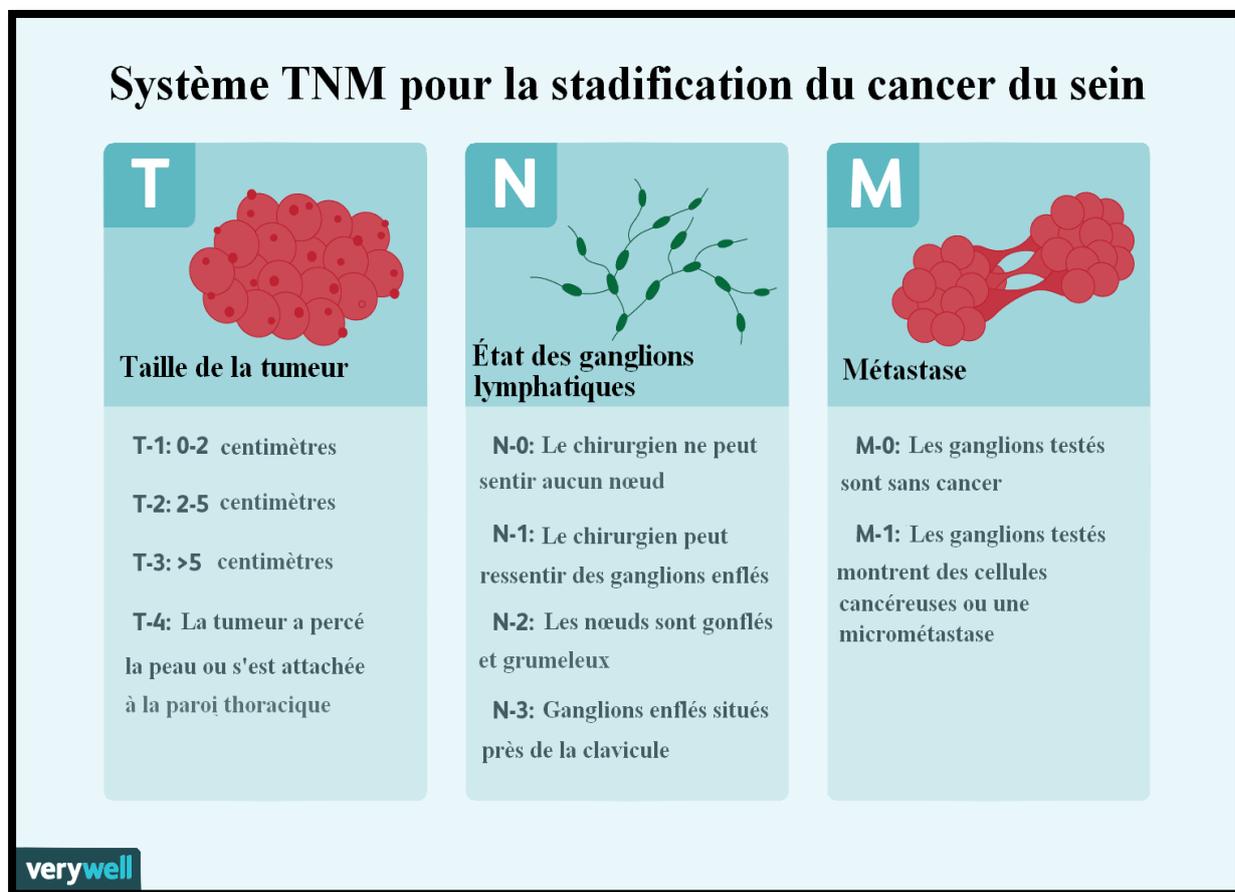


Figure 3- Représentation du système TNM pour la détermination de stade dans le cas du cancer du sein (Ferster, 2019).

IV.2.2 Grades :

Basée sur l'aspect sous le microscope des cellules tumorales, le grade des tumeurs varie de (Mohan, 2010) :

Grade I : cellules bien différenciées (< 25% cellules anaplasiques).

Grade II : cellules modérément différenciées (25-50% cellules anaplasiques).

Grade III : cellules modérément différenciées (50-75 % cellules anaplasiques).

Grade IV : cellules indifférenciées (> 75% cellules anaplasiques).

IV.3 Effets des tumeurs :

La présence de la tumeur a différents effets sur l'organisme, localement la tumeur comprime le tissu sain qui l'entoure, selon son emplacement la tumeur peut être responsable d'obstruction, de destruction cellulaire, d'infraction, d'ulcération ou encore d'hémorragie. Le mécanisme qui conduit à la fièvre lors du cancer reste indéterminé mais il est probable que les cellules cancéreuses élaborent elles-mêmes des substances pyrogènes (Mohan, 2010).

Quand le cancer atteint un stade avancé, on observe une asthénie accompagnée d'anorexie, on parle alors de cachexie cancéreuse (Rouëssé et Turpin, 1994).

Le syndrome de lyse tumorale est une condition causée par la destruction rapide d'un nombre important de cellules cancéreuses, biochimiquement il se démarque par une hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie ce qui risque de conduire à une acidose et par la suite à une insuffisance rénale (Mohan, 2010).

Les syndromes paranéoplasiques regroupent les conditions chez des patients à des stades avancés de cancer qui ne sont pas en relation directe avec la tumeur mais sont des manifestations systémiques survenant à distance de l'endroit où se développe le cancer (Mohan, 2010).

V. Prise en charge du cancer :

V.1 La chirurgie oncologique :

L'exérèse chirurgicale reste la méthode la plus simple et la plus sûre de guérir les tumeurs solides lorsque la prolifération est anatomiquement localisée. La sélection des patients qui peuvent bénéficier d'un traitement local isolé dépend du type de cancer et de sa localisation. Dans de nombreux cas, une résection qui circonscrit la tumeur avec une marge significative de tissu sain est un traitement local suffisant (Morère et al., 2011).

La chirurgie oncologique curative est dite radicale quand l'organe contenant la tumeur est retiré dans son entièreté. Elle est dite conservatrice quand les chirurgiens essaient dans la mesure du possible de conserver la fonction de l'organe touché en procédant à son ablation partielle (Morère et al., 2011).

Autrefois la mastectomie radicale en cas de cancer du sein était pratiquée en se fondant sur l'idée que la progression tumorale se faisait de la tumeur primitive vers les ganglions lymphatiques. Ainsi la guérison ne pouvait être obtenue que par l'ablation large de la tumeur elle-même et de ses sites de drainage lymphatique. L'acquisition de connaissances sur la biologie tumorale du cancer du sein a considérablement modifié la pratique dans ce domaine. Il a notamment pu être démontré que l'étendue du traitement locorégional n'était pas un facteur déterminant majeur du résultat à long terme, et que la chirurgie conservatrice, avec curage ganglionnaire axillaire, suivie d'une radiothérapie postopératoire, donnait les mêmes résultats sur la survie que la mastectomie radicale. Ceci a également été démontré sur d'autres types de cancers (Morère et al., 2011).

V.2 La radiothérapie :

Près de 75 % des patients atteints de tumeurs solides malignes reçoivent une radiothérapie curative ou palliative au cours de leur prise en charge thérapeutique (Morère et al., 2011).

Le principe de la radiothérapie consiste à délivrer de la manière la plus précise possible une dose de rayonnement prescrite à un volume tumoral, tout en épargnant au mieux les tissus sains environnants. Ces rayonnements sont constitués de faisceaux de photons et de faisceaux d'électrons, ces derniers sont produits par des accélérateurs linéaires d'électrons (Benoit, 2008), ces radiations induisent des lésions du patrimoine génétique suffisamment importantes pour entraîner la mort cellulaire (Poirot, 2014).

La radiothérapie est utilisée de façon exclusive ou associée à d'autres traitements, tels que la chirurgie ou la chimiothérapie. Autrement, elle tient une place prépondérante dans les traitements conservateurs non mutilants (Benoit, 2008).

V.3 La chimiothérapie :

La chimiothérapie utilise des médicaments délétères pour les cellules, d'où leur appellation de cytotoxiques. Malheureusement, ils touchent aussi les cellules saines à reproduction rapide entraînant ainsi des effets secondaires (Poirot, 2014).

Les médicaments cytotoxiques n'agissent que sur les cellules en activité métabolique et sont classés selon la localisation de leur activité, à savoir : les molécules qui agissent sur la réplication de l'ADN, parmi elles on peut citer l'ifosfamide et le cisplatine, les antimétabolites qui interviennent dans la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines tel que le méthotrexate et le 5-fluorouracile, et les antimitotiques qui interfèrent avec le fuseau mitotique comme la vinflunine et le docétaxel (Morère et al., 2011)

Il existe plusieurs types de chimiothérapie :

- Combinée (ou polychimiothérapie) : elle se caractérise par une association entre différentes molécules dans le but d'anticiper les résistances au traitement (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).
- Néoadjuvante (ou préopératoire) : elle est pratiquée avant la chirurgie ou la radiothérapie afin de réduire le volume tumoral initial (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).
- Adjuvante (ou postopératoire) : elle intervient après la chirurgie ou la radiothérapie pour atteindre les cellules indécélables ou ayant migré hors de la tumeur initiale (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

- Palliative : elle a pour but d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie en diminuant les symptômes par réduction du volume tumoral (Poirot, 2014).
- Concomitante : elle potentialise l'effet de la radiothérapie (Poirot, 2014).

En règle générale, les chimiothérapies cytotoxiques sont administrées par voie intraveineuse (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

V.4 La thérapie ciblée :

À la différence des médicaments cytotoxiques qui interrompent le cycle cellulaire et qui ne sont pas spécifiques, les thérapies ciblées inhibent une voie métabolique nécessaire à la survie et la prolifération des cellules tumorales. En général, l'activation de ces voies métaboliques est élevée dans les cancers. L'effet inhibiteur des nouvelles molécules sera donc plus important sur les tissus cancéreux que sur les tissus normaux. Certaines thérapies ciblées peuvent bloquer la transmission de signaux intracellulaires permettant la prolifération cellulaire, comme Le trastuzumab qui est un anticorps monoclonal (Jayra et Muretb, 2010) (Vidal, 2013).

En pratique, les thérapies ciblées ont un effet plutôt cytostatique et réduisent la prolifération sans détruire les tumeurs. Elles sont donc souvent associées à une chimiothérapie cytotoxique qui potentialise leurs effets en limitant la toxicité (Jayra et Muretb, 2010).

Chapitre 2 : étude pharmaco- toxicologique du méthotrexate

I. La molécule du méthotrexate :

I.1 Historique :

En 1948, Heinle et Welch démontrent qu'un régime pauvre en acide folique diminue le nombre de cellules leucémiques (Heinle et Welch, 1948). En prenant ces résultats en compte, Farber remplace l'acide folique par un analogue l'aminoptérine qui a été synthétisé par Lederle, on nota des améliorations considérables mais temporaires de plus de la moitié des patients atteints de leucémie aiguë lymphoïde, encouragé par ces résultats, la synthèse des analogues de l'acide folique par le groupe Lederle fut lancée et l'aminoptérine (Méthotrexate) fit son apparition en 1948 (Huennekens, 1994) (Benedek, 2010).

En 1951, le cardiologue Richard Gubner administre de l'aminoptérine à plusieurs de ces patients, ils étaient atteints de psoriasis, d'arthrite psoriasique, et de polyarthrite rhumatoïde. Le traitement conduit à l'amélioration des symptômes cutanés et articulaires (Benedek, 2010).

Plus tard, le méthotrexate fit ses preuves en tant qu'agent anticancéreux, en guérissant des femmes atteintes de choriocarcinome. (Hertz et al., 1956)

De nos jours le méthotrexate a un large panel d'indications, et plus de 40 ans après son approbation par la Food and drug administration (FDA) il suscite toujours autant d'intérêt.

II. Propriétés physiques et chimiques :

- Dénomination commune internationale : Méthotrexate

- Dénomination chimique : Acide N-[4-[(2,4-diaminopteridin-6-yl) méthyl] méthylamino] benzoyl] -L glutamique.

- Formule chimique : $C_{20}H_{22}N_8O_5$
- Poids moléculaire : 454.439 g/mol
- Structure moléculaire :

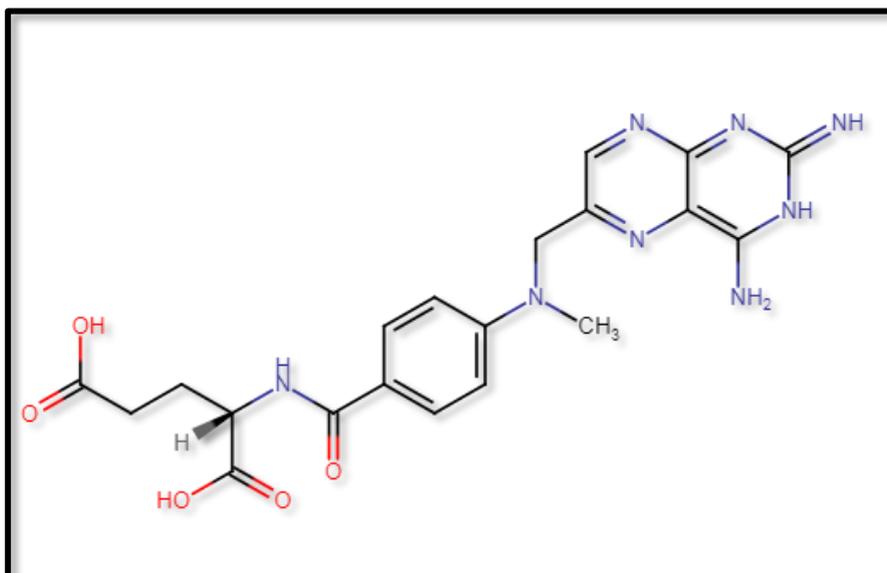


Figure 4 - représentation de la structure moléculaire du méthotrexate (DrugBank, s.d)

Le méthotrexate se présente sous forme de poudre sans odeur de couleur jaune-orangé vif (Occupational Safety and Health Administration, 2018).

Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont résumées dans le tableau qui suit :

Tableau 1- Résumé des principales propriétés physicochimiques du méthotrexate

Propriété	Signification	Valeur	Référence
Point de fusion	Température à laquelle la matière passe de l'état solide à l'état liquide	195 °C	https://go.drugbank.com/drugs/DB00563#experimental-properties
Solubilité	Quantité de substance qui se dissout dans un solvant.	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3123#section=Solubility-(Complete)&fullscreen=true
Pression de vapeur	La pression d'une vapeur en équilibre thermodynamique avec ses phases condensées en système fermé	$2,1 \times 10^{-19}$ mm Hg à 25 °C	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3123#section=Vapor-Pressure&fullscreen=true
Log P	C'est le coefficient de partage exprimé sous forme logarithmique. Le coefficient de partage est le rapport des concentrations d'un composé dans un mélange de deux solvants non miscibles à l'équilibre	-1.85 entre l'eau et l'octanol	https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID4020822#properties
Rotation optique	Propriété des substances chirales exprimée comme l'angle auquel le matériau fait tourner la lumière polarisée à une température, une longueur d'onde et une concentration particulière	Rotation optique spécifique : $20,4 \pm 0,6$ degrés à 21 °C	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3123#section=Optical-Rotation
La constante d'équilibre de dissociation de l'acide ou constante d'acidité	Le pKa mesure à quel point un proton est tenu par un acide de Bronsted	pKa = 4.70	https://go.drugbank.com/drugs/DB00563

III. Domaines d'utilisation :

III.1 Indications en cancérologie :

Le méthotrexate est largement utilisé en cancérologie pour diverses tumeurs solides et liquides (Lagarce et al., 2015), parmi elles, on peut citer (Marquet et al., 2006) (Thériaque et al., 2020) :

- Lymphomes non hodgkiniens.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Ostéosarcome.
- Adénocarcinome mammaire.
- Adénocarcinome ovarien.

Le MTX existe sous forme de solutions injectables pour les voies intraveineuses (IV) et intramusculaires (IM), les voies sous-cutanées (SC) et intrarachidiennes sont possibles pour certaines spécialités, interdites pour d'autres du fait de la présence de conservateurs. On le trouve aussi sous forme de lyophilisats pour usage parentéral, ainsi que sous forme de comprimé pour la voie per os (Marquet et al., 2006). Les posologies quant à elles varient selon les indications et les protocoles, les dosages vont de 15 à 50 mg/m² lors d'administrations à dose conventionnelle et peuvent atteindre 1000 à 12 000 mg/m² dans certains protocoles dits à hautes doses (Lagarce et al., 2015).

III.2 Indications hors cancérologie :

À faible dose, le méthotrexate est utilisé dans le traitement de certaines maladies rhumatismales et inflammatoire comme (Marquet et al., 2006) (Bedoui et al., 2019) :

- Polyarthrite rhumatoïde

- Arthrite juvénile idiopathique
- Psoriasis

Il est employé sous forme de comprimé pour la voie per os ou sous forme de solution injectable (IV, IM, SC) (Lagarce, 2015). Les doses prescrites varient entre 2.5 et 25 mg (Marquet et al., 2006).

IV. Contre-indications :

Elles correspondent aux différents cas où l'utilisation du méthotrexate est inappropriée, leur respect est primordial pour une thérapie sans risques, ces cas sont : (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2021)

- Hypersensibilité à la molécule du méthotrexate ou aux excipients.
- Insuffisance rénale sévère.
- Atteinte hépatique sévère.
- Insuffisance respiratoire chronique.
- Grossesse et allaitement.
- Dyscrasie sévère.
- Alcoolisme.
- Infection active.
- Syndrome d'immunodéficience.

Certains médicaments sont contre-indiqués en association avec le méthotrexate : (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2021)

- Probénécide.
- Triméthoprime seul ou associé au sulfaméthoxazole.
- Acide acétylsalicylique.

- Phénylbutazone.
- Vaccin contre la fièvre jaune.

V. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique du méthotrexate est non-linéaire, elle varie selon si les doses utilisées sont fortes ou faibles, il existe également une variabilité pharmacocinétique interindividuel et même intra-individuel (Borsi et al., 1990) (Maksimovic et al., 2020).

V.1 Absorption :

Après administration orale, en moyenne 70% du MTX est rapidement absorbé de manière active dans le jéjunum proximal. Le taux d'absorption diminue avec l'augmentation des doses de méthotrexate, ceci est due à la saturation des transporteurs de folates intestinaux, principalement le transporteur de folate couplé au proton (PCFT), avec qui le méthotrexate est donc en compétition. La présence d'aliment peut prolonger la durée pour atteindre le pic plasmatique mais n'interfère pas avec le degré d'absorption (Maksimovic et al., 2020).

La biodisponibilité du méthotrexate après administration orale est très variable entre les individus tandis que la variabilité intra-individuelle est moins importante. La variabilité interindividuelle est comprise entre 40 et 100% (Maksimovic et al., 2020).

Le médicament est absorbé plus rapidement et atteint des concentrations sériques plus élevées après une administration intramusculaire ou sous-cutanée par rapport à la voie orale. Néanmoins, la biodisponibilité absolue est très similaire, ces voies peuvent ainsi être interchangeables (Grim et al., 2003).

V.2 Distribution :

Le MTX atteint sa concentration plasmatique maximale dans les 45 minutes à 2 heures après l'administration orale (Maksimovic et al., 2020). La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 heures. Dans le sérum, 50 à 70% du produit est lié de façon réversible aux protéines

plasmatiques et implique majoritairement l'albumine (Steele et al., 1979). Le méthotrexate se concentre particulièrement dans les reins, la peau, le foie, la vésicule biliaire, ainsi que dans les liquides d'épanchement pleural et d'ascite, ces deux derniers représentent des réservoirs à méthotrexate en cas d'exposition prolongée. Il existe une faible diffusion du médicament vers le liquide céphalo-rachidien à moyennes et hautes doses (Marquet et al., 2006).

Le MTX entre dans les cellules par transport actif en utilisant les transporteurs des folates. Quand la concentration est importante, ce transport est saturable et une partie du MTX peut entrer dans les cellules par diffusion passive (Lagarce et al., 2015).

V.3 Métabolisation :

Le principal métabolite du MTX, produit par l'action de l'aldéhyde oxydase hépatique, est le 7-hydroxy methotrexate (7-OH-MTX), son pouvoir inhibiteur de la dihydrofolate réductase représente 1% de celui du MTX (Kufe et al., 2003).

Une deuxième voie moins importante du métabolisme du MTX se produit dans l'intestin. Le MTX est hydrolysé par les bactéries de la flore intestinale en acide 2,4 diamino-N-méthyl-ptéroïque (ADAMP) et en acide glutamique. L'ADAMP, comme le 7-OH MTX, est un métabolite relativement inactif avec environ 1 / 200e de l'affinité du MTX pour la DHFR (Kufe et al., 2003).

Les troisièmes produits métaboliques du MTX qui se produisent par conversion intracellulaire sont les dérivés polyglutaminés du méthotrexate, en effet, une fois entré dans la cellule, le MTX fixe de 2 à 5 résidus polyglutamates, ce phénomène étant plus important dans les cellules tumorales que dans les cellules saines. Les dérivés polyglutaminés du MTX restent dans les cellules durant plusieurs semaines ou plusieurs mois selon les tissus (plusieurs semaines dans le rein et jusqu'à 4 mois dans le foie). Cette persistance varie suivant la longueur de la chaîne polyglutamate (Lagarce, 2015) (Genestier, 2000). Ces métabolites sont

au moins aussi puissants que le MTX dans l'inhibition de la DHFR, mais ont une vitesse de dissociation de la DHFR plus lente que le MTX, ils ne sont pas trouvés dans le plasma ou l'urine en raison de l'activité des γ -glutamyl hydrolase dans le plasma qui convertit les polyglutamates de folyl et de MTX en monoglutamates. Comme le MTX, le 7-OH MTX est également polyglutamylé intracellulairement (Kufe et al., 2003).

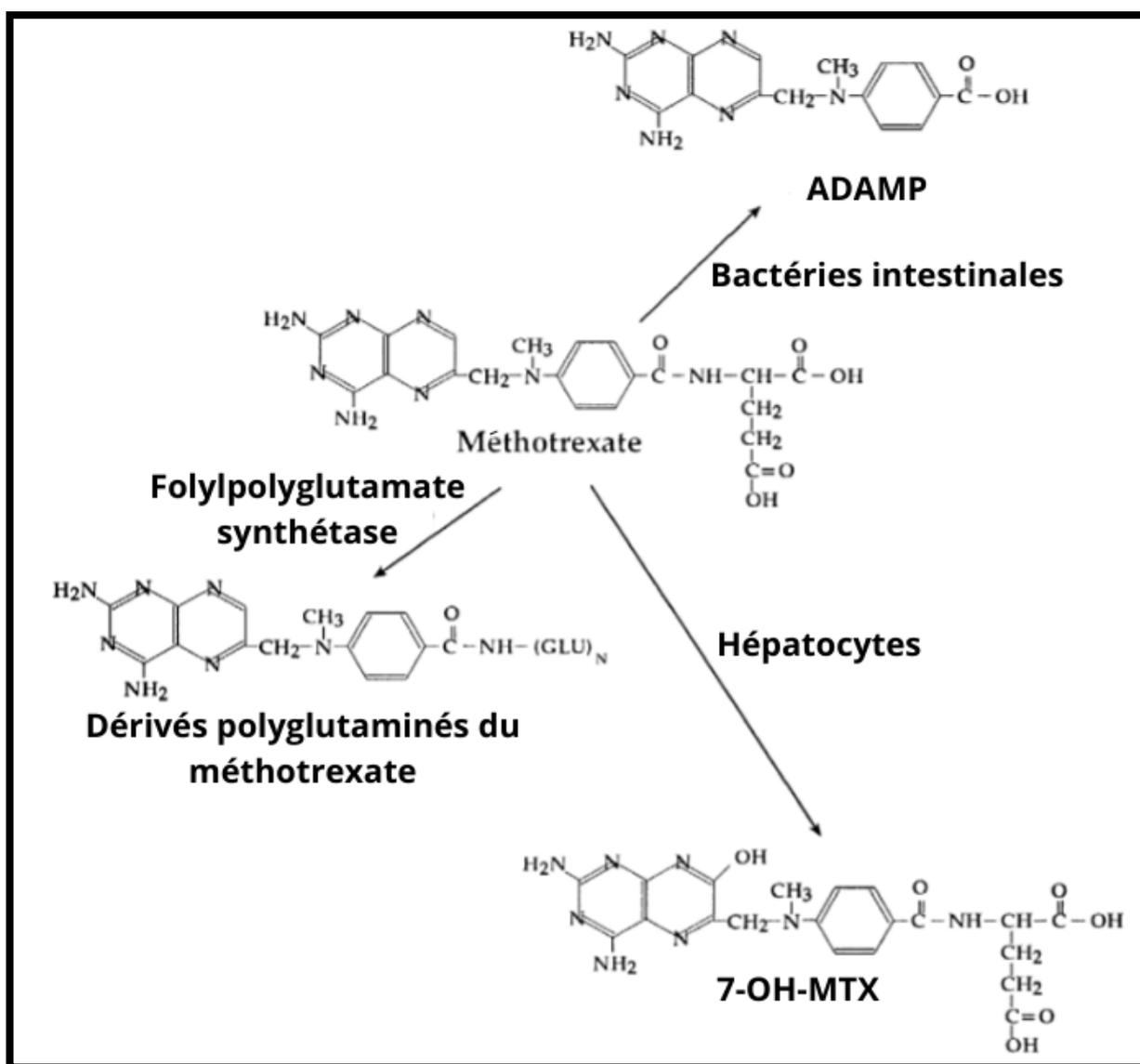


Figure 5 - Métabolisme du méthotrexate (Genestier, 2000)

V.4 Excrétion :

L'élimination du MTX et du 7-OH MTX est essentiellement urinaire par filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire, et sécrétion tubulaire grâce à différents transporteurs (Lagarce et al., 2015). À dose conventionnelle : 90 % de la dose intraveineuse est retrouvée dans les urines de 24 heures, tandis qu'à haute dose on retrouve 60 – 80 % de la dose dans les urines de 24 heures. La Clairance du Méthotrexate est de $110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, soit environ 10 L/h en moyenne. À pH urinaire acide, le MTX précipite dans les tubules rénaux (Marquet et al., 2006). Une petite partie subit un cycle entérohépatique et est éliminée dans les fèces (Lagarce et al., 2015).

Il faut noter que le méthotrexate s'élimine lentement du troisième secteur (épanchements pleuraux, ascites), ce qui entraîne un allongement de la demi-vie terminale (Le Dictionnaire Vidal, 2018).

VI. Mécanisme d'action :

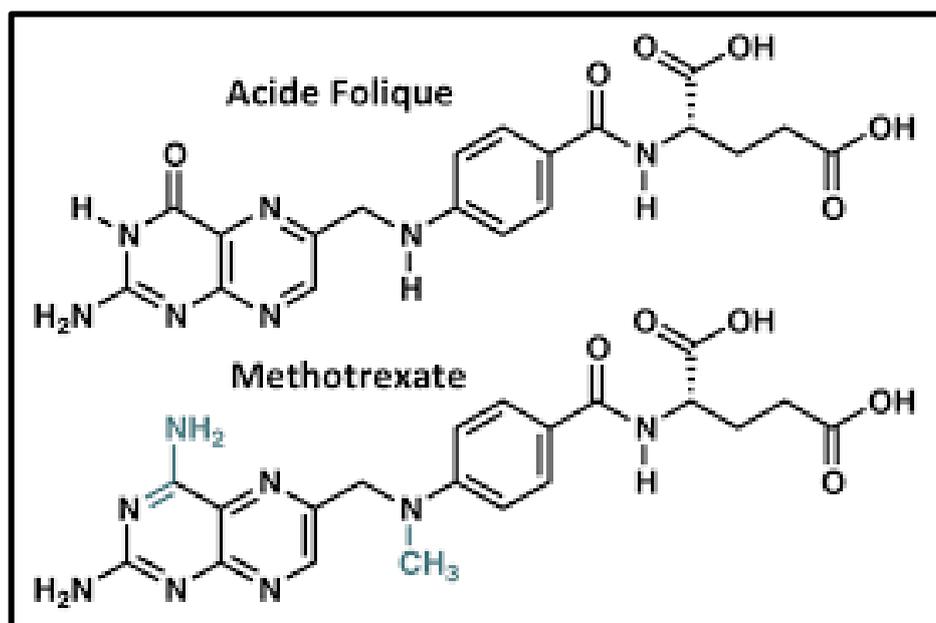


Figure 6- comparaison structurale entre l'acide folique et le méthotrexate (Vetagro Sup, s.d)

Le méthotrexate agit sur différentes molécules de l'organisme, c'est la raison pour laquelle il est utilisé pour soigner des pathologies variées :

VI.1 Effet sur les folates responsable de son activité antinéoplasique :

Les folates sont une famille de vitamines hydrosolubles (B9) que l'organisme absorbe à partir essentiellement des légumes verts. Ils tiennent une place primordiale dans la synthèse de l'ADN, la synthèse de thymidine, ainsi que la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine à partir de l'homocystéine. Leur principal rôle est de transporter des unités mono-carbonées, indispensables au bon déroulement de réactions métaboliques (Astudillo, 2017).

Le méthotrexate possède une structure similaire à celle des folates (figure 6), il bloque son enzyme : la DHFR par inhibition compétitive et conduit à une déplétion en nucléotides, donc l'arrêt de la synthèse de l'ADN et par conséquent la division cellulaire, puis la mort des cellules probablement par apoptose (Cronstein et Bertino, 2000).

VI.2 Effet sur l'adénosine responsable de son activité anti-inflammatoire :

L'adénosine est un nucléoside issu de la déphosphorylation du nucléotide adénine, elle permet une régulation en feedback de l'inflammation c'est-à-dire sa résolution, et ce en diminuant le recrutement leucocytaire, inhibant l'adhésion de neutrophiles à l'endothélium vasculaire, et en diminuant la production des espèces réactive oxygènes (Cronstein et Haskó, 2013).

Le méthotrexate conduit par l'inhibition d'une enzyme : la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide transformylase à l'augmentation de la libération d'adénosine extracellulaire. Cette adénosine permettra donc d'atténuer l'inflammation (Stamp et al., 2012) (Cronstein et Tian, 2007).

VI.3 Effet sur les cyclooxygénases et les lipoxygénases responsable de son activité anti-inflammatoire :

Les prostaglandines et leucotriènes sont des molécules médiatrices de l'inflammation, les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique via la cyclooxygénase, les leucotriènes sont issus de la métabolisation de ce dernier par la lipoxygénase (Harsh, 2010).

Les prostaglandines tiennent une place centrale dans la réaction inflammatoire, elles sont impliquées dans tous les processus responsables des symptômes de l'inflammation (Ricciotti et FitzGerald, 2011).

Les leucotriènes sont responsables du chimiotactisme, c'est-à-dire l'attraction des cellules phagocytaires et la stimulation de leurs adhésions (Harsh, 2010).

Ici encore le méthotrexate après accumulation agit sur une enzyme la cyclooxygénase 2 pour bloquer la synthèse des prostaglandines E2, et sur la 5-lipoxygénase pour bloquer la synthèse du leucotriène B4 (LTB4) (Maksimovic et al. , 2020).

VI.4 Effet sur les cytokines responsable de son activité anti-inflammatoire et immunosuppressive :

Les cytokines sont des régulateurs des réponses immunitaires, certaines cytokines agissent pour aggraver la maladie (pro-inflammatoire), tandis que d'autres servent à réduire l'inflammation et à favoriser la guérison (anti-inflammatoire) (Dinarello, 2000). Le MTX conduit à un effet balancé entre cytokines pro et anti-inflammatoire (Maksimovic et al., 2020).

VII. Risques iatrogènes :

VII.1 Effets indésirables :

Les effets indésirables du MTX sont de deux types : les effets indésirables liés à la dose, qui sont fréquents et s'expliquent par son action sur les cellules à division rapide de l'organisme, ils sont principalement digestifs, hématologiques, et rénaux, et les effets

indésirables non liés à la dose comme la pneumopathie interstitielle, et la photosensibilisation (Lagarce et al., 2015).

L'incidence et la sévérité des effets indésirables aigus sont généralement liées à la dose et à la fréquence d'administration (Le Dictionnaire Vidal, 2018).

Parmi les effets indésirables les plus récurrents, figurent les stomatites ulcéreuses, des leucopénies, des nausées et des douleurs abdominales. Des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des étourdissements et une diminution de la résistance aux infections sont d'autres effets indésirables fréquemment signalés.

Les effets indésirables peuvent aussi être hépatiques se manifestant par une élévation des transaminases le plus souvent, cirrhose ou fibrose en cas de traitements prolongés ; rénaux pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale, cette affection est liée à la précipitation du MTX ou du 7-OH MTX dans les tubules rénaux en raison de leur très faible solubilité en particulier en milieu acide. Elle survient généralement en cas d'administration de doses élevées ($> 1 \text{ g/m}^2$) ; cutanés : prurit, érythème, photosensibilisation, alopecie ; neurologiques : céphalée et somnolence (Lagarce et al., 2015).

VII.2 Toxicités :

Toute thérapie comprend des risques, le méthotrexate a plusieurs effets toxiques rapportés dans la littérature, ces effets varient grandement et engagent parfois le pronostic vital du patient.

L'exposition au méthotrexate à forte concentration en un temps bref conduirait à une toxicité rénale, nerveuse et hépatique, mais à faible concentration sur une période plus longue il induirait une aplasie médullaire et des troubles impliquant la muqueuse du tractus digestif (Gallot-Lavallée, 2019).

En ce qui suit la toxicité du méthotrexate a été décortiquée en toxicité aiguë et chronique tout en mentionnant les organes et systèmes touchés :

VII.2.1 Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë est le résultat d'une exposition de courte durée par une absorption rapide du toxique par dose unique ou multiple ne dépassant pas 24 heures (Bensakhria, 2017).

VII.2.1.1 Toxicité rénale :

Le méthotrexate peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë, azotémie, rétention urinaire, ainsi qu'une néphropathie provoquée par l'acide urique. La toxicité est due non seulement à la précipitation du méthotrexate et ses métabolites au niveau des tubules rénaux, mais aussi à une toxicité directe du méthotrexate sur les tubules (Chu et Devita, 2014).

Environ 2-12% des adultes traités par méthotrexate à haute dose développe une néphrotoxicité (Ramsey et al., 2017).

La néphropathie causée par les cristaux de méthotrexate est asymptomatique, l'élévation des taux de créatinine au niveau du sérum peut l'indiquer, elle progresse en nécrose tubulaire et d'autres lésions rénales sévères (Howard et al., 2016).

Le dysfonctionnement rénal accroît l'exposition systémique au méthotrexate cela peut engendrer comme répercussions : aplasie médullaire, inflammation des muqueuses, toxicité hépatique et dans les cas les plus sévères une défaillance multiviscérale (Howard et al., 2016) (O'Marcaigh et Becher, 1993).

VII.2.1.2 Toxicité gastro-intestinale :

La thérapie par méthotrexate trouble l'appétit des patients, ils souffrent de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, d'inflammation, et d'ulcération de la muqueuse de la bouche et de la gorge. On observe aussi des stomatites, et une dyspepsie. Des diarrhées sont fréquemment signalées. La muqueuse gastro-intestinale peut s'ulcérer et parfois saigner, mais

cela n'arrive pas souvent. Dans le cadre d'un traitement par injection intrathécale il reste rare d'observer une entérite, méléna, gingivite ou une malabsorption (Vidal, 2017).

VII.2.1.3 Neurotoxicité :

Elle se manifeste par une arachnoïdite chimique aiguë dont les symptômes sont des maux de tête, rigidité de la nuque, crises d'épilepsie, fièvre, vomissements, des dorsalgies ou cervicalgies. Ou encore par un dysfonctionnement cérébral avec parésie, aphasie, comportements anormaux, et crises d'épilepsie (Chu et Devita, 2014) (O'Marcaigh et Becher, 1993).

VII.2.1.4 Toxicité hépatique :

L'élévation des enzymes hépatiques est fréquente tandis qu'on observe rarement une hépatotoxicité ou une hépatite aiguë voire dans certains cas rare une atrophie hépatique ou encore une nécrose hépatique (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2021).

VII.2.1.5 Toxicité hématologique :

La toxicité hématopoïétique doit être étroitement surveillée car elle peut être le signe avant-coureur d'une toxicité générale (Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), 2015). Elle est liée à l'action du méthotrexate sur les cellules à renouvellement rapide tel que la moelle osseuse, il peut être responsable d'une aplasie médullaire et donc induire l'arrêt de l'hématopoïèse (Drugs, 2020).

Des cas rares de leucémie aiguë et de lymphomes ont été liés à la prise du MTX. (Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), 2015).

VII.2.1.6 Toxicité cutanéomuqueuse :

Les troubles cutanéomuqueux varient de la légère éruption cutanée en passant par des érythèmes des extrémités, la chute de cheveux, la photosensibilité jusqu'aux ulcérations plus

ou moins étendues (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2021).

Un certain nombre d'événements indésirables cutanéomuqueux ont également été décrits, notamment : mucite, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité, « réactions de rappel » des photo dermatoses précédentes, des dermatites exfoliantes et des ulcérations (Weidmann et al., 2014).

VII.2.1.7 Toxicité respiratoire :

Des études associent le traitement au méthotrexate à la survenue de bronchiolite oblitérante organisant une pneumonie, ainsi que la survenue d'œdème pulmonaire non cardiogénique (Lateef et al., 2005).

Une toux sèche, dyspnée, et fièvre sont les signes d'une pneumopathie, elle peut mettre la vie du patient en danger, elle se caractérise par une hypoxémie, et des infiltrats pulmonaires bilatéraux. (Samireh et al., 1997)

VII.2.1.8 Anaphylaxie :

Dès la première exposition au méthotrexate des réactions anaphylactiques peuvent avoir lieu c'est ce que conclut l'équipe du docteur Alkins. Elles varient en sévérité du simple prurit jusqu'à l'arrêt cardiorespiratoire. (Alkins et al., 1996)

VII.2.1.9 Autres toxicités rares :

- Affections oculaires tels que des troubles visuels graves, conjonctivite, et rétinopathie (Vidal, 2017).

- Affections cardiaques sous forme d'hypotension ou rarement péricardite, voire un épanchement péricardique (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2021).

- Ostéopathies rassemblant des fractures, douleurs osseuses, ostéoporose (Nesbit et al., 1976).
- Le méthotrexate doit être considéré comme tératogène, la déplétion en folate joue un rôle majeur dans l'apparition d'anomalies du tube neural chez les nouveaux nés (Cronstein et Bertino, 2000). La fertilité chez l'homme n'est pas touchée hormis une oligospermie et des anomalies du sperme (Samireh et al., 1997).

VII.2.2 Toxicité chronique :

Pour ce qui est de la toxicité chronique, les expositions sont répétées sur de longues périodes, la manifestation de l'intoxication dépend soit de l'accumulation du cytotoxique, soit des effets engendrés qui s'additionnent (Amiard et al., 2006).

VII.2.2.1 Toxicité rénale :

Les effets de la thérapie à haute dose par méthotrexate sur le long terme portent à croire que la perte en néphrons peut induire des maladies rénales chroniques (Ramsey et al., 2017).

VII.2.2.2 Neurotoxicité :

Une encéphalopathie démyélinisante a été observée chez des enfants après administration intrathécale du MTX, elle apparaît des mois voire des années après cure et provoque une démence, spasticité des membres, et dans les cas les plus graves le coma (Chu et Devita, 2014).

VII.2.2.3 Toxicité hépatique :

Apparition de fibrose et cirrhose pouvant être fatale, cette toxicité est surtout observée lors d'exposition prolongée au-delà de 2 ans et à une dose cumulée supérieure à 1.5g (Drugs, 2020).

VII.2.2.4 Toxicité respiratoire :

Des fibroses pulmonaires, des bronchites, des infections pulmonaires aux opportunistes tel que *Pneumocystis carinii*, cytomegalovirus, *Varicella zoster*, mycobactéries et champignons ont été rapporté dans la littérature (Lateef et al., 2005).

VII.3 Facteurs influençant la toxicité du méthotrexate :

VII.3.1 Facteurs liés à l'hôte :

VII.3.1.1 Âge :

Le déclin de la fonction rénale et hépatique avec l'âge résulte en une diminution de la clairance du méthotrexate, une augmentation du risque de sa précipitation tubulaire, et en une diminution de sa métabolisation (Sparks et al., 2017), cependant, les patients jeunes développeraient plus d'hématotoxicité que ceux plus âgés (Chiusolo et al., 2012).

VII.3.1.2 Sexe :

Le sexe masculin peut favoriser l'apparition d'une toxicité rénale (Wiczner et al., 2015). Quant au sexe féminin, il est plus à risque de développer une toxicité hépatique (Hoekstra et al, 2003).

VII.3.1.3 État physiopathologique :

– Diabète de type 2 : Les patients atteints de diabète de type 2 ont un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale aiguë (Wang et al., 2020).

– Surpoids : un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m² entraîne un retard d'élimination du méthotrexate (Garcia et al., 2018) et a été associé à l'apparition d'une toxicité hépatique (Hoekstra et al., 2003).

– Atteinte Rénale : Parmi les causes de l'altération de la fonction rénale on trouve : le diabète de type 1, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, le tabagisme, et l'obésité (Stengel et al., 2007). Cette altération augmente la demi-vie d'élimination du MTX et entraîne

son augmentation au niveau plasmatique, et donc une augmentation du risque de toxicité du médicament (Bressolle et al., 1998).

– Atteinte Hépatique : la fonction hépatique peut être altérée suite à différentes causes, on peut citer : les infections virales (l'hépatite B essentiellement), et la maladie de Wilson (Lee et al., 2007). Ceci résulte en une diminution de son métabolisme et une augmentation du risque de sa toxicité (Sparks et al., 2017).

– Hypoalbuminémie : elle entraîne une réduction du volume intravasculaire donc de la perfusion rénale et favorise ainsi la précipitation intra tubulaire du méthotrexate (Cheng et al., 2018). La fraction libre sérique du médicament est supérieure à celle circulante chez un sujet ayant une albuminémie normale, cette fraction libre représente la forme active donc toxique du MTX. Par ailleurs, l'hypoalbuminémie traduit une dénutrition, courante chez les patients à l'état général altéré donc plus sensibles aux effets toxiques des médicaments (Dasgupta, 2007).

VII.3.2 Facteurs liés au médicament :

VII.3.2.1 Interactions médicamenteuse commune à tous les cytotoxiques :

(Lagarce, 2015)

- **Contre-indication** : Vaccin anti-morbilli, il comprend un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

- **Associations déconseillées** : Vaccins vivants atténués, il peut en résulter une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. L'utilisation de la phénytoïne présente un risque de survenue de convulsions par diminution de son absorption digestive par le MTX, ou bien un risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

- **Association à prendre en compte :** Les immunosuppresseurs résultent en une immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.
- **Précautions d'emploi :** Augmenter la fréquence de contrôle de l'INR s'il existe un traitement à base d'antivitamine K.

VII.3.2.2 Interactions médicamenteuses propre au méthotrexate :

- **Associations médicamenteuses contre-indiquées :** (Le Dictionnaire Vidal, 2018) (Lagarce, 2015)
 - Aspirine : À dose anti-inflammatoire, antalgique ou antipyrétique associé à des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine, l'aspirine majore la toxicité notamment hématologique du MTX par diminution de sa clairance rénale suite à une altération du débit de filtration rénal.
 - Triméthoprime : Augmente la toxicité du MTX par diminution de l'excrétion rénale du MTX ainsi que par inhibition de la dihydrofolate réductase.
 - Probénécide : Augmente la toxicité du MTX par diminution de sa sécrétion tubulaire.
 - Phénylbutazone : Majore la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale par altération du débit de filtration rénal.
- **Associations médicamenteuses déconseillées :** (Lagarce, 2015)
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Majorent la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale suite à l'altération du débit de filtration rénal.
 - Inhibiteurs de la pompe à protons : Risque d'augmentation de la toxicité du MTX par diminution de son élimination par interaction avec ses transporteurs rénaux et diminution de sa sécrétion tubulaire.
 - Pénicillines et Ciprofloxacine : Augmentation de la toxicité du MTX par diminution de sa sécrétion tubulaire.

- Acitrétine : Risque de majoration de la toxicité hépatique.
- **Précautions d'emploi** : (Lagarce, 2015)
 - Aspirine : à dose antiagrégante, il y a une majoration de la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale (altération du débit de filtration rénal).
 - Ciclosporine : Augmentation de la toxicité des deux médicaments, le mécanisme d'action est mal connu. Il convient d'effectuer le dosage des concentrations sanguines de MTX et de ciclosporine pendant et après le traitement par MTX.
 - Sulfamides antibactériens : Augmentation de la toxicité hématologique du MTX. Il faut doser les concentrations de MTX et adapter sa posologie si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

VIII. Prévention des risques iatrogènes et traitement des toxicités :

VIII.1 Prévention des risques iatrogènes :

L'iatrogénie rassemble entre les effets secondaires et les risques liés à l'intervention médicale. Elle représente la cinquième cause de mortalité dans le monde, la détection précoce peut en prévenir les retombés. En fonction de la prédictibilité des effets on classe les effets prédictibles, tels que la toxicité, les effets secondaires, surinfections et interactions médicamenteuses, pour ce qui concerne les effets imprévisibles on note l'allergie, l'intolérance, pseudo-allergie ou encore l'idiosyncrasie (Peer et Shabir, 2018).

Le méthotrexate présente des risques liés à son utilisation, principalement des effets secondaires et des toxicités dont l'atténuation est rendue possible par des mesures préventives ainsi que par l'instauration du suivi thérapeutique pharmacologique.

D'abords les médicaments pouvant interférer avec l'élimination du méthotrexate sont suspendus, ensuite l'hydratation doit être strictement surveillée pendant et après

administration de méthotrexate. L'alcalinisation des urines est impérative afin de réduire la cristallisation au niveau des tubules rénaux et augmenter sa solubilité, pour ce qui est du sauvetage folinique il est d'une importance capitale car il prévient l'aplasie médullaire, la neurotoxicité, et la toxicité gastro-intestinale. D'autres mesures peuvent être prises selon les facteurs de risques que présente le patient. Tel que la réduction de dose de méthotrexate chez les patients avec un historique de dysfonctionnement rénale (Howard et al., 2016).

Le suivi thérapeutique pharmacologique est défini comme étant une spécialité clinique multidisciplinaire visant à améliorer les soins aux patients en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré une amélioration des résultats dans les populations générales ou spéciales (International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, 2013).

Il se base sur des données pharmacogénétiques, démographiques et cliniques, mais aussi par la suite sur la mesure des concentrations sanguines de médicaments (surveillance pharmacocinétique) et / ou de biomarqueurs (surveillance pharmacodynamique). (International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, 2013).

Son principal but est d'atteindre l'efficacité maximale d'un médicament tout en réduisant les effets indésirables. Les avantages apportés par le suivi sont à la fois sanitaires et économiques. Sanitaire dans le sens où le patient souffre moins des effets indésirables et toxicités donc acquiert une meilleure qualité de vie. Économique car le suivi thérapeutique pharmacologique réduit la durée des hospitalisations, et les coûts liés au traitement des toxicités (Dasgupta, 2008).

Le STP apporte de probant bénéfiques, on note entre autres : (Saleem et al., 2012)

- Une meilleure observance des traitements.

- Ajustement des doses chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est altérée.
- La détection des interactions médicamenteuses.

Pour ce qui est des modalités de réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate à haute dose, le dosage repose principalement sur des méthodes immunochimiques : Technique de dosage immuno-enzymatique multiplié (EMIT), tests d'inhibition enzymatique, test immunologique de polarisation de fluorescence (FPIA), dosage radio-immunologique, et électrophorèse capillaire de zone. La chromatographie liquide haute performance en tandem avec le spectromètre de masse est considérée comme étant la technique standard de référence pour l'analyse de méthotrexate dans les fluides biologiques (Fornasaro et al., 2016).

Le suivi thérapeutique du méthotrexate dans la pratique est seulement utilisé après des doses élevées en perfusion afin de suivre l'élimination et prévenir les toxicités et non pas à optimiser l'efficacité. Dans ce cas particulier, le STP ne sert pas réellement à ajuster les doses de méthotrexate en lui-même mais plutôt à indiquer des réinjections d'acide folinique (Paci et al., 2014).

La surveillance de la méthotrexatémie à partir de 24h ou 36h doit être au moins quotidienne. Les seuils de toxicités variant entre 10 $\mu\text{mol/L}$ à 24 h, supérieure à 1 $\mu\text{mol/L}$ à 48h et supérieure à 0,1 $\mu\text{mol/L}$ à 72h. Si la concentration de méthotrexate dans le sérum dépasse ces seuils une administration de l'acide folinique doit être effectuée et des traitements spécifiques pour l'élimination du méthotrexate doivent être fait. (Garcia et al., 2018).

VIII.2 Traitement de la toxicité :

VIII.2.1 Traitement épurateur :

Il vise à éliminer le MTX de deux manières :

VIII.2.1.1 Epuration rénale :

L'hyperhydratation (environ 2,5-3,5 L/m² /jour) permet d'optimiser l'élimination rénale du MTX et de ces métabolites, particulièrement le 7-OH-MTX, et ceci en augmentant le débit de filtration glomérulaire (Widemann, 2006). En sachant que la solubilité du MTX dans l'urine est directement proportionnelle au pH urinaire. Le MTX et le 7-OH-MTX précipitent dans les tubules rénaux quand le pH est inférieur à 5.5 (Chan, 2017). Pour limiter cela, il est nécessaire de faire un contrôle du pH urinaire afin d'adapter, si besoin, l'alcalinisation (Balloy, 2007).

L'alcalinisation des urines peut se faire par voie orale ou parentérale. Par voie orale, elle consiste en la prise de bicarbonate de sodium à une dose de 200 mg/kg/j en quatre prises en buvant abondamment. Si le pH est inférieur à 7, une prise supplémentaire de bicarbonate de sodium est nécessaire, la cure devrait être différée jusqu'à ce que cette valeur soit atteinte. Par voie parentérale, pendant les 24 heures suivant l'administration de MTX, on recommande l'administration de 1 200 mL/m² de glucose à 5 % avec 2 g/L de chlorure de potassium et 600 mL/m² de bicarbonate de sodium à 1,4 %. Pendant les deux jours suivants, le traitement consiste en une administration quotidienne de 2 L/m² de glucose à 5 % avec 2 g/L de chlorure de potassium et 1 L/m² de bicarbonate de sodium à 1,4 %. Si le pH est inférieur à 7, une injection supplémentaire de 2 mL/kg de bicarbonate de sodium à 1,4 % est prescrite (Balloy, 2007).

VIII.2.1.2 Epuration extra-rénale :

L'hémodialyse à haut débit (baisse de la méthotrexatémie de 75,7% en 4 heures) et l'hémodiafiltration (82% en 3,5 jours) sont les plus efficaces. La combinaison de l'une de ces

deux méthodes avec une hémoperfusion sur charbon donne de bons résultats. Un rebond important est néanmoins rapporté (de 10 à 221% de la méthotrexatémie post-épurative), est dû à une redistribution du MTX à partir des compartiments tissulaires et intracellulaires vers le compartiment sanguin (Balloy, 2007). On pourrait également observer d'autres complications comme des arrêts cardiaques, hémorragies et thrombopénies (Buchen, 2005).

VIII.2.2 Traitement antidotique :

Il consiste en la diminution de la biodisponibilité du toxique en limitant l'accès à sa cible :

VIII.2.2.1 Acide folinique :

L'acide folinique est un antagoniste du MTX, il interfère avec l'absorption et le transport du MTX, il contourne également l'effet du MTX sur la dihydrofolate réductase en fournissant directement un folate réduit. L'acide folinique a une absorption saturable car il partage le même transporteur membranaire (par un transport actif) que le MTX, et la quantité maximale qui peut être absorbée est d'environ 15 mg (Tubiana-Mathieu, 1994). Après une dose initiale d'acide folinique orale, l'acide folinique intraveineux peut être administré pour antagoniser l'effet cytotoxique du MTX s'il y a un surdosage oral aigu combiné à une insuffisance rénale (Cohen, 2004).

L'administration de l'acide folinique doit être faite le plus tôt possible. En effet, son efficacité est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La dose intraveineuse optimale d'acide folinique n'est pas connue, mais il est peu probable qu'elle soit supérieure à 10 mg/ m² toutes les 6 h (Cohen, 2004), la posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium (Le Dictionnaire Vidal, 2018).

VIII.2.2.2 Carboxypeptidase G2 :

C'est le traitement, le plus récent et le plus spécifique. Il s'agit d'une enzyme recombinante d'origine bactérienne (Buchen, 2005). Les enzymes de la classe des carboxypeptidases-G hydrolysent le résidu glutamate C-terminal des molécules de la famille des folates comme le tétrahydrofolate ou ses analogues dont le MTX fait partie (Widemann, 2006). Cette enzyme possède cependant une plus grande affinité pour le MTX que pour l'acide folinique ou le tétrahydrofolate (THF) (Buchen, 2005). La CPDG2 convertit ainsi la fraction libre du MTX circulant en métabolite inactif : l'ADAMP (figure 7). De par son poids moléculaire élevé, son action est limitée au compartiment sanguin (Buchen, 2005) (Saland, 2002).

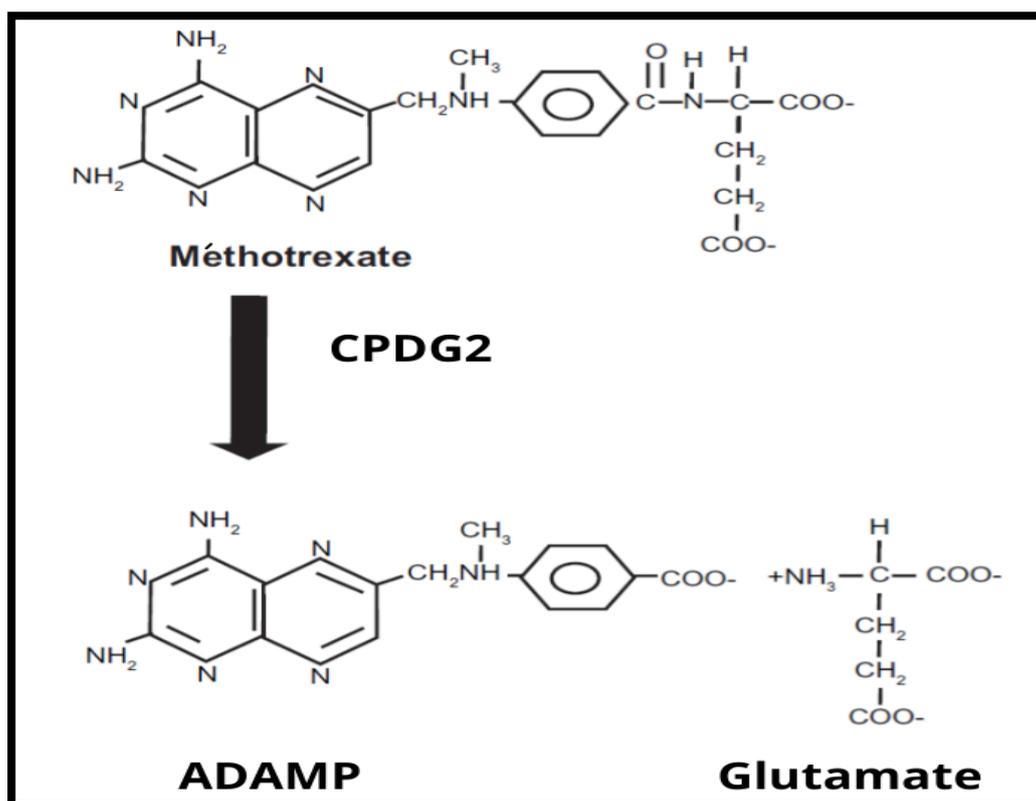


Figure 7 - Transformation du méthotrexate par la carboxypeptidase G2 (Green, 2012).

La CPDG2 est indiquée dans le traitement des intoxications sévères par MTX chez l'adulte en cas d'altération de la fonction rénale exposant le patient à un haut risque de complications

(Izzedine, 2005). Elle est administrée à la dose de 50 unités/kg en une injection bolus IV de 5 minutes ou en injection intrathécale. Une injection de carboxypeptidase G2 est capable d'hydrolyser en moyenne 97 % à 98,7 % du méthotrexate plasmatique, dans un délai inférieur à 1 heure (Balloy, 2007).

Partie Pratique

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les risques liés à l'utilisation du méthotrexate au niveau du centre de lutte anticancer de Blida, nous entendons par « risques » tout effet indésirable ou apparition de toxicité lié à l'administration de cet antimétabolite afin de mesurer son impact sur les patients traités.

Nous avons également établi des objectifs secondaires consistant à s'informer sur la prise en charge des patients traités par le méthotrexate, sur les mesures thérapeutiques prises en cas d'apparition d'effets indésirables ou de toxicités liés à l'utilisation du méthotrexate, et à évaluer la sensibilisation des médecins prescripteurs à l'utilisation de cette molécule.

Chapitre 1 : Matériels et méthodes

I. Type de l'étude et méthode d'investigation :

Notre étude est descriptive, monocentrique, utilisant comme technique l'enquête et comme instrument de recherche le questionnaire. Le recueil des données répond à une chronologie rétrospective. Elle consiste en la conduite d'une investigation, et se divise en deux parties distinctes : étude concernant les patients traités par le méthotrexate et une étude concernant les médecins traitants.

I.1 Etude concernant les patients :

Nous avons procédé à une investigation auprès de 30 patients via un questionnaire que nous avons administré. Le questionnaire se divise en deux parties : une partie concernant le patient (situation sociale, antécédents médicaux et type de cancer traité...etc.), et une autre concernant le traitement par le méthotrexate (voie d'administration, durée, types d'effets indésirables constatés...etc.) (Annexe 1).

Force est de constater que le méthotrexate à haute dose est indisponible depuis le mois de Janvier 2021, et ceci à l'échelle nationale, nous avons décidé de renforcer notre étude en consultant 70 dossiers archivés de patients ayant été traité par le méthotrexate à haute dose, ceci nous a également permis d'élargir l'intervalle temporelle de notre étude qui s'étend de l'année 2007 à l'année 2021. Ces dossiers contenaient : des données sur les patients (l'âge, le sexe, la situation socio-professionnelle...); des fiches d'observation (des données sur la pathologie, les antécédents pathologiques...); des fiches d'évolution (des données sur la prise en charge médicale, les dates des cures, le dosage, voie d'administration, traitements associés, protocole thérapeutique, effets indésirables, toxicités ainsi que la conduite à tenir...).

I.2 Etude concernant les médecins :

Nous avons procédé à une investigation auprès des médecins via un questionnaire comportant trois volets : données socio-professionnelles, prescription du méthotrexate et enfin les risques liés à l'usage du MTX chez les patients ainsi que la nature de la prise en charge de

ces effets (Annexe 2). Sur 35 sollicitations auprès des médecins, 26 ont abouti à une réponse favorable, et à la complétion de notre questionnaire, et ceci de façon auto-administré. Nous avons remis les questionnaires aux médecins en mains propres.

II. Lieu et période d'étude :

Notre étude a été réalisée au niveau du service d'hématologie du Centre Anticancer de Blida, et ce du 28 Mars 2021 au 25 Avril 2021, après avoir reçu l'autorisation du chef de service. Nous nous y sommes rendues du Dimanche au Jeudi, de 9 heure à 14 heure, et ceci pendant toute la durée de notre étude. Le choix du service d'hématologie s'est imposé à nous, du fait que le méthotrexate est utilisé de manière prépondérante par rapport aux autres services d'oncologie.

III. Population de l'étude :

III.1. Les patients :

Il s'agit des patients atteints d'hémopathies malignes répondant aux critères d'inclusion cités ci-dessous. Au total nous avons 100 patients (30 patients hospitalisés au service d'hématologie pendant la durée de notre étude et 70 dossiers d'anciens patients tirés au hasard des archives du même service).

– Critères d'inclusion :

Notre étude concerne tous les patients adultes du service d'hématologie du Centre Anticancer de Blida (plus de 15 ans) des deux sexes, quelles que soient leur localisation géographique et leur catégorie socio-professionnelle, ayant obligatoirement reçu du méthotrexate à haute dose à un moment donnée de leur traitement, en incluant ceux qui ont poursuivi leur traitement par d'autres doses, quel que soit la forme (solution injectable pour

voie intraveineuse, solution injectable pour voie intrathécale, comprimé), seul ou associé à d'autres cytotoxiques.

– Critères de non inclusion :

Nous n'avons pas inclus les patients cancéreux dont la chimiothérapie n'inclut pas le méthotrexate, ainsi que les patients décédés, les nouveaux patients (après Janvier 2021) n'ayant pas reçu du méthotrexate du fait de sa rupture.

– Critères d'exclusion :

Nous étions contraints d'exclure de notre étude :

✓ Les patients trop affaiblis par leurs pathologies et par leurs traitements du fait de leur incapacité à répondre à notre questionnaire.

✓ Les patients hospitalisés dans la structure en vue de la fragilité de leur état de santé et des risques sanitaires due au COVID-19.

✓ Les patients dépressifs en vue de leur état psychologique et de leur sensibilité.

III.2. Les médecins :

Il s'agit de médecins répondant aux critères d'inclusion (26 médecins).

– Critères d'inclusion :

Notre étude concerne les médecins du service d'hématologie du CAC de Blida, ayant déjà prescrit du méthotrexate au cours de leur pratique médicale.

– Critères de non-inclusion :

Nous n'avons pas inclus les nouveaux médecins résidents en hématologie n'ayant pas encore prescrit du méthotrexate aux patients.

IV. Type d'analyse des données :

Les données ont été recueillies et analysées, puis exprimées sous une forme statistique en utilisant Microsoft Excel 2016, avec une représentation graphique (histogrammes, barres, et secteurs).

Chapitre 2 : Résultats

I. Etude concernant les patients :

I.1 Résultats des questionnaires :

I.1.1 Données sur les patients :

I.1.1.1 Répartition selon le sexe :

Sur nos 30 patients 53% (16) sont des hommes, et 47% (14) sont des femmes. Le sexe ratio (H/F) est égal à 1.14.

I.1.1.2 Répartition selon l'âge :

Tableau 2 : Données relatives à l'âge des patients

Sexe	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Hommes	16	16 à 62	30,31	23	15,32
Femmes	14	18 à 68	36,57	30,5	14,94
Total	30	16 à 68	33,23	27,5	15,22

L'âge moyen de la population est de 33 ans. Leur âge varie entre 16 et 68 ans.

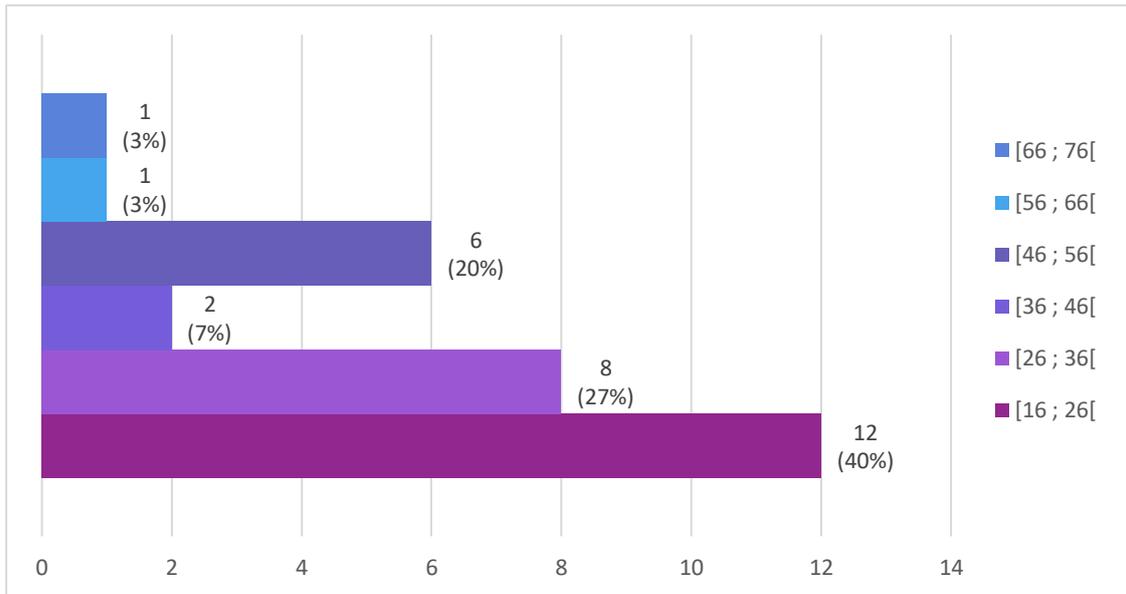


Figure 8 : Répartition des patients par tranche d'âge

Nous avons constaté que 67% des patients sont relativement jeunes (moins de 36 ans), et que 6% des patients sont relativement âgés (leurs âges allant de 56 ans à 68 ans).

I.1.1.3 Répartition selon la situation professionnelle :

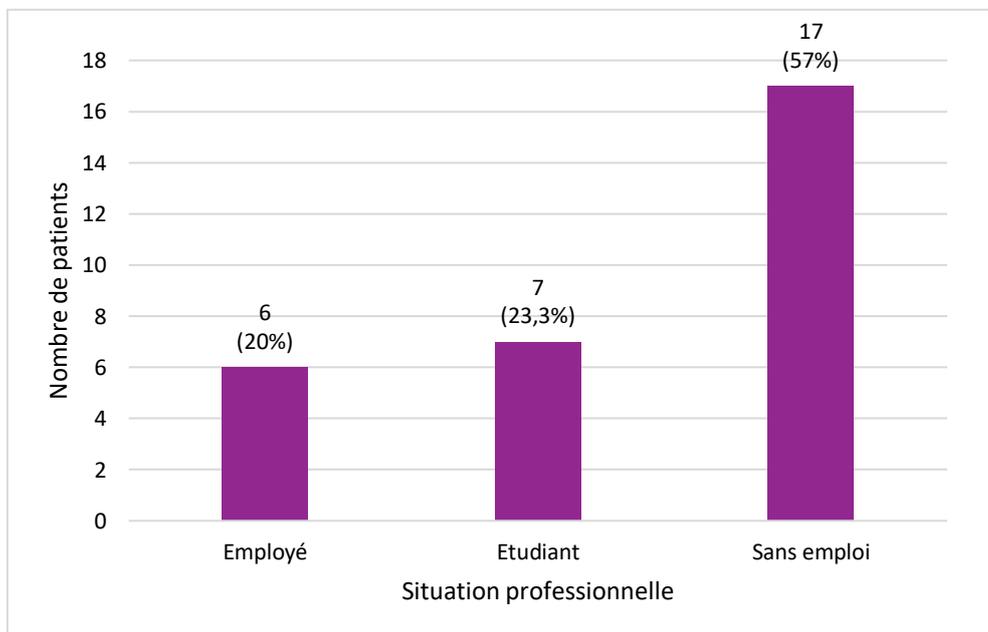


Figure 9 : Répartition des patients selon la situation professionnelle

La majorité des patients (57%) sont sans emploi.

I.1.1.4 Répartition selon le niveau académique :

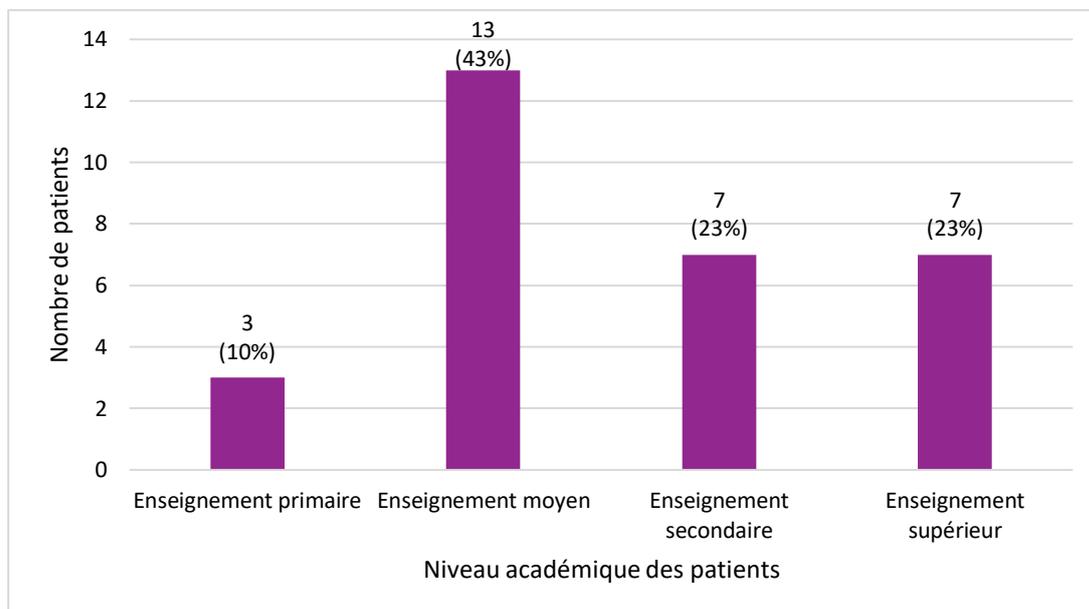


Figure 10 : Répartition des patients selon le niveau académique

La majorité des patients (43%) se sont arrêtés à l'enseignement moyen, et 23% ont un niveau académique universitaire.

I.1.1.5 Répartition selon le type de cancer :

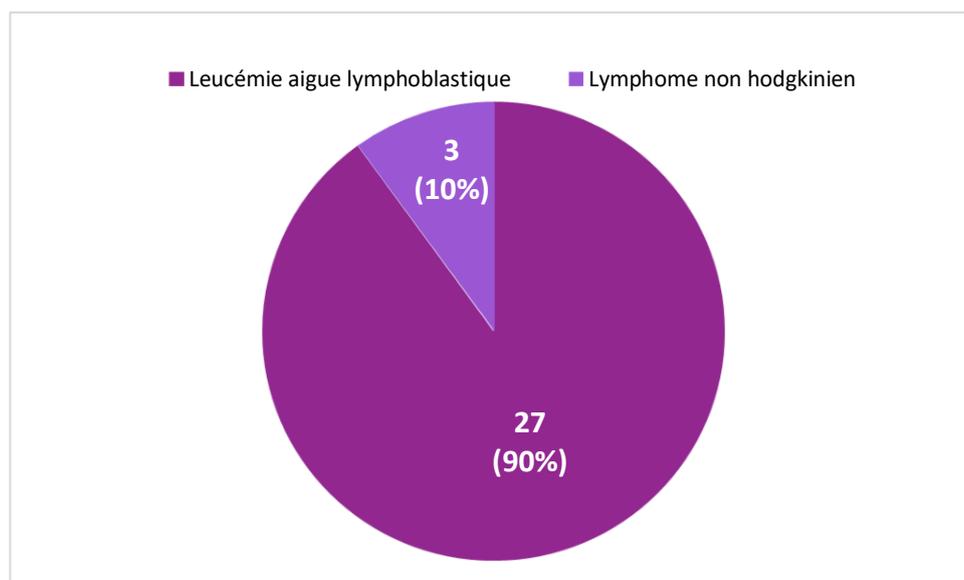


Figure 11 : Répartition des patients par type de cancer

90% des patients sont traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique.

I.1.1.6 Répartition selon les antécédents pathologiques :

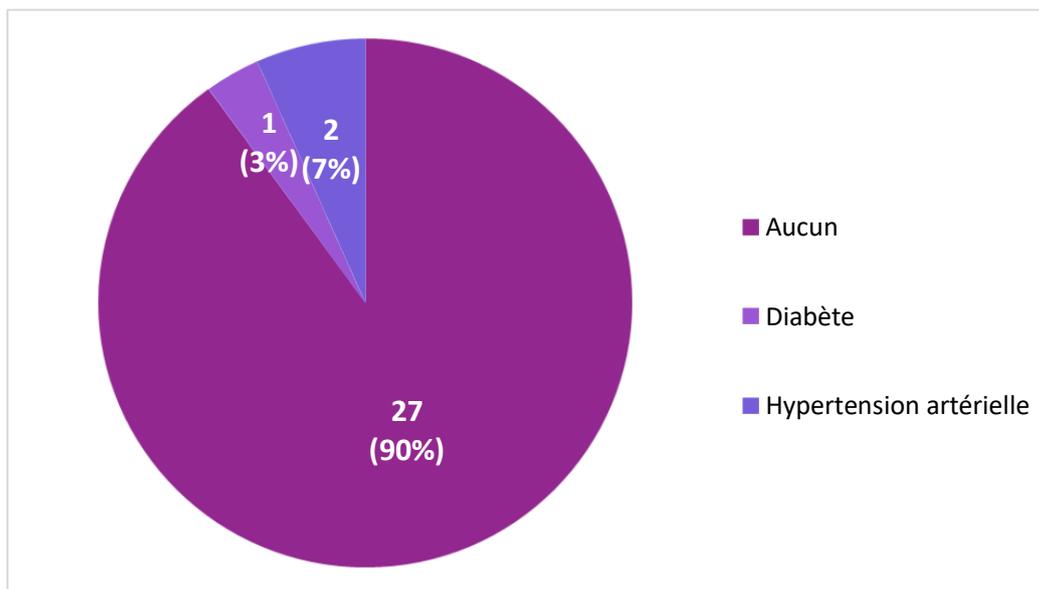


Figure 12 : Répartition des patients par antécédents pathologiques

90% des patients n'ont aucun antécédent pathologique. Il faut noter que les patients atteints de diabète et d'hypertension artérielle sont tous suivis pour leur pathologie respective.

I.1.2 Données sur le méthotrexate :

I.1.2.1 Répartition selon la durée de prise du méthotrexate :

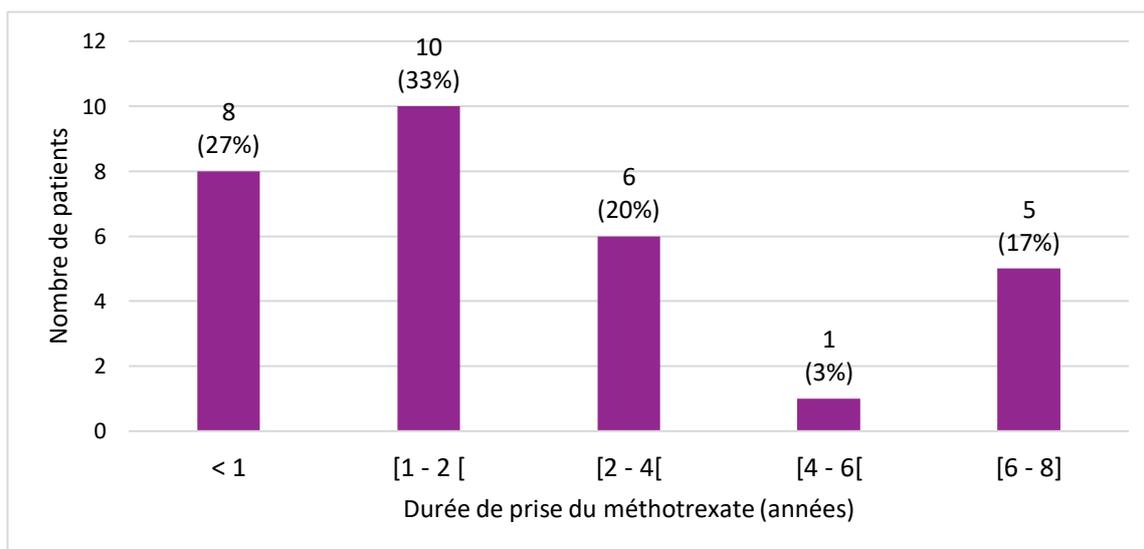


Figure 13 : Répartition des patients selon la durée de prise du méthotrexate (années)

Tableau 3 : Données relatives à la durée de prise du méthotrexate

Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type
30	De < 1 an à 8 ans	2.26	1	2.43

La durée de prise du méthotrexate varie de moins d'un 1 à 8 ans, avec une moyenne de durée de prise de 2.2 ans, et une médiane d'un an.

I.1.2.2 Répartition selon l'existence de renseignements sur le méthotrexate :

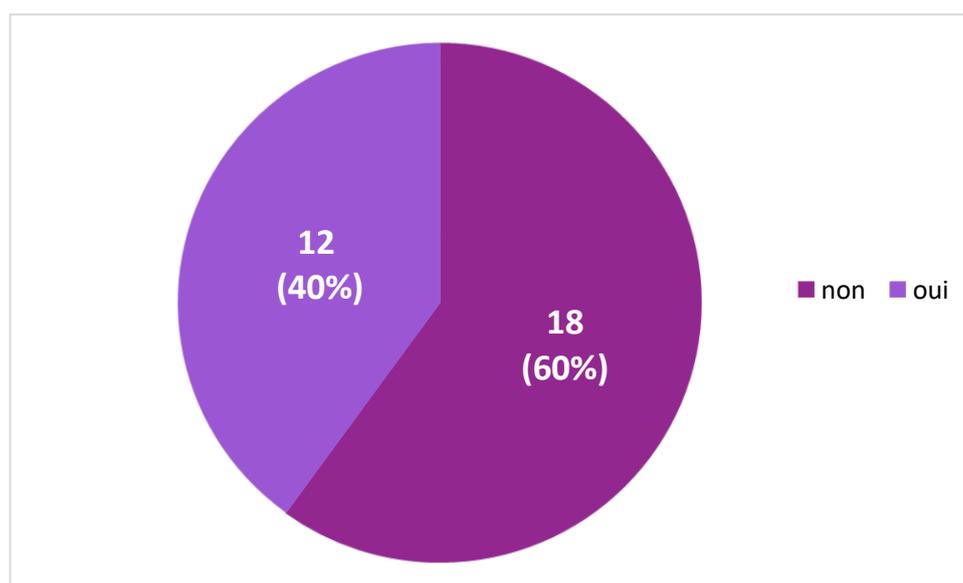


Figure 14 : Répartition des patients en fonction de l'existence de renseignements sur le Méthotrexate avant leur première prise.

La majorité des patients (60%) n'ont pas reçu de renseignements sur le méthotrexate avant leur première prise, en parallèle, il faut noter que pour les patients ayant reçu des renseignements, ils ont été délivrés par les médecins du service et ceci sous forme verbale.

I.1.2.3 Répartition selon l'existence d'effets indésirables :

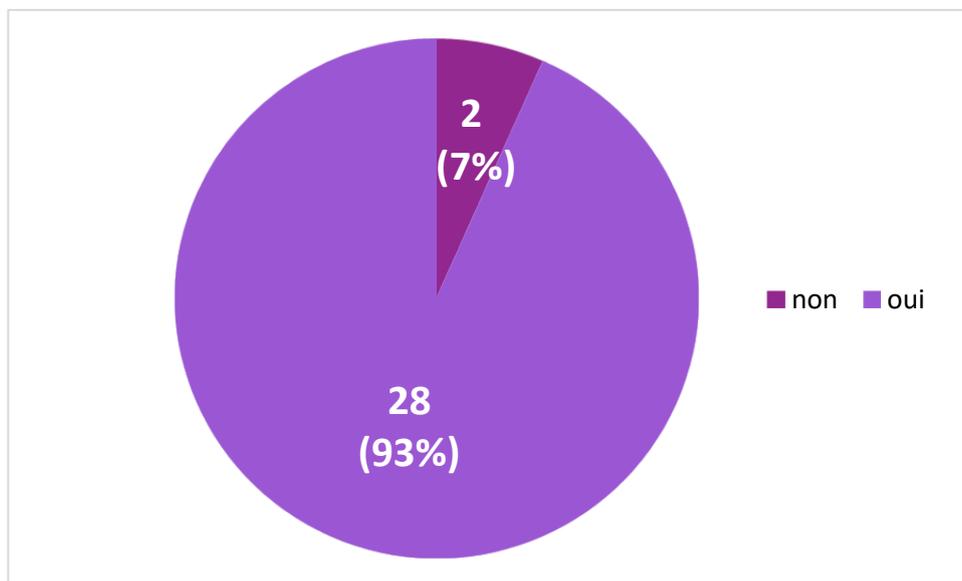


Figure 15 : Répartition selon l'apparition d'effets indésirables

93% des patients ont déclaré avoir souffert d'effets indésirables liés à la prise de méthotrexate.

I.1.2.4 Répartition selon les effets indésirables

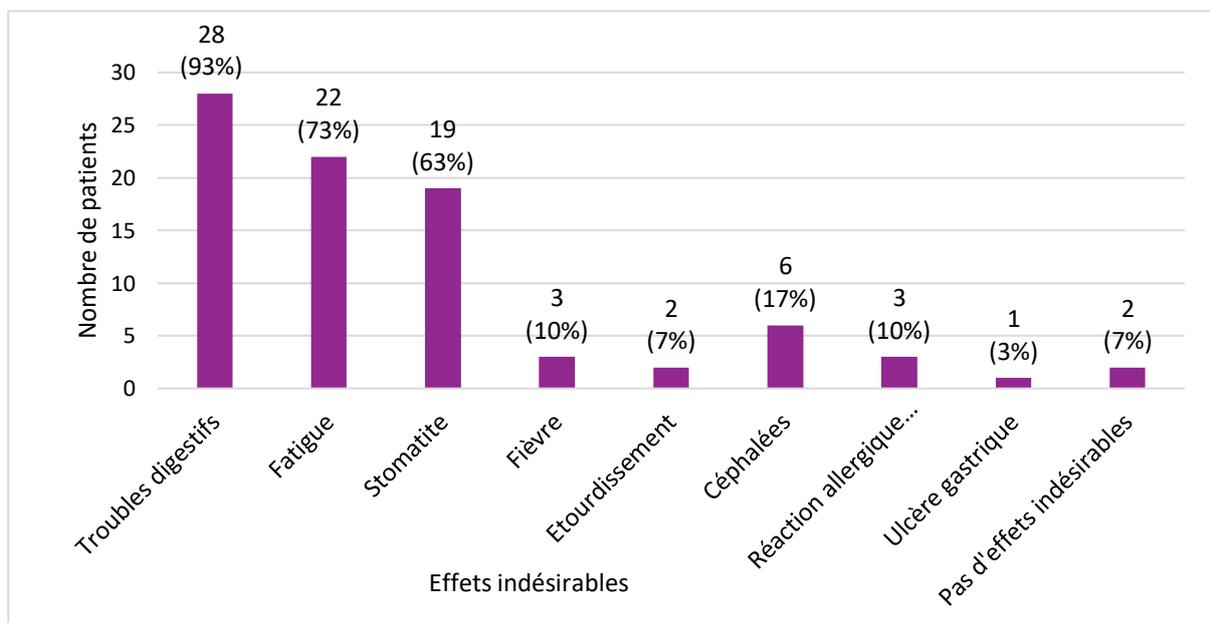


Figure 16 : Répartition des patients par effets indésirables lié au méthotrexate

93% des patients ont souffert de troubles digestifs consistant essentiellement en des

nausées, vomissements, troubles du transit, et douleurs abdominales. 73% des patients ont ressenti une fatigue intense, suivi de 63% des patients qui ont eu une stomatite. En parallèle, seulement 7% des patients n'ont pas eu d'effets indésirables.

I.1.2.5 Répartition selon la fréquence de prescription de bilans sanguins

hémobiologiques et biochimiques :

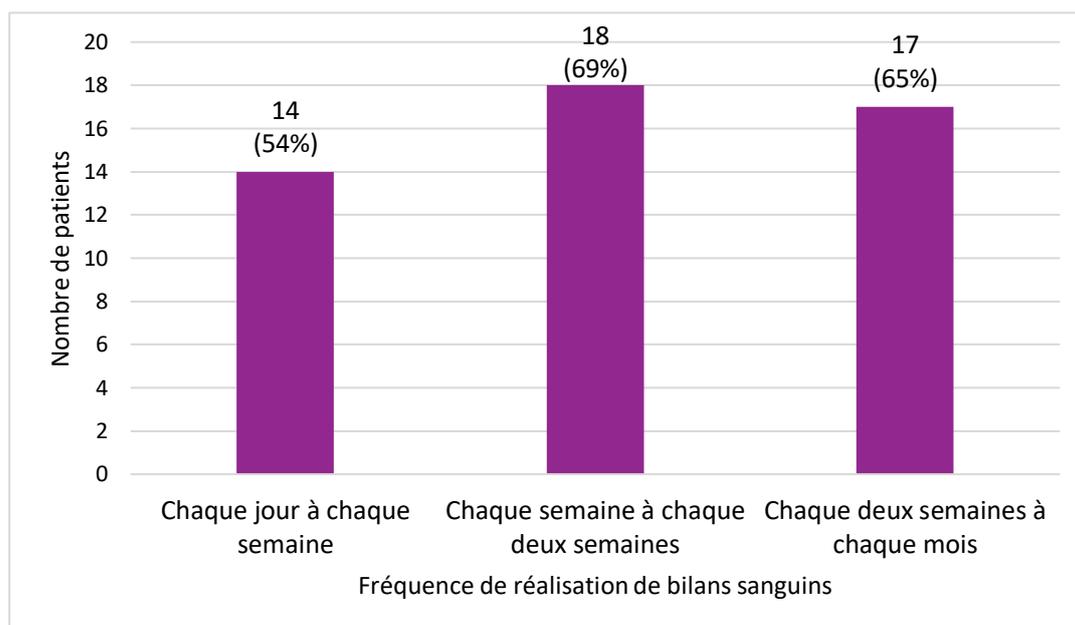


Figure 17 : Répartition des patients selon la fréquence de prescription de bilans sanguins hémobiologiques et biochimiques

69% des patients ont déclaré avoir reçu une prescription de bilans sanguins hémobiologiques et biochimiques de chaque semaine à chaque deux semaines, 65% chaque deux semaines à chaque mois, et 54% chaque jour à chaque semaine.

I.1.2.6 Répartition des patients selon leurs recommandations pour une meilleure prise en charge :

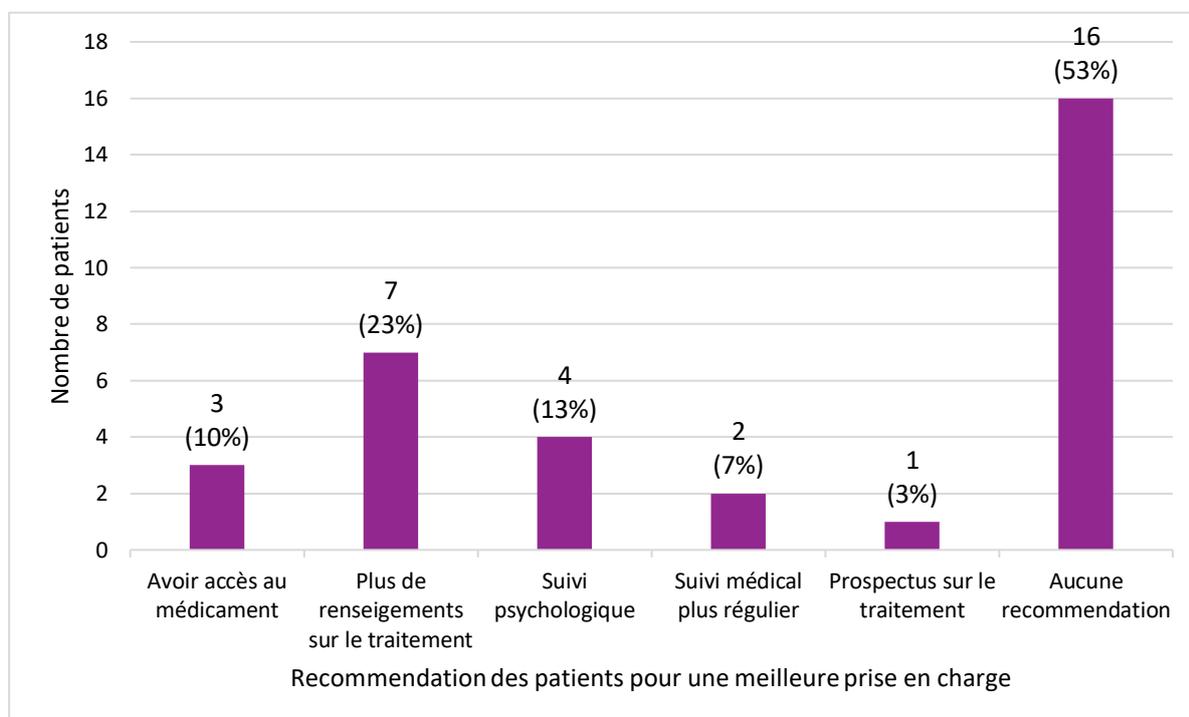


Figure 18 : Répartition des patients selon leurs recommandations pour une meilleure prise en charge

53% des patients n'avaient pas de recommandations à proposer pour améliorer leur prise en charge. 23% des patients demandaient plus de renseignements sur le méthotrexate et sur leur traitement en général, suivi de 13% qui demandaient à l'établissement d'un suivi psychologique, et 10% demandaient à avoir accès au médicament.

I.2 Résultats des dossiers d'archives :

I.2.1 Données sur les patients :

I.2.1.1 Répartition selon le sexe :

Les patients sont en majorité des hommes avec un pourcentage de 59 % tandis que le pourcentage des femmes est de 41%.

Le sex-ratio (H/F) est de 1,41.

I.2.1.2 Répartition selon l'âge :

Le tableau qui suit rassemble les données concernant l'âge des 70 patients.

La répartition des patients par tranches d'âge est représentée par la figure

Tableau 4 : Données relatives à l'âge des patients

Sexe	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Hommes	41	17 à 74	30, 29	29,5	10,90
Femmes	29	22 à 68	37, 59	30,5	13,38
Total	70	17 à 74	33, 31	29,5	12,44

L'âge moyen de la population est de 33,31. Leur âge varie entre 17 et 74 ans.

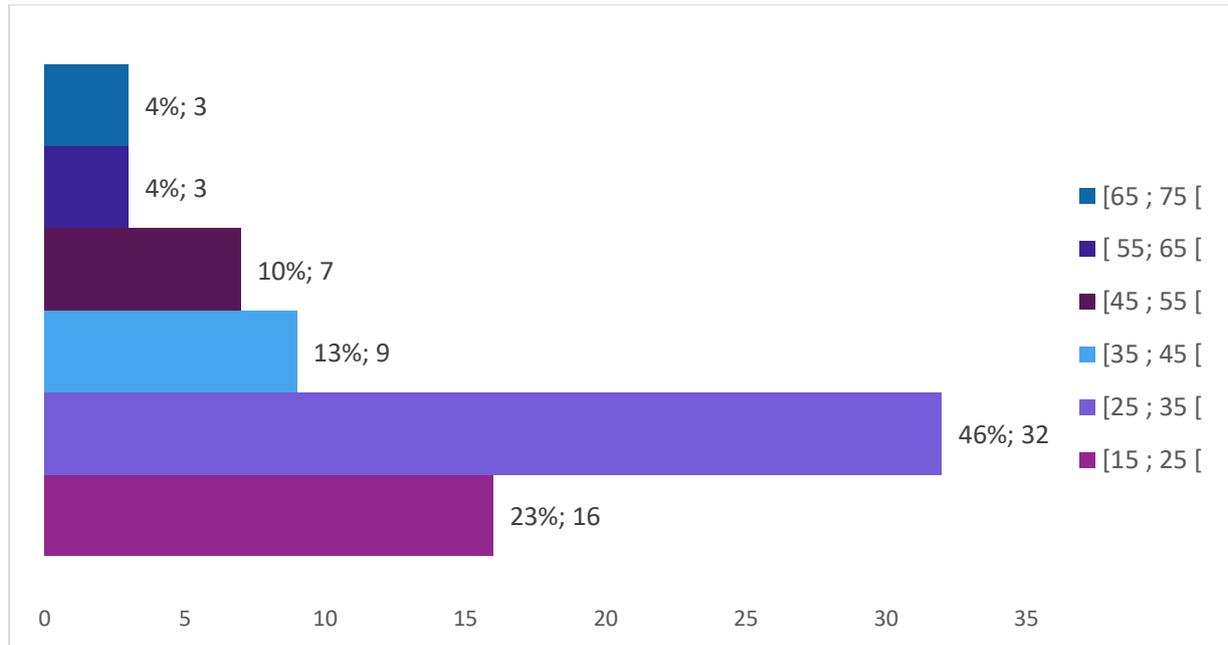


Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge

La population peut être décrite de jeune avec une majorité âgée entre 25 et 35 ans, et seulement 31% sont plus âgés que 35 ans.

I.2.1.3 Répartition selon le type de cancer :

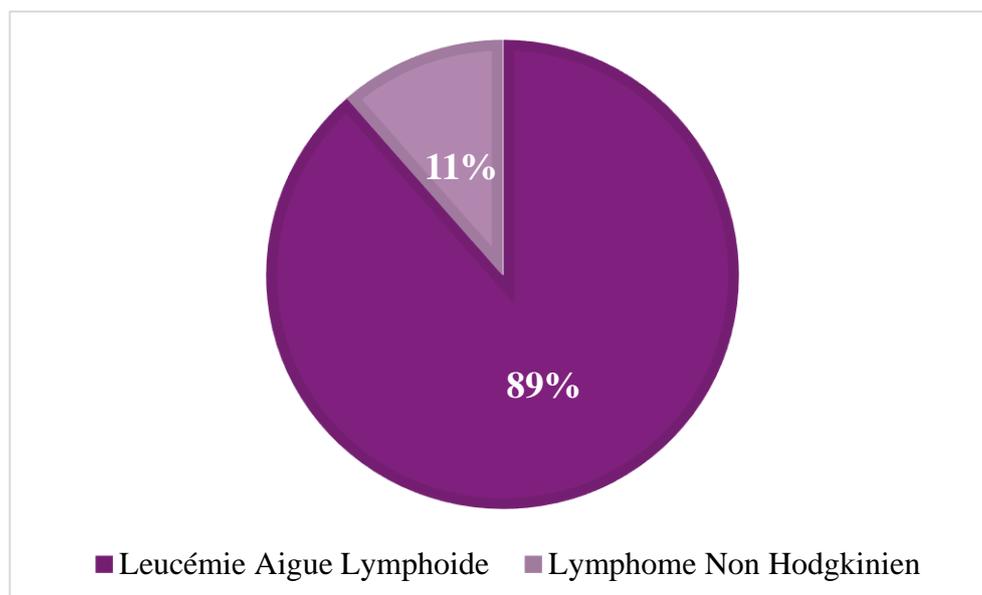


Figure 20 : Répartition des patients selon le type de cancer

Nos patients souffrent de deux types de cancers : la leucémie aigüe lymphoïde pour 89% d'entre eux, le lymphome non Hodgkinien comptabilise 11% c'est-à-dire 8 patients.

I.2.1.4 Répartition selon les antécédents pathologiques :

La figure qui suit indique les pathologies associées dont souffre les patients étudiés

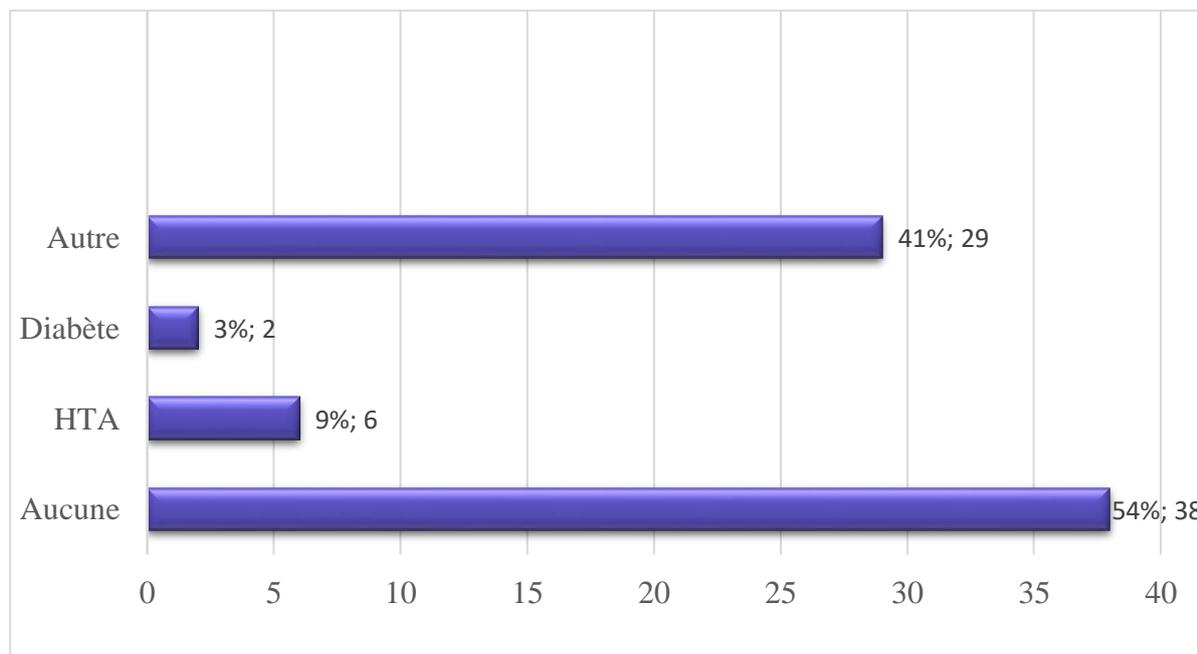


Figure 21 : Répartition des patients par antécédents pathologiques

54% de la population ne présente pas de pathologies associées.

Tandis que 36% de la population souffre en plus de son cancer de maladies chroniques tels que le diabète et l'hypertension artérielle ou d'autres pathologies tel que l'asthme ou les allergies.

I.2.2 Données sur le méthotrexate :

I.2.2.1 Durée de prise du méthotrexate :

Les patients ont été distribués selon la durée du traitement de leur cancer par le méthotrexate dans ce qui suit la figure 22 indique le pourcentage des patients traités pour des durées variant entre 1 an et au-delà de 5 ans. Le tableau qui suit permet de mieux cerner la période de traitement.

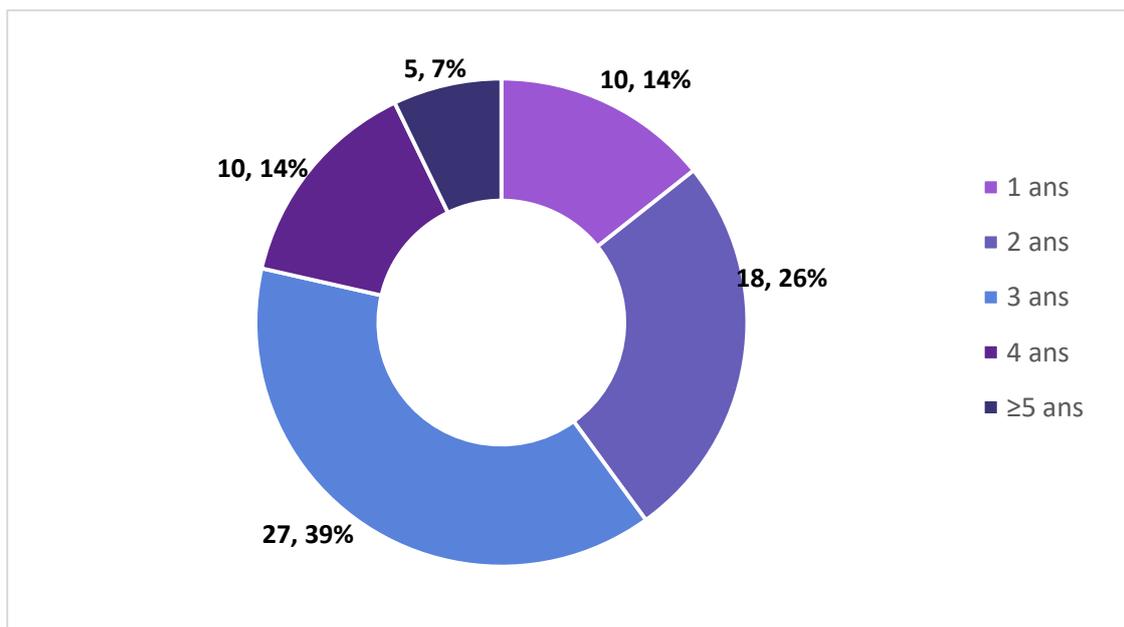


Figure 22 : Répartition des patients par durée de prise de méthotrexate

Tableau 5 : Données relatives à la durée de traitement

Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type
70	1 à 8	2,83	3,00	1,34

La plupart des patients (39%) ont été traités pour une durée de 3 ans, on compte 40% des patients ont été traités pour une période inférieure à 3 ans pour seulement 21% traités pour une période plus longue.

I.2.2.2 Recensement des effets indésirables :

Les effets indésirables ont été dénombrés et répartis en classes d'étendue égale la figure 23 permet de s'apercevoir que les patients souffrent généralement de 3 à 6 effets indésirables suite à leur traitement par méthotrexate.

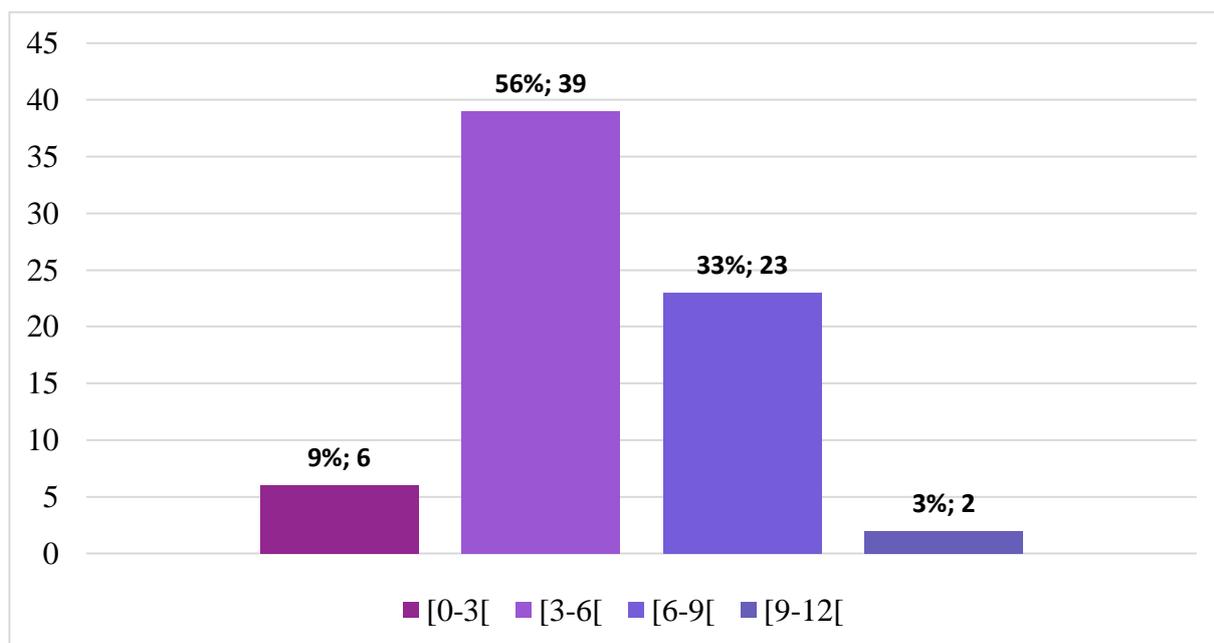


Figure 23 : Répartition des patients par nombre d'effets indésirables

6 patients seulement ont été légèrement touchés par les effets indésirables soit 9% des patients.

La plus grande partie des patients (56%) ont subi de 3 à 6 effets indésirables. Tandis que 36% ont subi plus de 6 effets indésirables lors de leur traitement.

I.2.2.3 Types des effets indésirables retrouvés chez nos patients:

Tableau 6 : Données relatives aux effets indésirables

Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type
70	0 à 9	4,88	5,00	1,85

En moyenne, un patient fait face à 4,88 effets indésirables.

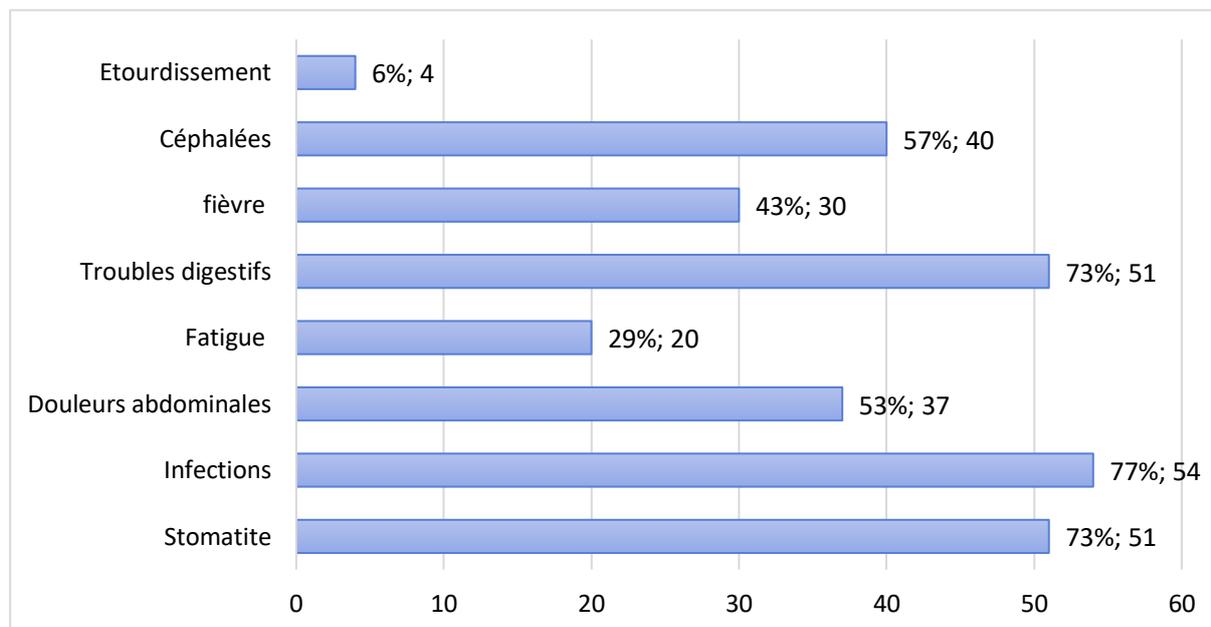


Figure 24 : Répartition des patients par catégorie d'effets indésirables

Les effets indésirables les plus récurrents sont les infections avec un pourcentage de 77% suivi par les troubles digestifs et stomatites tous deux à 73%.

I.2.2.4 Recensement des toxicités :

Les dossiers des patients révèlent des réactions toxiques à la molécule du méthotrexate, dans la figure 25 qui suit on a réparti le nombre de toxicités comptabilisées en classe d'étendue égale.

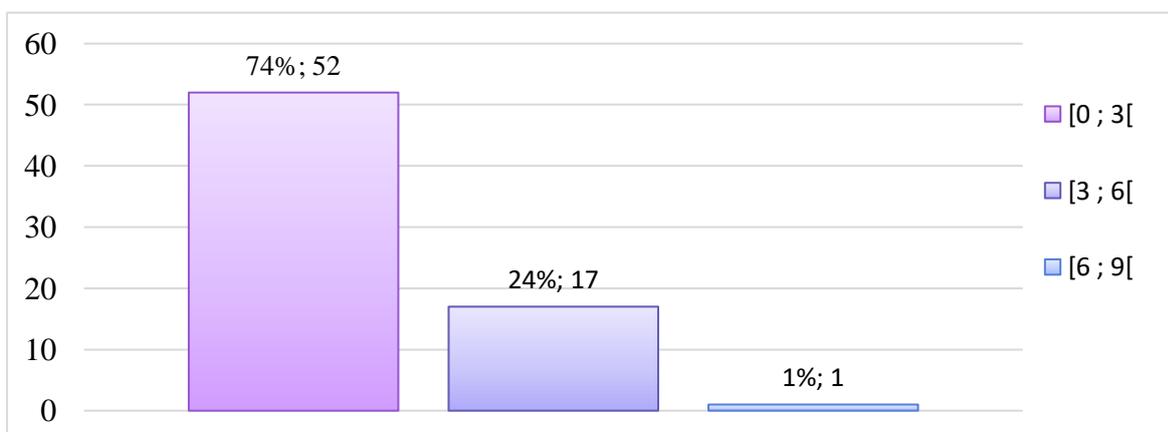


Figure 25 : Répartition des patients par nombre de toxicités perçues

Même si 74% des patients n'ont subi qu'entre 0 à 3 toxicités avec plus ou moins des répercussions graves. Le quart des patients ont vu leur organisme troublé par plus de 3 toxicités.

Tableau 7 : Données relatives aux toxicités du traitement

Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type
70	0 à 6	1,76	2,00	1,27

En moyenne, un patient fait face à 1,76 toxicités.

I.2.2.5 Types de toxicités rencontrés chez nos patients:

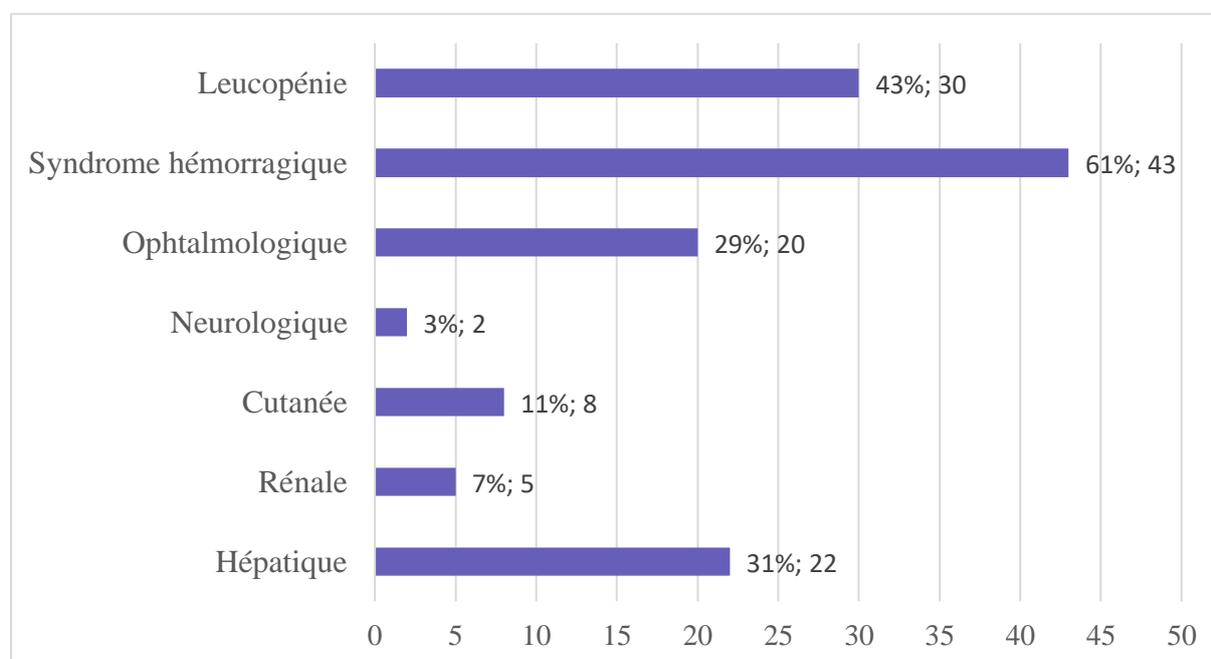


Figure 26 : Répartition des patients par catégorie de toxicités perçues

Le syndrome hémorragique est le plus répandu des effets toxiques, 61% des patients le développe. La toxicité ophtalmologique touche plus du quart des patients (29%).

La toxicité neurologique est faiblement recensée avec 3% des patients seulement mais elle reste une toxicité grave.

La toxicité rénale n'est retrouvée que chez 7% des patients, ce qui n'en diminue pas la dangerosité des répercussions.

I.2.2.6 Répartition des patients selon la prise de Bactrim en parallèle du méthotrexate :

Figure 27 : Répartition des patients selon la prise de Bactrim en parallèle du méthotrexate

13% des patients ont été traités par le Bactrim en parallèle à leur prise de méthotrexate.

II. Etude concernant les médecins :

II.1 Données sur les médecins :

II.1.1 Répartition selon le sexe :

La totalité des 26 médecins ayant répondu aux questionnaires étaient des femmes.

II.1.2 Répartition selon l'âge :

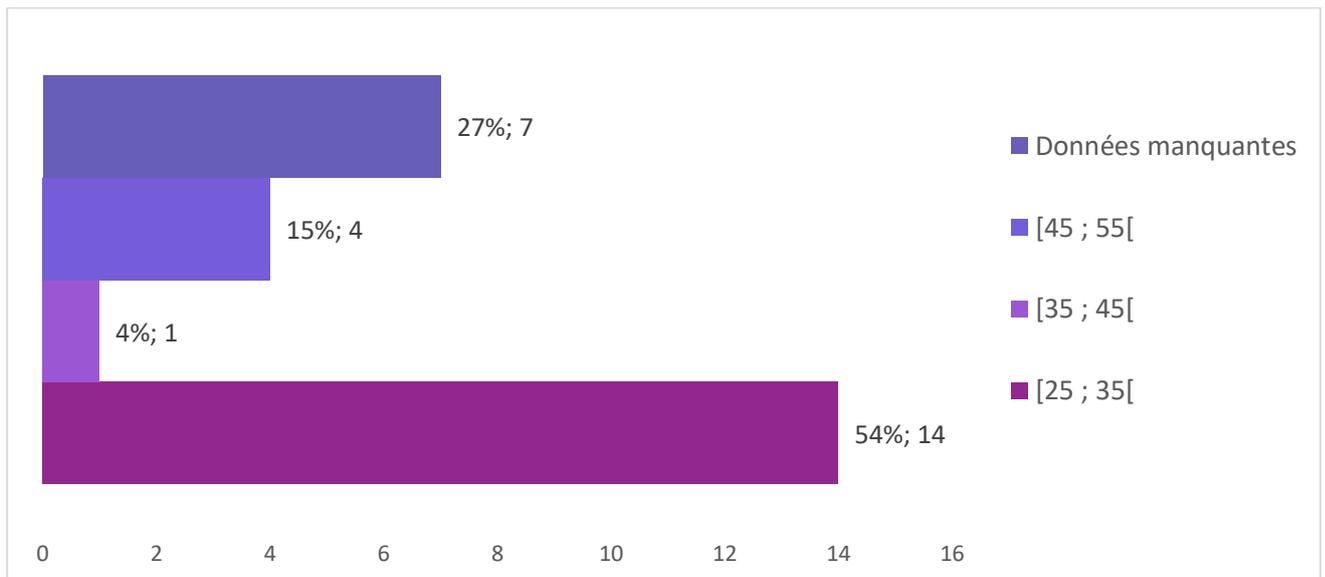


Figure 28 : Répartition des médecins par catégorie d'âge

Les médecins sont majoritairement jeunes avec 54% entre 25 et 35 ans, seul 15 % des médecins ont entre 45 et 55 ans.

II.1.3 Répartition selon le grade:

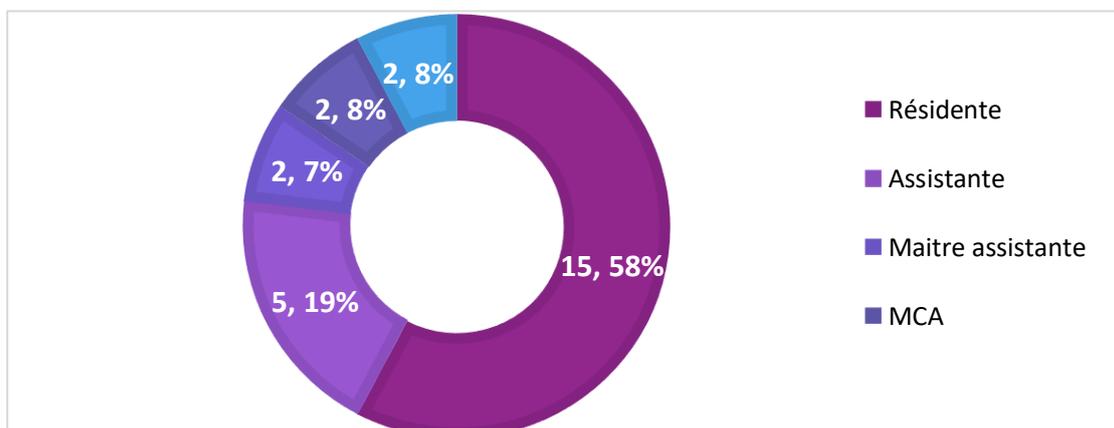


Figure 29 : Répartition des médecins par grade

Les médecins sont des résidentes à 58 % contre seulement 7% de maître conférencier de classe A.

II.1.4 Répartition selon la durée d'exercice au sein du centre anticancer :

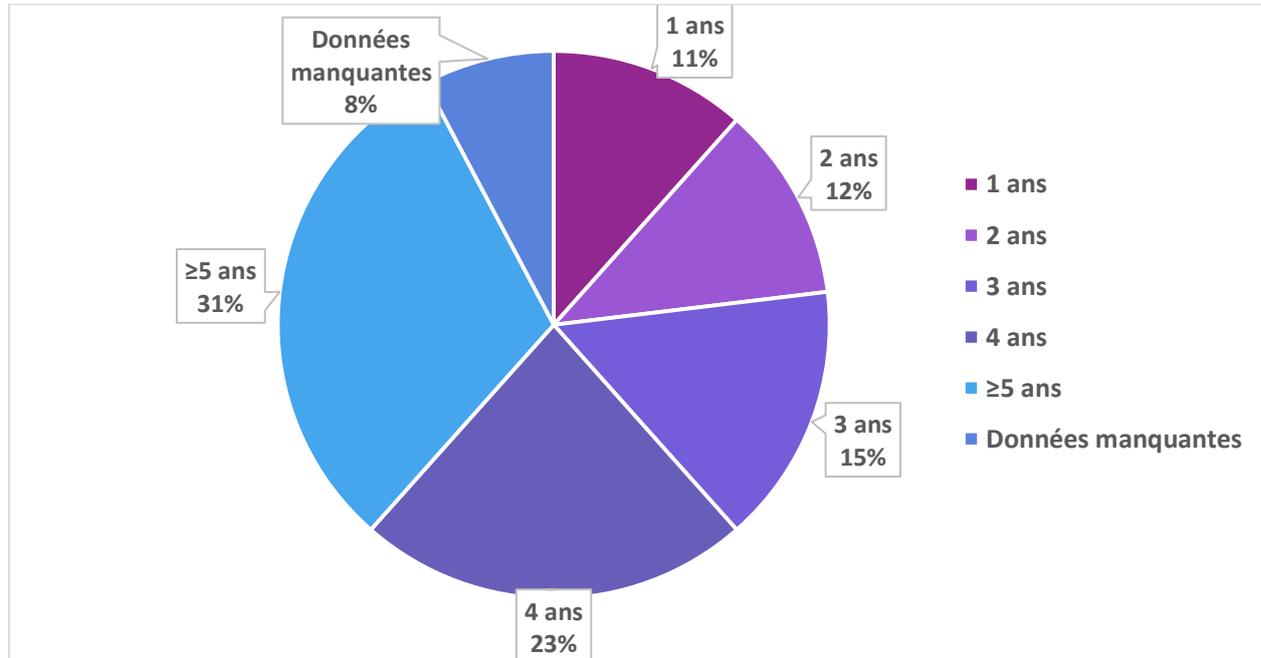


Figure 30 : Répartition des médecins par la durée d'exercice

On observe que 31% des médecins travaillent dans le centre de lutte contre le cancer depuis 5 ans et plus. Tandis que les nouveaux médecins (≤ 2 ans) ne représentent que 23% des médecins.

II.2 Données sur méthotrexate :

II.2.1 Répartition selon la forme pharmaceutique utilisée :

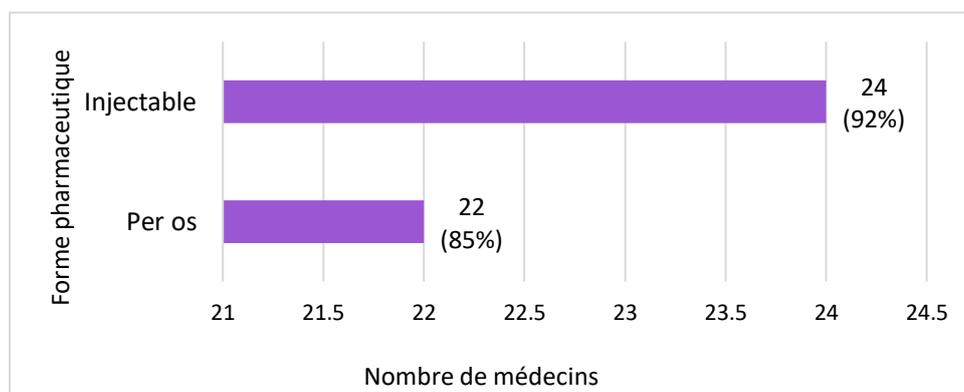


Figure 31 : Répartition des médecins selon la forme pharmaceutique du méthotrexate utilisée

92% des médecins utilisent la forme injectable du méthotrexate, et 85% utilisent la forme per os.

II.2.2 Répartition selon la dose du méthotrexate utilisée :

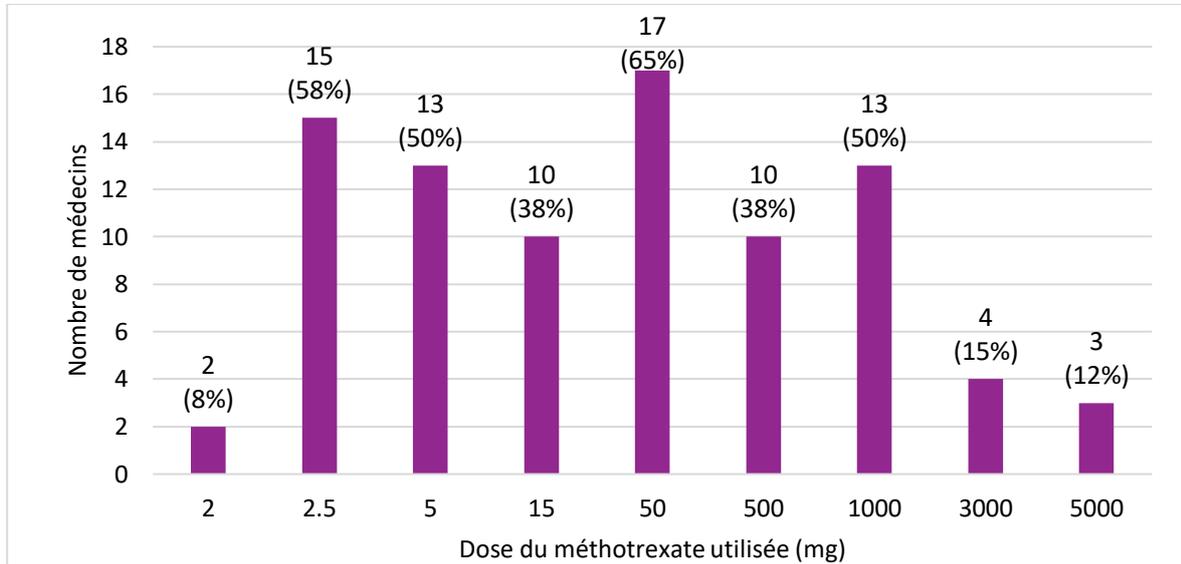


Figure 32 : Répartition des médecins selon la dose du méthotrexate utilisée

Les doses du méthotrexate les plus utilisées par les médecins sont : 50mg (65%), 2,5mg (58%), et enfin 5 mg et 1000 mg avec utilisés par 50% des médecins.

II.2.3 Répartition selon la durée de prescription du méthotrexate :

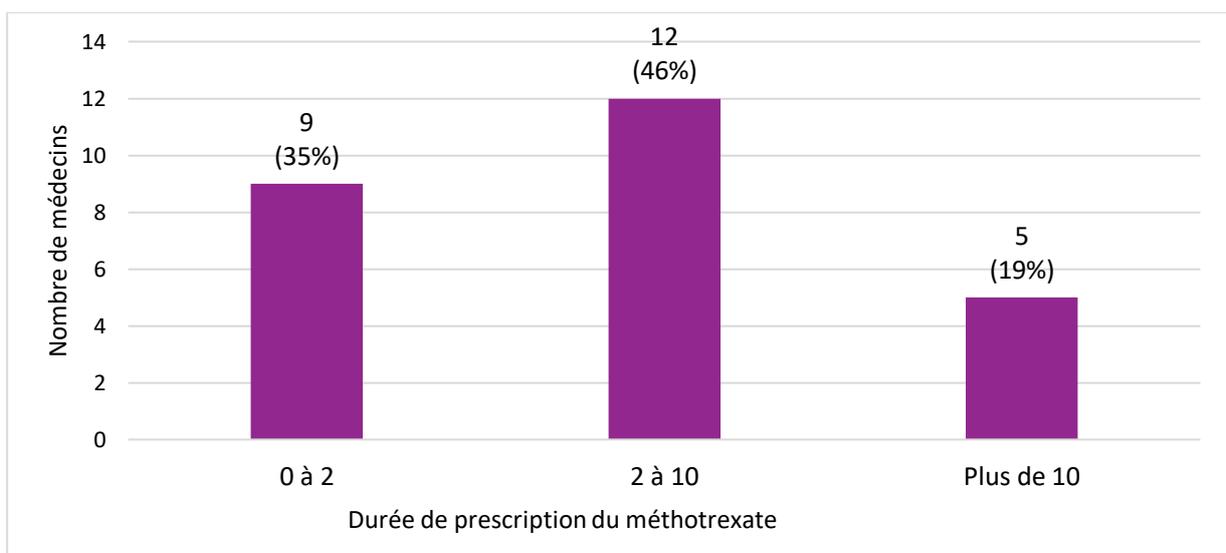


Figure 33 : Répartition des médecins selon la durée de prescription du méthotrexate

46% des médecins prescrivait le méthotrexate durant les 2 à 10 dernières années, 35% durant les 2 dernières années, et 19% depuis plus de 10 ans.

II.2.4 Répartition selon le rapport bénéfice/risque du méthotrexate :

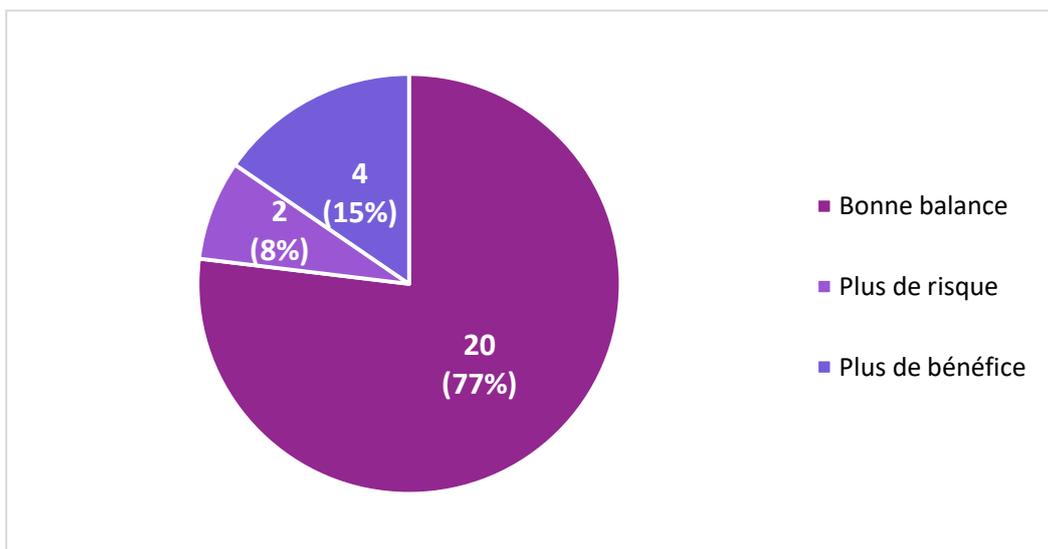


Figure 34 : Répartition des médecins selon le rapport bénéfice/risque du méthotrexate

77% des médecins ont déclaré que le méthotrexate a une bonne balance bénéfice/risque, 15% qu'il a plus de bénéfice que de risque, et 8% qu'il a plus de risque que de bénéfice.

II.2.5 Répartition selon les médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate :

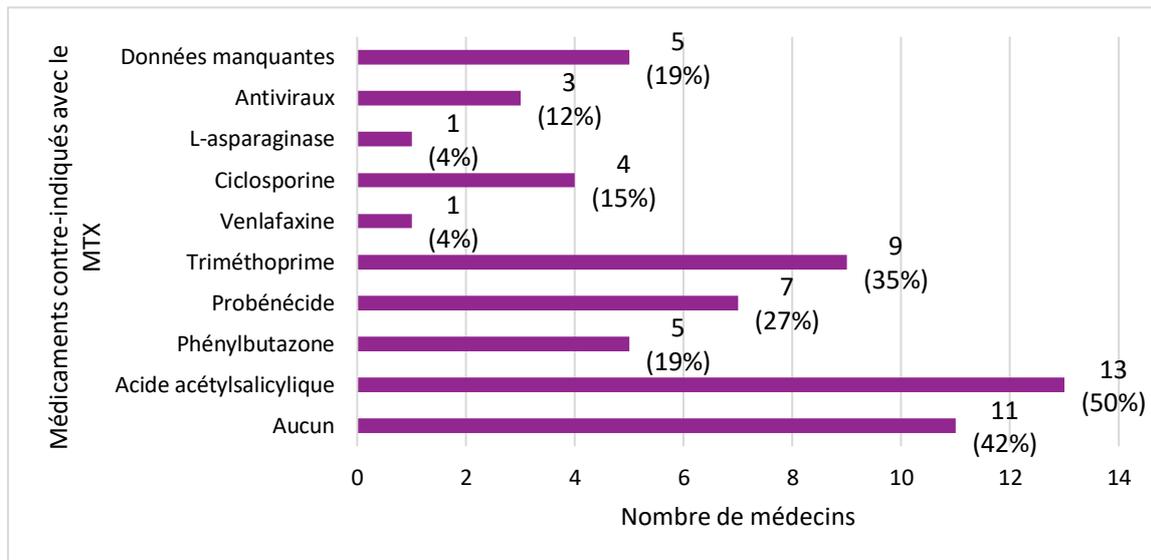


Figure 35 : Répartition des médecins par médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate

42% des médecins ont répondu qu'il n'y avait aucune contre-indication avec les médicaments mentionnée dans notre questionnaire, 50% ont choisi l'acide acétylsalicylique, et 35% le triméthoprime.

II.2.6 Répartition selon les contre-indications du méthotrexate :

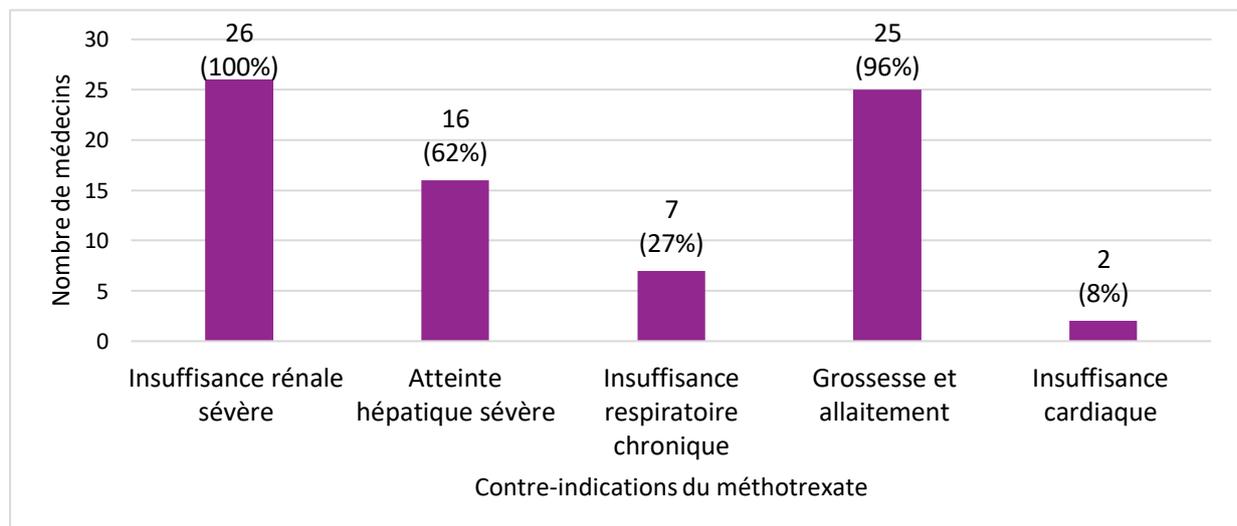


Figure 36 : Répartition des médecins selon les contre-indications du méthotrexate

Tous les médecins ont déclaré que le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, 96% en cas de grossesse et d'allaitement, et 16% en cas d'atteinte hépatique sévère.

II.2.7 Répartition selon les antécédents pathologiques des patients :

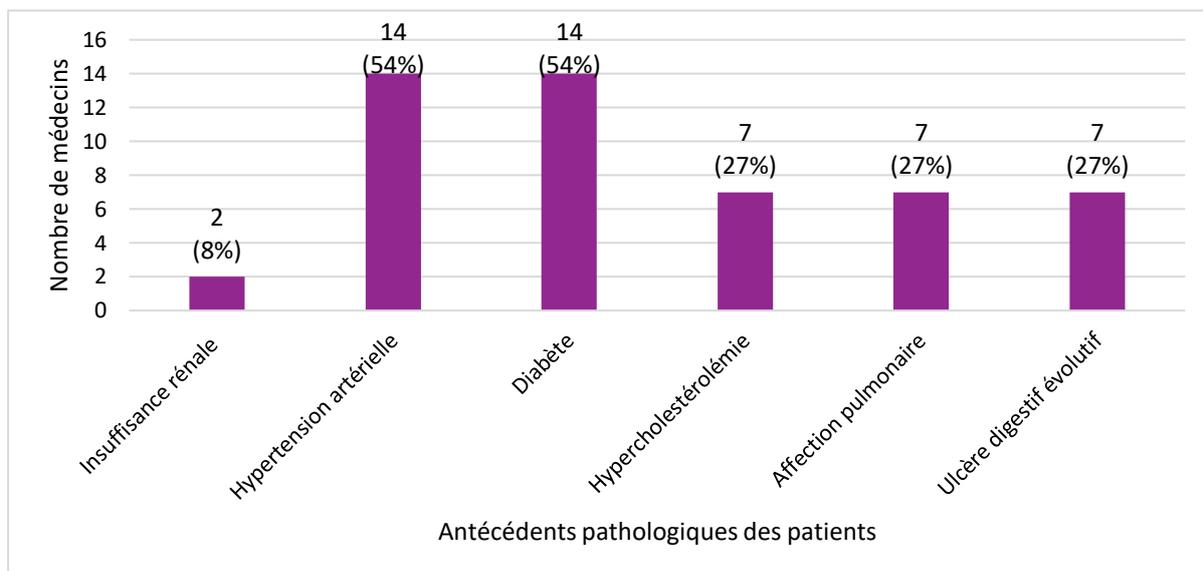


Figure 37 : Répartition des médecins selon les antécédents pathologiques

Les antécédents pathologiques des patients les plus rencontrés par les médecins sont l'hypertension artérielle (54%) et le diabète (54%).

II.2.8 Répartition selon l'existence d'un suivi thérapeutique du méthotrexate :

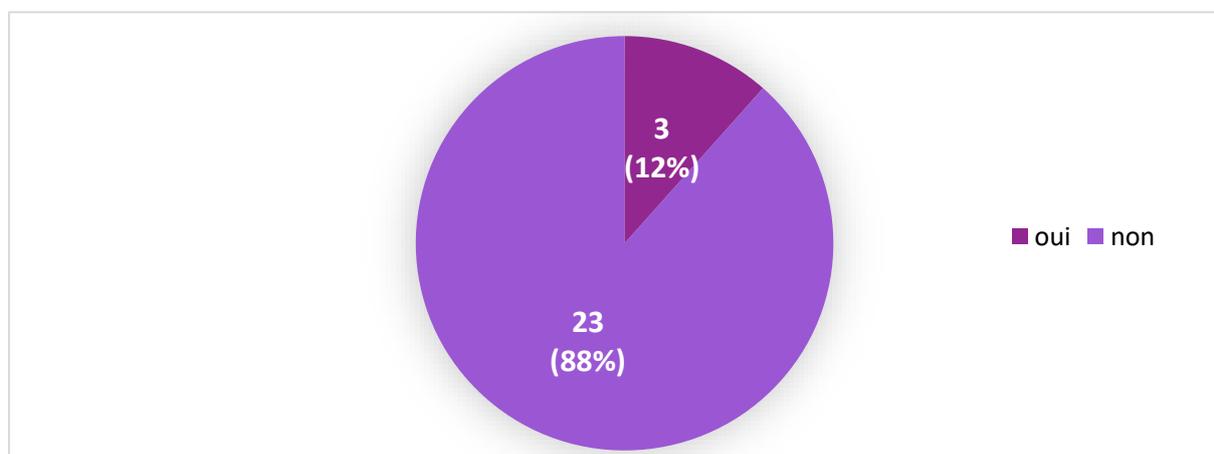


Figure 38 : Répartition des médecins selon l'existence d'un suivi thérapeutique du méthotrexate

88% des médecins ont déclaré qu'il n'existe pas de suivi thérapeutique du méthotrexate, contrairement à 12% qui ont dit qu'il existe.

II.2.9 Répartition selon les mesures pour améliorer la prise en charge des patients sous méthotrexate :

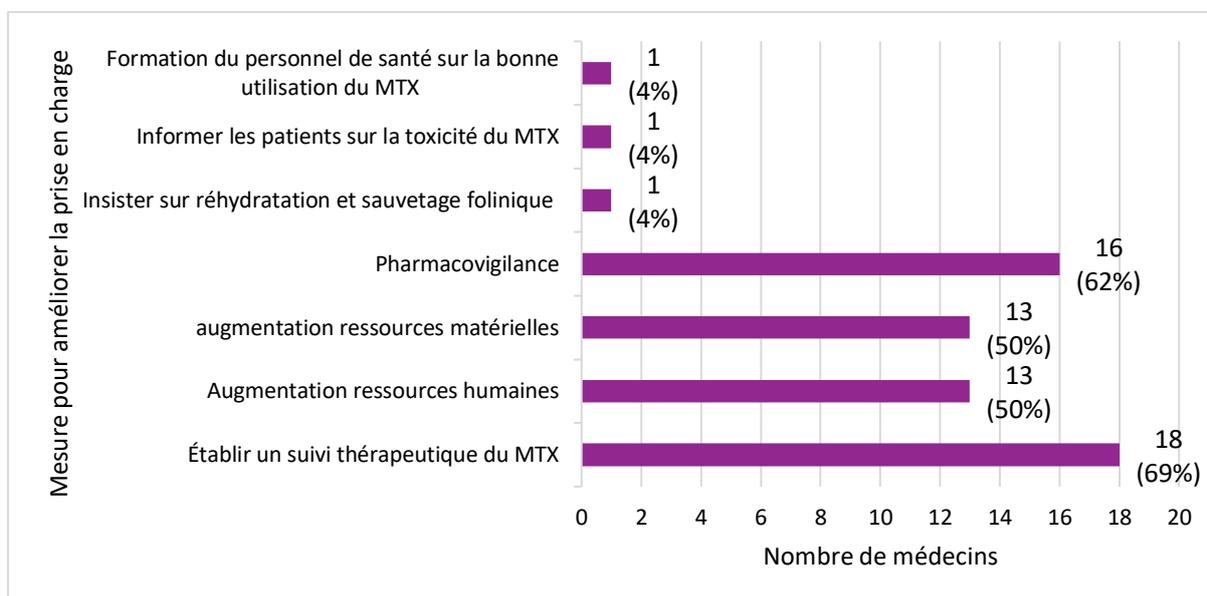


Figure 39 : Répartition des médecins selon les mesures pour améliorer la prise en charge des patients sous méthotrexate

69% des médecins ont insisté sur la nécessité de l'établissement d'un suivi thérapeutique du méthotrexate, 50% demandent une augmentation des ressources humaines et matérielles.

II.2.10 Répartition par fréquence de participation aux séminaires dédiés à la chimiothérapie :

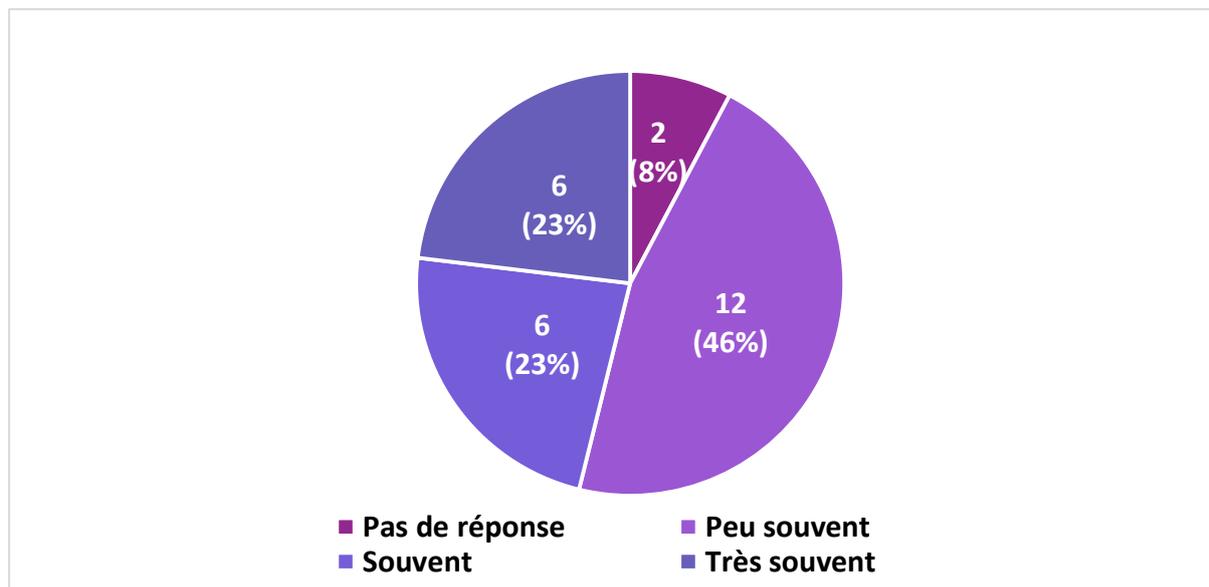


Figure 40 : Répartition des médecins par fréquence de participation aux séminaires dédiés à la chimiothérapie

46% des médecins participent peu souvent aux séminaires dédiés à la chimiothérapie, 23% y participent souvent, 23% très souvent, et 8% sont des données manquantes.

II.3 Résultats du volet sur la toxicité du méthotrexate :

II.3.1 Les mesures prises avant le début de traitement :

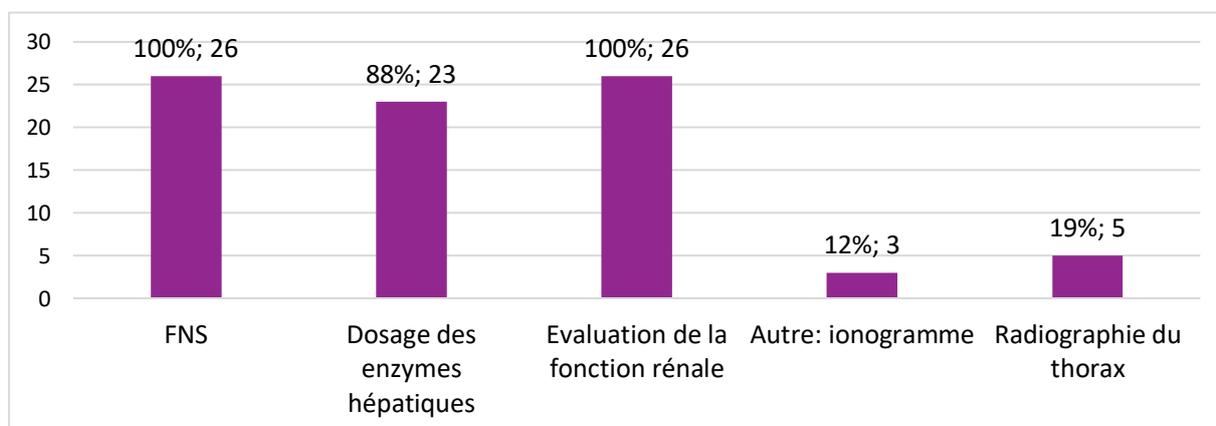


Figure 41 : Répartition des mesures prises avant le début du traitement

La totalité des médecins déclarent prescrire : la numération formule sanguine ainsi que l'évaluation de la fonction rénale avant le début du traitement, tandis que 19 % seulement prescrivent une radiographie du thorax.

II.3.2 Les mesures prises avant le début de traitement pour la fonction respiratoire chez les pneumopathes ou fumeurs :

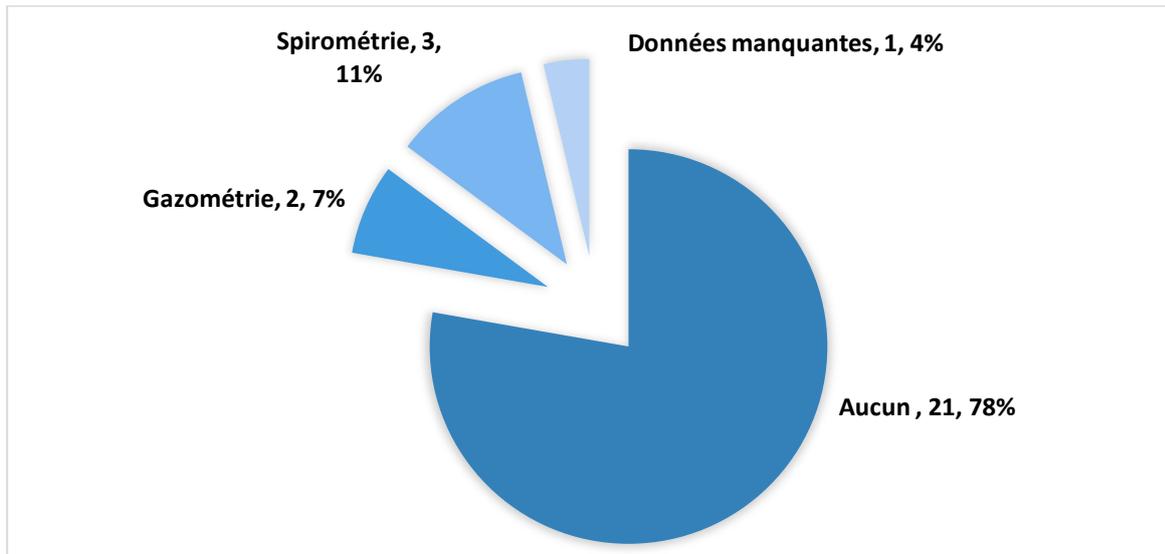


Figure 42 : Mesures prises pour la fonction respiratoire

Aucun examen de la fonction respiratoire n'est effectué selon 78 % des médecins.

II.3.3 Les mesures prises dans le cas des personnes âgées :

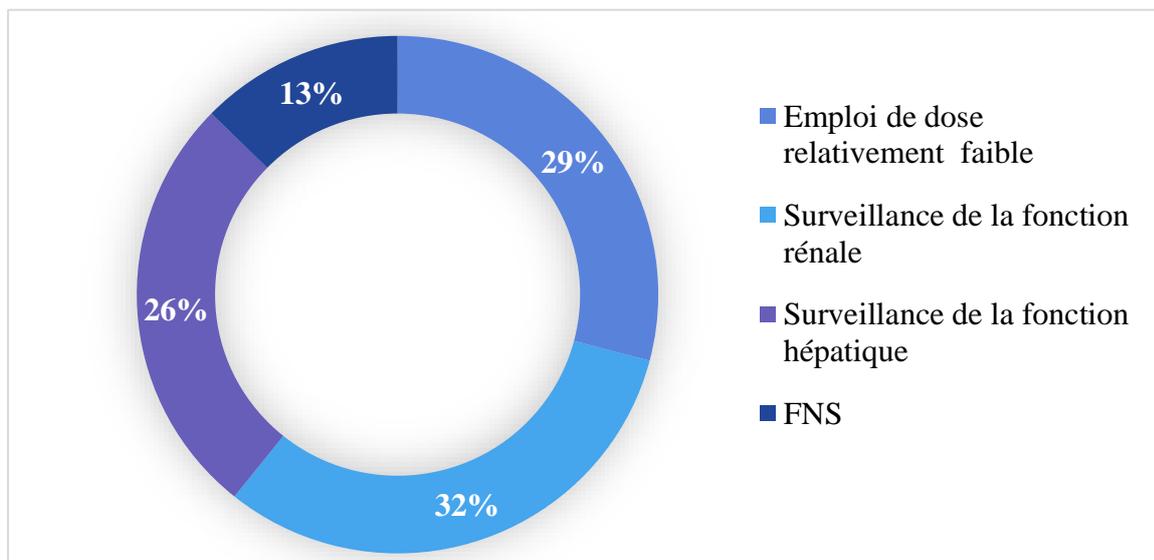


Figure 43 : Mesures prises pour les personnes âgées

Pour ce qui est des personnes âgées, 32% des médecins ont répondu prêter leur attention à la fonction rénale, 29% utilisent des doses relativement faibles. La surveillance du foie n'est considérée que par 26% des médecins.

II.3.4 L'administration de l'acide folinique :

La totalité des médecins ont répondu par oui à la question : l'acide folinique est-il administré quelques heures après l'administration du méthotrexate ?

II.3.5 La mise en garde des effets indésirables et toxicités :

96% des médecins questionnés sur la mise en garde contre les effets indésirables et toxicités du méthotrexate ont répondu que les patients étaient informés.

II.3.6 La catégorisation des effets indésirables les plus rencontrés par les médecins :

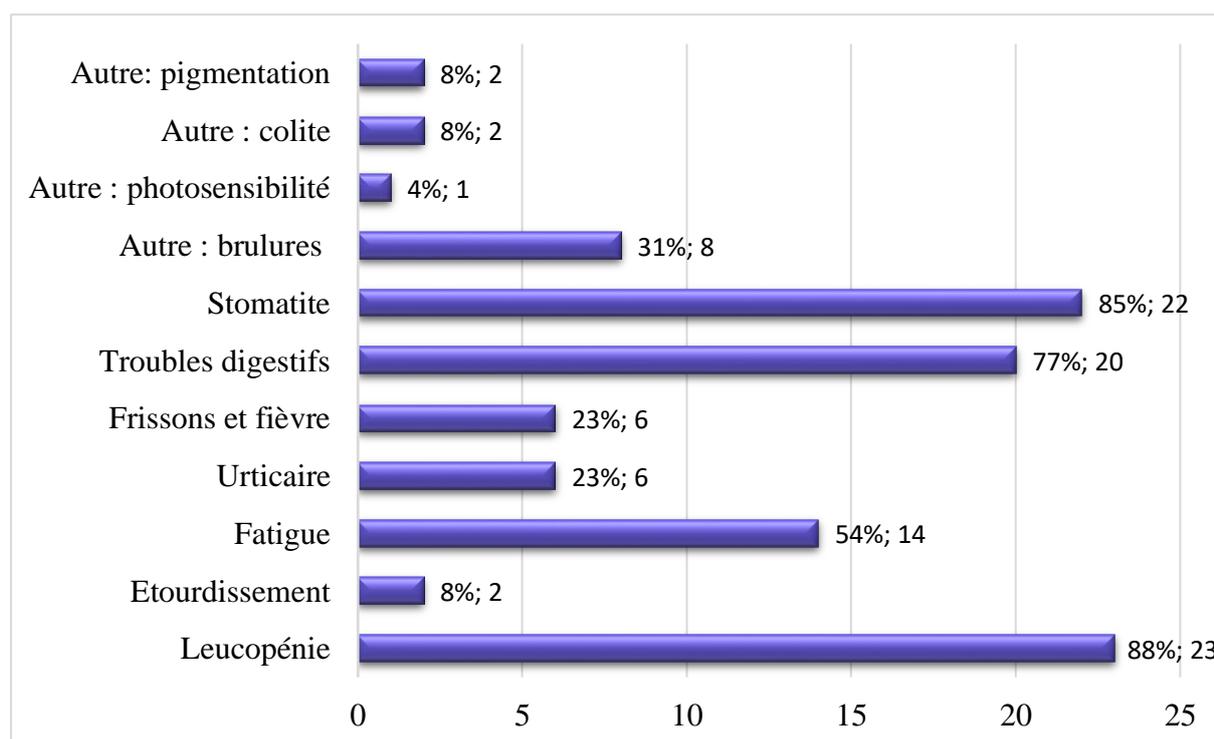


Figure 44 : Nature des effets indésirables les plus récurrents selon les médecins

La quasi-totalité des médecins s'accordent à dire que la leucopénie (88%) puis la stomatite (85%) sont les effets indésirables qui touchent le plus les patients traités par méthotrexate.

Tandis que les étourdissements (8%) et la photosensibilité (4%) y sont moins associés par les médecins.

II.3.7 Une approximation du pourcentage des patients subissant les effets indésirables selon les médecins :

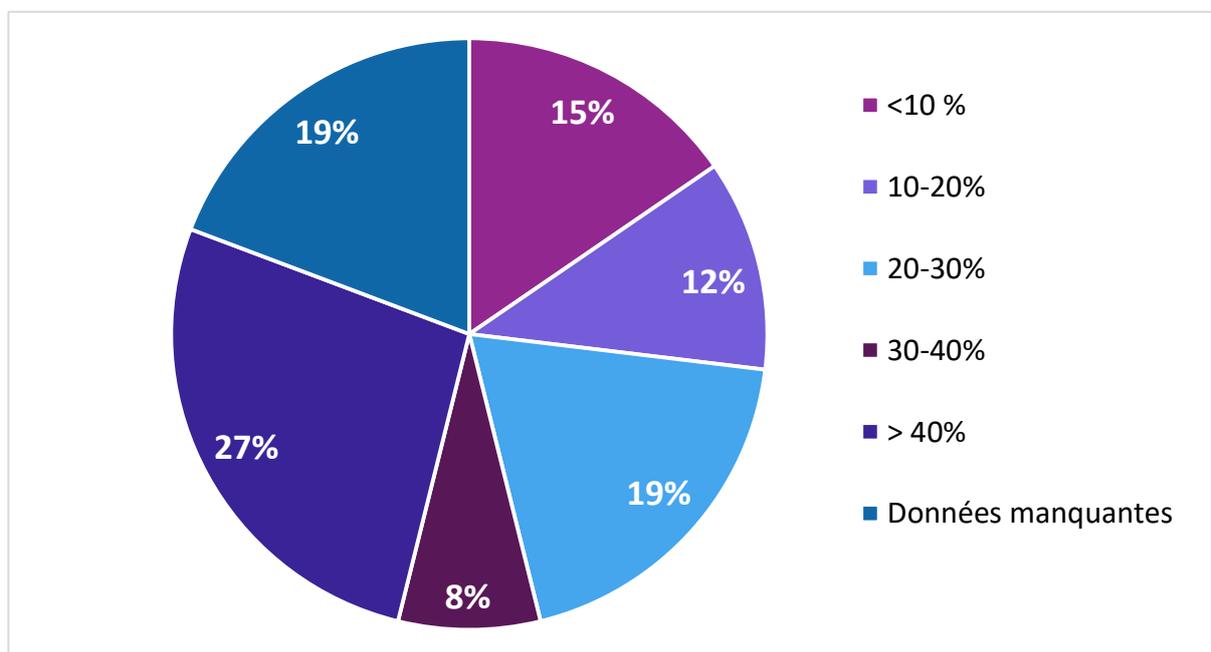


Figure 45 : Pourcentage des effets indésirables selon les médecins

27% des médecins questionnées déclarent que plus de 40% de leurs patients présentent des effets indésirables.

15 % des médecins quant à eux évaluent le taux des patients présentant des effets secondaires à moins de 10%.

II.3.8 Résultats concernant la mise en garde des contre-indications du traitement :

88% des médecins questionnés sur la mise en garde des contre-indications du méthotrexate ont répondu que les patients étaient informés.

7% des médecins ont répondu que non, tandis que 3 % des médecins n'ont pas répondu à la question.

II.3.9 Catégorisation des toxicités les plus rencontrés par les médecins :

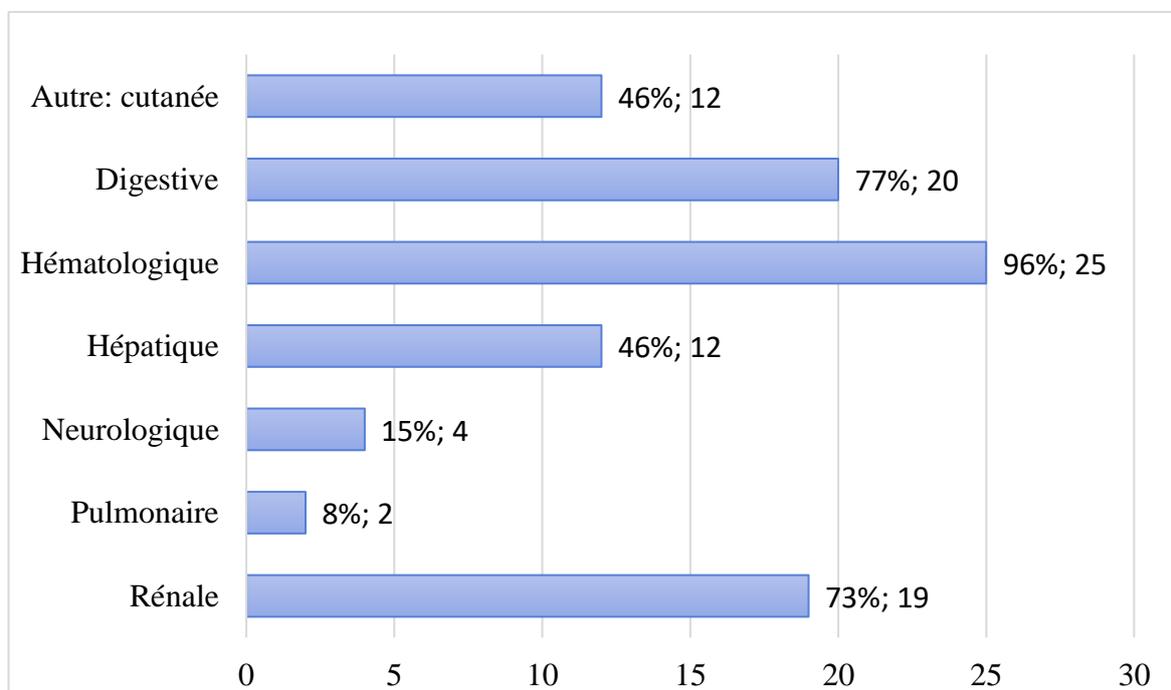


Figure 46 : Nature des toxicités les plus récurrentes selon les médecins

96% des médecins questionnées déclarent que la toxicité hématologique est très récurrente chez les patients, suivie par toxicité digestive à 77%.

La toxicité rénale vient en troisième lieu avec 73%.

La toxicité pulmonaire semble être rare selon les médecins soignant avec seulement 8%.

II.3.10 Une approximation du pourcentage des patients subissant les toxicités selon les médecins :

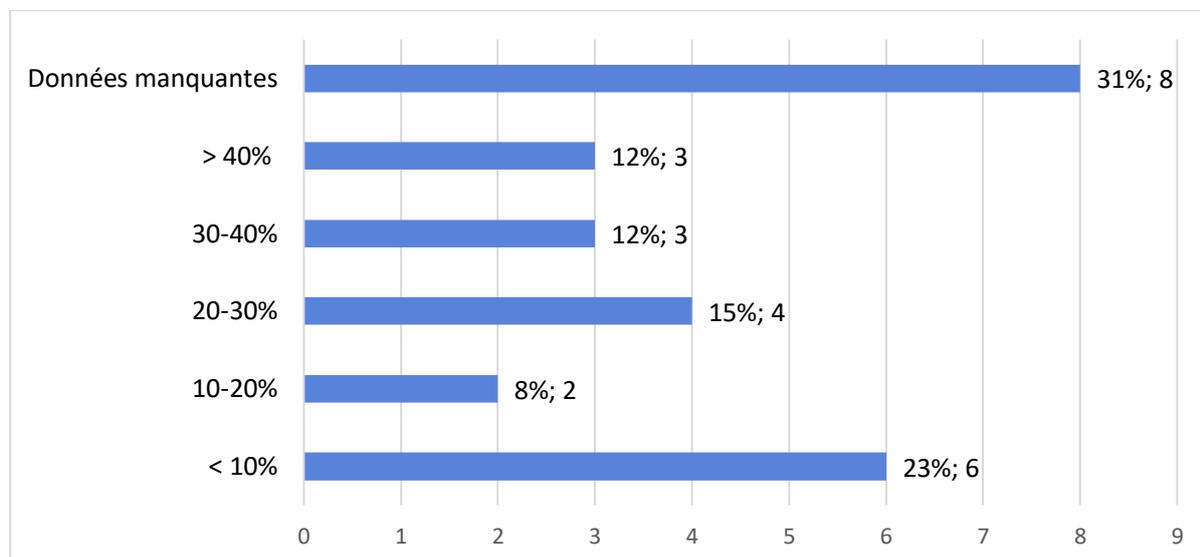


Figure 47 : Pourcentage des toxicités selon les médecins

La plupart des médecins ont préféré ne pas répondre à cette question. Pour ceux qui ont répondu, le pourcentage de toxicité varie de moins 10% (23% des réponses) jusqu'au-delà de 40 % (12% des réponses).

II.3.11 Les mesures prises lors d'apparition de toxicité :

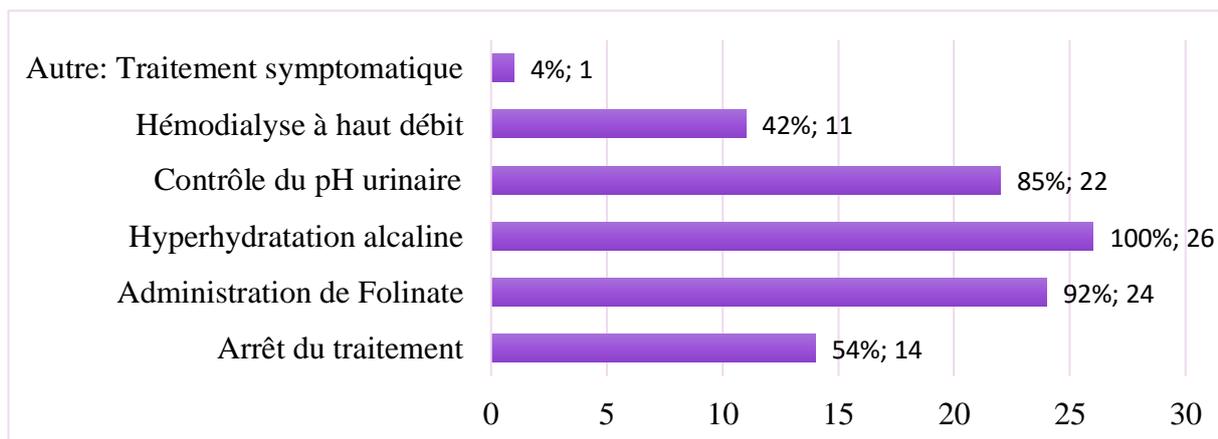


Figure 48 : Mesures prises pour traiter les toxicités induites par la chimiothérapie au méthotrexate

A l'unanimité les médecins prennent la décision d'effectuer une hyperhydratation alcaline dans les cas d'apparition des toxicités. En seconde position, 92% des médecins administrent du folinate pour traiter les toxicités. Seul un médecin a indiqué établir un traitement symptomatique de la toxicité.

Chapitre 3 : Discussion

I. Discussion des résultats de l'étude concernant les patients :

I.1 Discussion des résultats des dossiers médicaux :

L'étude de **70** dossiers médicaux des patients nous a permis de relever un sex-ratio (H/F) qui été égal à **1.41**, cette valeur est inférieure à celle de Lou et son équipe pour la population américaine qui est de **1.68** (Lou et al., 2019), elle est en revanche supérieur à celle de Belhadri et ses collègues pour la population algérienne qui est de **0.8** (Belhadri et al., 2016), mais elle est comparable au sex-ratio rapportée par Jahnke et son équipe pour la population allemande qui est de **1.37** (Jahnke et al., 2005).

L'âge médian de notre population était égal à **30** ans, il diffère de celui rapporté par Huguet et al. en 2018 pour la population française qui est de **36,1** ans, mais il est similaire à une autre étude de Huguet et al. en 2009 qui est égal à **31** ans.

89% des patients ont été diagnostiqués au niveau du service d'hématologie d'une leucémie aiguë lymphoblastique, et **11%** d'un lymphome non hodgkinien. On pourrait expliquer la prédominance de la leucémie aiguë lymphoblastique par l'étude épidémiologique menée par Maynadié et Troussard qui démontre qu'il existe une primauté pour le sexe masculin (Maynadié et Troussard, 2015), ceci reflète notre population qui est majoritairement masculine.

46% des patients présentaient une pathologie associée tel que : l'hypertension artérielle, le diabète, et l'asthme, et donc recevaient d'autres médicaments dans le cadre du traitement de ces autres pathologies, en plus de leur chimiothérapie.

Les patients de notre étude ont été traités selon le protocole GRAALL 2005, il s'agit d'une polychimiothérapie associant plusieurs agents anticancéreux en dehors du méthotrexate, celui-ci est administré à des doses différentes suivant la surface corporelle de chaque patient et son avancement dans le protocole. Le méthotrexate est administré par plusieurs voies

pharmaceutiques : intraveineuse, intrathécale, et orale. Le schéma thérapeutique du protocole GRAALL 2005 est constitué de quatre phases (Benzineb, 2016) :

- Une phase d'induction : elle contient de la prednisone, du daunorubicine, de la vincristine, du cyclophosphamide, et de la L-asparaginase.
- Une phase de consolidation : elle contient de l'aracytine, du dexaméthasone, de la L-asparaginase, du **méthotrexate**, de la vincristine, du 6 mercaptopurine, du cyclophosphamide, et de l'étoposide.
- Une phase d'intensification : elle contient de la prednisone, de la vincristine, du cyclophosphamide, de la L-asparaginase, et du daunorubicine.
- Une phase d'entretien : elle contient de la prednisone, du **méthotrexate**, de la vincristine, et du 6 mercaptopurine.

Les patients ont également reçu des traitements associés pour tenter de prévenir les complications des différents effets indésirables et les toxicités induites par leur chimiothérapie, notamment le méthotrexate, comme des facteurs stimulant la production de cellules souches sanguines, et des antibiotiques.

Une Stomatite s'est manifestée chez **73%** des patients de notre étude, cette valeur est nettement supérieure à celle rapportée par Vaishnavi qui été de **32%** (Vaishnavi et al., 2018), par Larsen qui été de **14,9%**, **14.3%** par Lou 2019, **51%** selon Suthandiram (Suthandiram et al., 2014), On la retrouve également dans l'étude de Relling (Relling et al., 1994).

53% des patient on eut des douleurs abdominales, **73%** ont eu des troubles digestifs, il s'agit essentiellement de : diarrhée, constipation, nausées et vomissements, ce pourcentage est supérieur à celui de Vaishnavi qui été égal à **63%** (Vaishnavi et al., 2018), et aux **21%** retrouvé par une équipe italienne (Ongaro et al., 2009), cette différence est probablement liée

aux modes de vie des patients et à l'alimentation. Ces effets indésirables ont également été observés par Isacoff (Isacoff et al., 1976), ainsi que par Relling (Relling et al., 1994).

Une fièvre s'est manifestée chez **43%** des patients, cette valeur est beaucoup plus élevée que celle rapportée par Vaishnavi qui est égale à **9%** (Vaishnavi et al., 2018), et **4.8%** selon Larsen (Larsen, 2016).

77% des patients ont eu un foyer infectieux, comme le syndrome grippal et l'herpès labial, cette valeur est supérieure à celle enregistrée par Larsen qui est de **12,2%** (Larsen, 2016), et à celle de Yoon qui est égale à **4,4%** (Yoon et al., 2020). Contrairement à nos résultats, une étude indienne montre que le pourcentage d'infection varie de **2** jusqu'à **35%** et cela en fonction de la sévérité de la neutropénie (Malaviya et al., 2010). Cette large différence entre les résultats peut être due à une différence d'interprétation des infections, dans notre cas, il n'y a pas de graduation des infections selon leurs sévérités, elles sont toutes signalées même les plus légères.

Le recensement du nombre de toxicité retrouvé chez nos patients a révélé que la majorité subissent entre **0** et **3** effets toxiques lors de leurs traitements avec le méthotrexate. Cette proportion est de **74%** tandis que le quart des patients subissent plus de **3** effets toxiques.

La toxicité hématologique occupe la plus grande partie des toxicités, elle s'est manifestée dans notre étude par des thrombopénies et des leucopénies. **61%** des patients ont eu un Syndrome hémorragique témoignant d'une thrombocytopénie, cette valeur est supérieur comparé à ce qu'a rapporté Vaishnavi qui est de **37%** (Vaishnavi et al., 2018), et **5,5%** pour Lou (Lou et al., 2019). Une leucopénie a été enregistrée chez **43%** de nos patients, cette valeur est supérieure à **9%**, la valeur rapportée par Vaishnavi, **4.8%** selon Larsen (Larsen, 2016), **9,9%** selon Lou, **1,4%** selon Yoon (Yoon et al., 2020). Une toxicité hématologique a également été observée au cours d'une étude algérienne (Boutrief et Chekroun, 2017).

Le pourcentage des effets toxique hématologique se situerait entre **20** et **70%** selon une étude mené en inde (Malaviya et al., 2010), soutenue par les études de Suthandiram et Chuisolo (Suthandiram et al., 2014) (Chuisolo et al., 2011).

Il faut noter que la toxicité hématologique dépend aussi des autres agents de chimiothérapie administrées aux patients, et que l'impact propre du méthotrexate est difficilement isolable.

Nous avons noté l'existence d'une toxicité hépatique chez **31%** des patients traités, cette valeur est légèrement supérieure à la celle trouvé par Huguet et ses collègues qui était égale à **20,4%** (Huguet et al., 2009), **13%** selon Vaishnavi (Vaishnavi et al., 2018), cette toxicité a également été rapportée par Lou avec une valeurs supérieur à la nôtre, qui est de **68,1%** (Lou et al., 2019). La toxicité hépatique peut atteindre les **80%** selon Malaviya et ses collègues (Malaviya et al., 2010), elle a également été observé par Boutrief et Chekroun (Boutrief et Chekroun, 2017).

7% des patients ont souffert d'une atteinte rénale, cette valeur est supérieure à **3.5%** la valeur que Stark a rapporté (Stark et al., 1989), **2 à 4%** selon Reutenauer (Reutenauer et al., 2009), et **4.4%** pour Yoon (Yoon et al., 2020). Cette toxicité a également été observée par Boutrief et Chekroun (Boutrief et Chekroun, 2017). Les complications rénales sont plutôt rares, mais elles restent redoutables car le MTX est principalement éliminé par cet organe, l'atteinte de celui-ci retarde son excrétion, accroît la méthotrexatémie, et induit une toxicité générale.

Il est important de noter qu'aucune des molécules de chimiothérapie coadministrées avec le méthotrexate dans le protocole de traitement des LNH et LAL de notre étude n'est connue pour entraîner une toxicité rénale de manière fréquente (Gallot-Lavallée, 2019).

11% des patients ont développé une toxicité cutanée se manifestant notamment par un rash cutané, ce pourcentage est supérieur à celui rapporté par Yoon qui est de **6 %** (Yoon et al., 2020).

Une toxicité neurologique a touché **3%** des patients de notre étude, elle a été rapportée par Brugnoletti suite à l'étude d'un cas atteint de LAL ayant reçu du méthotrexate par voie intrathécale, cette toxicité aiguë s'est manifestée essentiellement par des maux de tête intense et par une hémiplégie (Brugnoletti et al., 2009).

Il faut prendre en compte que la toxicité neurologique peut être due à la prise de la vincristine comme l'a rapporté Lamraoui (Lamraoui Bersali, 2019).

13% des patients ont reçu du Bactrim, il s'agit d'un antibiotique constitué de deux substances actives agissant en synergie : le sulfaméthoxazole et le triméthoprime, ce dernier est contre-indiqué avec le méthotrexate car il provoque une diminution de son excrétion rénale ainsi que l'inhibition de la dihydrofolate réductase.

I.2 Discussion des résultats du questionnaire dédié aux patients :

Le sex-ratio est de **1.14**, il reste similaire à celui calculé dans l'étude des dossiers médicaux des patients qui est égale à **1.41**. De même pour l'âge médian qui est de **28 ans** pour le questionnaire et de **30 ans** pour l'étude des dossiers médicaux.

57% des patients sont sans emploi en sachant que seulement **6%** des patients avaient un âge qui se situait entre **56** et **68 ans** c'est-à-dire en âge de retraite. Ce pourcentage élevé de chômage chez des patients jeunes peut être lié chez certains sujets à l'incapacité de travailler à cause de leur maladie, et des effets indésirables de leur chimiothérapie.

90% des patients étaient atteints d'une LAL, le reste présentaient un LNH, ces résultats sont en concordance avec les résultats rapporté avec l'étude des dossiers médicaux des patients (**89%** LAL et **11%** LNH).

7% des patients avaient comme pathologie associée de l'hypertension artérielle, et 3% d'entre eux avaient un diabète, ces deux pathologies sont retrouvées dans l'étude des dossiers des patients.

La majorité des patients (60%) n'avaient pas reçu de renseignements sur le méthotrexate avant leur première cure de chimiothérapie, les 40% restants les ont reçus par des médecins et ceci sous forme verbale.

93% des patients ont souffert d'effets indésirables liés à la prise de méthotrexate, ces effets sont principalement des troubles digestifs à 93%, cette valeur est légèrement supérieure à celle que nous avons rapporté suite à l'étude des dossier médicaux qui est égal à 73%. Une stomatite à 63% était légèrement inférieure à celle que nous avons noté dans l'étude des dossiers médicaux qui était égal à 73%. Des céphalées à 17%, ainsi que de la fièvre et une réaction allergique cutanée toutes deux à 10%, le pourcentage de fièvre rapporté suite au questionnaire était largement inférieur à celui rapporté suite à l'études des dossiers d'archives qui était égal à 43%, mais celui des réactions allergiques est en concordance avec celui noté dans l'étude des dossiers qui était égal à 11%.

23% des patients demandaient à être plus informés sur leur traitement, ceci paraît légitime étant donné que 60% des patients ne recevaient aucun renseignement sur leurs médicaments, notamment sur le méthotrexate. 3% des patients ont précisé que les informations sur leurs traitements devraient être sous forme écrite, en prospectus par exemple afin de ne pas les oublier et de pouvoir y retourner en temps voulu. 13% recherchaient plutôt une aide et une assistance psychologique. 10% des patients demandaient à avoir accès au méthotrexate, ceci s'explique par l'indisponibilité du médicament à l'échelle nationale depuis Janvier 2021.

II. Discussion de l'étude concernant les médecins :

Suite à la question qui concerne les médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate et qui visait à savoir à quel point les médecins étaient sensibilisés à l'utilisation de la molécule, **19%** des médecins n'avaient pas répondu à cette question. **35%** seulement avaient sélectionné le triméthoprim, cet antibiotique est contre-indiqué avec le méthotrexate car il diminue son excrétion rénale, il inhibe également la dihydrofolate réductase. **27%** avaient choisi la probénécide, **19%** le phénylbutazone, et **50%** l'acide acétylsalicylique ces derniers sont également contre-indiqué avec le méthotrexate car ils majorent sa toxicité par diminution de sa clairance rénale.

Il faut noter que **4%** (1 médecin) a sélectionnée la venlafaxine qui est un psychotrope non contre-indiqué avec le MTX, et **4%** (1 médecin) a choisi la L-asparaginase qui est elle aussi non contre-indiqué et faisant partie du protocole GRAALL 2005, protocole utilisé au sein du service.

Tous les médecins ont répondu que le MTX était contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, et **96%** ont choisi la grossesse et l'allaitement, ceci est en accord avec la littérature (ANSM, 2021), cependant d'après l'une des médecins, cette contre-indication pathologique est évaluée au cas par cas. **62%** ont choisi l'atteinte hépatique sévère, **27%** seulement ont choisi l'insuffisance respiratoire chronique, ces dernières sont toutes deux également contre-indiquées. **8%** ont sélectionné l'insuffisance cardiaque qui n'est pas contre-indiquée avec le MTX.

En ce qui concerne la question traitant du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate **23** médecins (**88%**) ont répondu qu'il n'était pas effectué au niveau du service d'hématologie du CAC tant dis que **3** médecins (**12%**) ont répondu qu'il été effectué, cette incohérence nous a poussé à revenir vers l'une des **3** médecins ayant répondu « oui », nous lui avons expliqué que le STP du MTX consisté en son dosage au niveau sanguin. Elle nous a

répondu que ceci ne se faisait pas au niveau du service, suite à cela, nous avons questionnée **4** autres médecins du service car nous voulions être sûr de ce propos, ces dernières ont toutes répondu que le STP du MTX ne se faisait pas et n'a jamais été fait au niveau de leur service. Nous avons demandé pour quelle raison le STP n'était pas réalisé, et l'une d'entre elles nous a expliqué qu'ils n'avaient pas l'équipement nécessaire pour le réaliser (pas d'HPLC ni de réactifs). Suite à cela, nous avons déduit que cette incohérence était due à une confusion concernant la signification du terme suivi thérapeutique pharmacologique chez les **3** médecins ayant répondu « oui » à cette question, pour y remédier nous avons immédiatement mis sa signification entre parenthèses dans le questionnaire pour éviter toute confusion ultérieure. Il est clair que le STP n'est pas effectué au niveau du service d'hématologie malgré les recommandations de la littérature concernant le MTX à haute dose (Le Guellec et al., 2010).

Leurs recommandations pour une amélioration des soins aux patients sont : la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique à **69%**, la pharmacovigilance à **62%**, et enfin l'augmentation des ressources humaines et matérielles qui étaient toutes deux à **50%**. On a pu constater au cours de notre enquête un manque de moyens matériels flagrant.

46% des médecins ne participent que peu souvent aux séminaires dédiés à la chimiothérapie. Il se pourrait que cela soit dû à la charge de leur travail, et donc au manque de temps.

Les mesures prises par les médecins avant d'entamer une chimiothérapie, étaient principalement : un FNS, une évaluation de la fonction rénale, les médecins étaient unanimes concernant ces deux dernières, cependant, le dosage des enzymes hépatiques n'est envisagé que par **88%** des médecins questionnés. Ce qui est en contradiction avec nos résultats qui révèle une fréquence plus élevée des toxicités hépatiques (**31%**) par rapport aux toxicités rénales (**7%**). Mais cela peut s'expliquer par le fait que la toxicité rénale est plus redoutable, elle empêche l'excrétion du médicament et engendre ainsi des toxicités systémiques. En ce

qui concerne l'évaluation de la fonction respiratoire chez les pneumopathes ou les fumeurs, **78%** des médecins déclaraient ne prendre aucune disposition, probablement du fait de la faible toxicité pulmonaire du MTX qui va de **0.3** à **12.0%** selon Malaviya et ses collègues (Malaviya et al., 2010).

Les personnes âgées quant à elles étaient surveillées étroitement selon les médecins. **32%** surveillaient la fonction rénale, **29%** avaient réduit la dose du médicament, mais les diminutions de doses pour les sujets âgés auraient un lien avec une perte d'efficacité selon une étude de 2017 (Gros, 2017). Seuls **26%** des médecins considéraient la surveillance hépatique.

Selon **96%** des médecins, les patients étaient au courant des effets indésirables et des toxicités liées au traitement. Tandis que **88%** ont déclaré que les patients sont au courant des contre-indications liées au traitement. Ceci s'avère en contradiction avec le témoignage des patients par le biais de notre questionnaire où seuls **40%** avaient reçu des informations sur le traitement.

Les effets indésirables les plus récurrents sont : une leucopénie selon **88%** des médecins, une stomatite selon **85%**, des troubles digestifs d'après **77%** des réponses, ces résultats concordent avec les taux des effets indésirables rapportés suite à l'étude des dossiers médicaux. Ceci laisse à penser qu'il y a un bon suivi des patients et de leurs troubles, par les médecins.

27% des médecins ont estimé que plus de **40%** des patients souffraient d'effets indésirables, tandis que **23%** d'entre eux estimaient que la toxicité n'atteindrait pas les **10%**. Cela laisse à croire que certains médecins sous-estimeraient les répercussions de tels traitements sur la santé de leurs patients.

Les mesures prises lors d'apparition des toxicités sont principalement : l'hydratation alcaline pour **100%** des médecins, l'administration de folinate à **92%**, le contrôle du pH urinaire à **85%**, l'arrêt du traitement à **54%**, hémodialyse à haut débit à **42%**.

Le traitement symptomatique a été suggéré par **4%** de réponses. Ces procédures concordent avec ce qui a été décrit dans la littérature (Howard et al., 2016).

III. Limites de l'étude :

- Le caractère rétrospectif de notre étude est l'un des points faibles car on ne fait que constater ce qui a été établi.
- L'absence de grade concernant les effets indésirables et les toxicités.
- Les réponses des patients peuvent être biaisées par l'oubli des effets indésirables ou des toxicités vécues.

IV. Points forts de l'étude :

- Nous avons pu atteindre les objectifs préétablis de notre étude.
- L'étude puise sa force en sa diversité incluant le point de vue des patients, celui des médecins et enfin celui des différents articles scientifiques citées.
- Le recours aux dossiers des patients datant de 2007 renforce notre étude et l'élargit.
- L'entretien avec les médecins tout au long de l'enquête nous a permis d'éclairer certains points d'ombres.

Conclusion générale et perspectives

Le méthotrexate est indispensable à la prise en charge de nombreuses pathologies en oncohématologie mais peut induire beaucoup d'effets iatrogènes, certains d'entre eux peuvent mettre le pronostic vital en jeu.

Ce mémoire avait pour ambition d'évaluer les risques liés à l'utilisation du méthotrexate, ainsi que tenter de déterminer si des mesures préventives visant à amoindrir ou à éliminer certains risques pouvaient être établies.

Afin d'atteindre ces objectifs, notre étude a réuni à la fois l'avis des patients, celui des médecins, mais aussi les données recueillies de la littérature et des études qui concernent le méthotrexate et ses effets indésirables et toxiques.

Notre étude a été établie sous forme de questionnaires pour les patients et les médecins, puis s'est référée aux dossiers médicaux.

Les effets indésirables qu'ont développés nos patients étaient principalement des stomatites, des troubles digestifs, et des foyers infectieux. Quant aux toxicités, elles étaient principalement d'ordre hématologique, hépatique, rénal, et neurologique. Il s'agissait globalement d'effets similaires à ceux décrits dans la littérature mais avec des fréquences d'apparition plus grande chez notre population, cela pourrait être expliqué par l'absence de suivi thérapeutique pharmacologique au sein du service.

Nos patients demandaient principalement plus d'informations au sujet de leurs traitements, de l'aide psychologique mais aussi à avoir accès au méthotrexate à haute dose qui est **indisponible depuis Janvier 2021**.

Le questionnaire des médecins nous avait permis d'évaluer la sensibilisation des professionnels à l'utilisation du cytotoxique. Plusieurs points ont pu être établi :

Tout d'abord les patients sont bien suivis et surveillés, c'est ce qu'a pu révéler la comparaison entre les effets indésirables les plus récurrents selon les médecins et les effets indésirables recensés au travers des dossiers médicaux. Ensuite l'existence d'une sous-estimation de la fréquence des effets iatrogènes tels que l'a montré la comparaison entre les estimations des médecins et leurs nombres selon l'étude des dossiers.

Pour ce qui est des procédures de prise en charge et traitements des effets indésirables et toxicités les médecins traitaient leurs patients conformément aux principales procédures retrouvées dans la littérature : l'hydratation alcaline, le contrôle du pH urinaire, et le sauvetage folinique.

Dans le cadre de l'amélioration des soins, les professionnels de la santé étaient favorables à la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique, de la pharmacovigilance et à l'augmentation des ressources humaines et matérielles.

Au vu de tout ce qui a été énoncé et observé, nos suggestions pour l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux traités par méthotrexate sont :

- Garantir la disponibilité du méthotrexate à haute dose.
- Mettre en place le suivi thérapeutique pharmacologique du MTX suite à son administration à haute dose.

- Instaurer un système de pharmacovigilance afin de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux avérés lié à l'utilisation du méthotrexate.
- Établir l'éducation thérapeutique des patients.
- Renforcer la sensibilisation des médecins sur les médicaments contre-indiqués avec le méthotrexate, ainsi que sur les cas où il ne peut être prescrit.

Il serait intéressant d'étendre cette étude aux autres centres de lutte anticancer afin d'évaluer les risques liés à l'utilisation du méthotrexate à plus grande échelle, et ceci en incluant le suivi thérapeutique pharmacologique ; ainsi que de rechercher les facteurs de risque de toxicité du méthotrexate dans une optique d'en réduire les incidences chez les sujets à risques.

Bibliographie

- Ackland, Stephen P, et Schilsky Richard L. "High-Dose Methotrexate: A Critical Reappraisal." *Journal of clinical oncology*. Vol. 5. No. 12. 1987. P. 2024.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). *RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT*. 18 Septembre 2015. 29 Mars 2021. <<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0267136.htm>>.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). "Base de données publique des médicaments." 06 Janvier 2021. 03 Mars 2021. <<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61153021&typedoc=R>>.
- Airley, Rachel. «molecular biology of cancer: oncogenes and tumour supressor genes.» west sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2009. P. 11;19-21;25;30.
- Alkins, Stephan A, Byrd John C, Morgan Susan K, Ward Frank T, et Weiss Raymond B. "Anaphylactoid reactions to methotrexate." Vol. 77. No. 10. 15 Mai 1996. P. 2124. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640680/>>.
- Amiard, Jean-Claude, Davreux Odile, Dubreuil Didier, Laure Thomas, Michel Xavier, et Ruillé Jonathan. "L'Université Virtuelle Environnement et Développement durable." 2006. <http://uved.univ-nantes.fr/GRCPB/sequence3/html/chap1_part4_1.html>.
- Astudillo, Leonardo. "Les carences vitaminiques en B12 ou folates." Vol. 1. No. 4. Octobre 2017. P.56. document. 20 Mars 2021. <www.researchgate.net/publication/332865734_Les_carences_vitaminiques_en_B12_ou_folates>.
- Balloy, T, M-C Desroches, C Moussay, L Merkadal, C Fernandez, et R Farinotti. "Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose." *Journal de Pharmacie Clinique*. Vol. 26. No. 4. 2007. P. 253-260. <doi:10.1684/jpc.2007.0070>.
- Bedoui, Yosra, Xavier Guillot, Jimmy Sélambarom, Pascale Guiraud, Claude Giry, Marie-Christine Jaffar-Bandjee, Stéphane Ralandison et Philippe Gasque. "International Journal of Molecular Sciences." *Methotrexate an Old Drug with New Tricks*. Vol. 20. No. 20. 2019. P. 1.
- BELHADRI, F., H MOUSSAOUI, S. AKHROUF, A. TALBI, N. ABDENNEBI, F. BOUKHEMIA, A. AIT AMER, F. TENSSAOUT, D. AITOUALI, H. BOUARAB, S. ZERKOUT, F. HARIECHE ,R. AHMED NACER, et R. HAMLADJI. *Revue Algérienne d'hématologie*. No. Spécial. Alger, Mai 2016. P. 97. <<https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/2016/Numero-special-CMH-2016.pdf>>.

- Benedek, T G. "Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF- α ." Vol. 28. Suppl. 61. 2010. P. S3, S4.
<<https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=4292>>.
- Benoit, David. "Mise au point et évaluation d'un système fibré de dosimétrie en ligne utilisant des matériaux phosphorescents stimulables optiquement. Application à la mesure de dose en radiothérapie et au monitoring de faisceaux." l'Université Toulouse III - Paul Sabatier: Thèse de doctorat en radiophysique et imagerie médicales, 2008. p. 17.
<http://thesesups.ups-tlse.fr/392/1/Benoit_David.pdf>.
- Bensakhria.A. "Analytical toxicology." 4 Avril 2017.
<<https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-aigue/>>.
- Benzineb, B., B.Bouayed, N.Mesli, S.Taoussi, F.Lamraoui, MT. Abad, A. Krim, M. Brahim, MA Bekadja, M. Allouda, S. Gherras, H. Ait Ali, M. Aberkane, et A. Bachiri. "RÉSULTATS DU TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) DE L'ADULTE PAR LE PROTOCOLE GRAALL 2005. ÉTUDE MULTICENTRIQUE NATIONALE." *Revue Algérienne d'Hématologie*. Vol. 1. No. 12. 2016. P. 18. <<https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/revue/RAH%2012%20SAHTS.pdf>>.
- Borsi, J. D., Sagen E., Romslo I., et Moe P. J. "Medical and Pediatric Oncology." *Comparative study on the pharmacokinetics of 7-hydroxy-methotrexate after administration of methotrexate in the dose range of 0.5-33.6 g/m² to children with acute lymphoblastic leukemia*. Vol. 18. No. 3. 1990. P. 217–224.
- BOUTRIEF, Otmane, Imen, CHEKROUN. "SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU MÉTHOTREXATE A HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPATHIES MALIGNES HOSPITALISÉS AU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DU CHU TLEMEN." *Mémoire de fin d'étude de Master en biologie*. 2017. P. 78, 79. <http://bibfac.univ-tlemcen.dz/snvstu/opac_css/////index.php?lvl=notice_display&id=8145>.
- Boyd, Jeff A, et Barrett J Carl. "Genetic and cellular basis of multistep carcinogenesis." *Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 46. No. 3. 1990. P. 469,470. <10.1016/0163-7258(90)90028-z>.
- Bressolle, F., Bologna C., Kinowski J. M., Sany J., et Combe B. "Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients." *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 57. No. 2. 1998. P. 110–113.
<doi:10.1136/ard.57.2>.
- Brugnoletti, F., Morris, E. B., Laningham, F. H., Patay, Z., Pauley, J. L., Pui, C.-H., Jeha S., et Inaba, H. "Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: Serial clinical and radiologic findings." *Pediatric Blood & Cancer*. Vol. 52. No. 2. 2009. P. 293–295. <10.1002/pbc.21764 >.

- Buchen S., D. Ngampolo, R. G. Melton, C. Hasan, A. Zoubek, G. Henze, U. Bode, et G. Fleischhack. "Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure ." *British Journal of Cancer* . Vol. 92. No. 3. 2005. P. 480–487. <<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602337>>.
- Chan, B. S., A. H. Dawson, et N. A. Buckley. "What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? ." *Clinical Toxicology*. Vol. 55. No. 2. 2017. P. 88-96. <doi:10.1080/15563650.2016.1271126 >.
- Cheng, Dao-Hai, Hua Lu, Tao-Tao Liu, Xiao-Qin Zou, et Hui-Mei Pang. "identification of Risk Factors in High-Dose Methotrexate-Induced Acute Kidney Injury in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia." *Chemotherapy*. Vol. 63. No. 2. 2018. P. 100–106. <doi:10.1159/000486823>.
- Chiusolo, Patrizia, Sabrina Giammarco, Silvia Bellesi, Elisabetta Metafuni, Nicola Piccirillo, Daniela De Ritis, Sara Marietti, Sora Federica, Luca Laurenti, Luana Fianchi, Stefan Hohaus, Leone Giuseppe, et Simona Sica. "The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Vol. 69. No. 3. 2012. P. 691–696. . <doi:10.1007/s00280-011-1751-4 >.
- CHU de Poitiers. "PATHOLOGIES ET PRISE EN CHARGE." *ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE*. n.d. <<https://www.chu-poitiers.fr/specialites/anatomie-cytologie-pathologiques/#:~:text=L'anatomie%20pathologique%20est%20l,maladies%20et%20notamment%20des%20cancers.>>.
- Chu, Edward, et Devita Vincent T. "Physician's cancer chemotherapy drug manual." Ed. Nancy Anastasi Duffy. Jones & Bartlett Learning, 2014. P. 294-299. 25 Mars 2021.
- Cohen, Ian J. "Defining the appropriate dosage of folinic acid after high-dose methotrexate for childhood acute lymphatic leukemia that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system." *Journal of pediatric hematology/oncology* . Vol. 26. No. 3. 2004. P. 156-163. <doi:10.1097/00043426-200403000-00004>.
- Cronstein, Bruce N, et Bertino Joseph R. «Methotrexate.» Basel: Springer, 2000. P. 10, 88-89.
- Cronstein, Bruce N, et Tian Henghe. "Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis." Vol. 65. No. 3. 2007. P. 169-170. 24 Mars 2021.
- Cronstein, Bruce, et György Haskó. "Regulation of Inflammation by Adenosine." *Frontiers in Immunology*. Vol. 4. Ed. Filep G Janos. 08 Avril 2013. P. 1. 23 Mars 2021. <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00085>>.
- Dark, Graham G. "Oncology at a glance." West sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. P. 15.

BIBLIOGRAPHIE

- Dasgupta, Amitava. "Handbook of drug monitoring methods therapeutics and drugs of abuse." New Jersey: Humana press, 2008. P. 1.
- Dinarello, Charles A. "Proinflammatory Cytokines." Vol. 118. No. 2. Aout 2000. P. 503. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921551814X>>.
- DrugBank. 24 Février 2021. <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>>.
- . n.d. 28 Février 2021. <https://go.drugbank.com/structures/search/small_molecule_drugs/structure?database_id=DB00563&search_type=similarity#results>.
- Drugs. *Methotrexate*. 28 Septembre 2020. 25 Mars 2021. <<https://www.drugs.com/monograph/methotrexate.html#cautions>>.
- Encyclopédie Larousse en ligne - cancer*. s.d. 26 01 2021. <<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cancer/11745>>.
- Farber, Sidney. "Chemotherapy in the Treatment of Leukemia and Wilms' Tumor." *JAMA*. Vol. 198. No. 8. 1966. P. 827, 828. <[doi:10.1001/jama.1966.03110210076025](https://doi.org/10.1001/jama.1966.03110210076025)>.
- Ferster, Gary. "Verywell." 09 Aout 2019. *verywellhealth*. 31 Janvier 2021. <<https://www.verywellhealth.com/know-your-breast-tumor-size-4114640>>.
- Fisher, Bernard, Costantino Joseph, Redmond Carol, Poisson Roger, Bowman David, Couture Jean, Dimitrov Nikolay V, Wolmark Norman, Wickerham Lawrence, Fisher Edwin R, Margolese Richard, Robidoux Andre, Shibata Henry, Terz Jose, Paterson, Feldman Merrill I, Farrar William, Evans James, Lickley Lavina H, et Ketner Mary. "A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors." *The New England journal of medicine*. Vol. 320. No. 8. 23 Février 1989. P. 479, 481, 482. <[10.1056/NEJM198902233200802](https://doi.org/10.1056/NEJM198902233200802)>.
- Fornasaro, Stefano, Marta Silvia Dalla, Rabusin Marco, Bonifacio Alois, et Sergio Valter. "Toward SERS-based point-of-care." Vol. 187. 07 Avril 2016. P. 486. <[10.1039/c5fd00173k](https://doi.org/10.1039/c5fd00173k)>.
- Fox Chase Cancer Center. "10 Common Questions About Cancer, Answered." 04 Mars 2019. *Fox Chase Cancer Center*. 25 Janvier 2021. <<https://www.foxchase.org/blog/10-common-questions-about-cancer-answered>>.
- Gallot-Lavallée, Jean. "Recherche de facteurs de risque de toxicité du méthotrexate haute dose chez les patients adultes traités pour une hémopathie lymphoïde." *Sciences pharmaceutiques*. 18 Avril 2019. P. 90. <<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02103420>>.

BIBLIOGRAPHIE

- Garcia, Hugo, Leblond Véronique, Goldwasser François, Bouscary Didier, Raffoux Emmanuel, Boissel Nicolas, Broutin Sophie, et Joly Dominique. "Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose." Vol. 14. No. S1. Elsevier, Avril 2018. P. S108. <www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725518300300>.
- Genestier, L., Paillot, R., Quemeneur, L., Izeradjene, K., et Revillard, J.-P. "Mechanisms of action of methotrexate." *Immunopharmacology*. Vol. 47. No. 2-3. 2000. P. 248-249. <[10.1016/s0162-3109\(00\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00189-2)>.
- Global Cancer Observatory . *Cancer today*. 2020. Numérique. <<https://gco.iarc.fr/today/home>>.
- Global Cancer Observatory. *POPULATION FACT SHEETS*. 2020. Numérique. <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>>.
- Green, J. "Glucarpidase to combat toxic levels of methotrexate in patients." *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Vol. 8. 2012. P. 406. <[10.2147/tcrm.s30135](https://doi.org/10.2147/tcrm.s30135)>.
- Gros, François-Xavier. "Consolidations intensives dans la leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé :une étude rétrospective." *Médecine humaine et pathologie*. 2017. P. 56 . <<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624652/document>>.
- HEINLE, R W, et WELCH A D. "Experiments with pteroylglutamic acid and pteroylglutamic acid deficiency in human leukemia." Vol. 27. No. 4. 1948. P. 539. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18935160/>>.
- Hitchings, G H Jr. "Selective inhibitors of dihydrofolate reductase." *In Vitro Cellular & Developmental Biology*. Vol. 25. No. 4. 1989. P. 303-310. <[10.1007/BF02624591](https://doi.org/10.1007/BF02624591)>.
- Hoekstra, M. , A. E. van Ede, C. J. Haagsma, M. A. F. J. van de Laar, T.W.J. Huizinga, M. W. M. Kruijsen, et R.F.J.M. Laan. "Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 62. No. 5. 2003. P. 423–426. <[doi:10.1136/ard.62.5.423](https://doi.org/10.1136/ard.62.5.423)>.
- Howard, Scott C, McCormick John, Pui Ching-Hon, Buddington Randall K, et Harvey R Donald. "Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate." *the oncologist*. Vol. 21. No. 2. 20 Juin 2016. P. 1472, 1474-1477. <<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2015-0164>>.
- Huennekens, F M. "The methotrexate story: A paradigm for development of cancer chemotherapeutic agents." *Advances in Enzyme Regulation*. Vol. 34. 1994. P. 397-419. <[10.1016/0065-2571\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0065-2571(94)90025-6)>.
- Huguet, F., Leguay, T., Raffoux, E., Thomas, X., Beldjord, K., Delabesse, E., Chevallier P., Buzyn A., Delannoy A., Chalandon Y., Vernant J., Lafage-Pochitaloff M., Chassevent A., Lhéritier V., Macintyre E., Béné M, Ifrah N, et Dombret, H. "Pediatric-Inspired

- Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study." *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 27. No. 6. 2009. P. 913. <10.1200/jco.2008.18.6916 >.
- Huguet, Françoise, Sylvie Chevret, Thibaut Leguay, Xavier Thomas, Nicolas Boissel, Martine Escoffre-Barbe, Patrice Chevallier, Mathilde Hunault-Berger, Norbert Vey, et Caroline Bonmati. "Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *Journal of clinical oncology*." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Vol. 36. No. 24. 2018. P. 2514. <10.1200/JCO.2017.76.8192>.
- IARC. "Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans." Vol. 26. 1980. P. 268. 27 Février 2021. <<https://monographs.iarc.who.int/monographs-available/>>.
- Institut National de Santé Publique. *Maladies Non Transmissibles*. 16 Octobre 2016. Numérique. <<http://www.insp.dz/index.php/thematiques/maladies-non-transmissibles.html>>.
- Institut national du cancer. "Alcool et risque de cancer : état des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique." Ed. Institut national du cancer. Novembre 2007. P. 11. 28 Janvier 2021. <<https://www.e-cancer.fr/content/download/63160/568589/file/RAPALC07.pdf>>.
- International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology. *International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology*. 09 Decembre 2013. <<https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>>.
- Isacoff, W. H., Townsend C. M., Eilber F. R., Forster T., Morton D. L., et Block J. B. "High dose methotrexate therapy of solid tumors: observations relating to clinical toxicity." *Medical and Pediatric Oncology*. Vol. 2. No. 3. 1976. P. 319–325. <10.1002/mpo.2950020313 >.
- Izzedine, H., V. Launay-Vacher, S. Karie, C. Caramella, F. De Person, et G. Deray. "Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature." *Clinical Nephrology*. Vol. 64. No. 4. 2005. P. 315-319. <DOI: 10.5414/cnp64315>.
- Jahnke, K., Korfel, A., Martus, P., Weller, M., Herrlinger, U., Schmittl, A., L. Fischer et Thiel, E. "High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma." *Annals of Oncology*. Vol. 16. No. 3. 2005. P. 446. <10.1093/annonc/mdi075>.
- Jayra, Christian, et Jane Muret. "Mécanismes de l'oncogenèse et principe des traitements anticancéreux : implication pour l'anesthésiste." *Le praticien en anesthésie réanimation*. Vol. 14. no. 6. 2010. p. 352. <<https://doi.org/10.1016/j.pratan.2010.10.016>>.

BIBLIOGRAPHIE

- Kufe, Donald W, Raphael E Pollock, Ralph R Weichselbaum, Robert C Bast, Jr, Ted S Gansler, James F Holland, et Emil Frei, II. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6e. Vol. 1. Hamilton (ON): BC Decker, 2003. Numérique. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13233/>>.
- Lacave, Roger, Christian-jaques Larsen et Jacques Robert. «Cancérologie fondamentale.» Paris: John Libbey Eurotext, 2005. P. 86, 87,105,165, 322, 326.
- Lagarce, L., Zenut, M., et Lainé-Cessac, P. "Pharmacologie du méthotrexate." Vol. 44. No. 3. Février 2015. P. 204, 205.
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0368231514003445#>>.
- Lamraoui Bersali, Fatima. "Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques Bcr-Abl négativess de l'adulte: application et evaluation du protocole GRAALL." *Thèse de doctorat en sciences médicales*. Blida, 17 Février 2019. P. 165.
<http://193.194.83.98/jspui/bitstream/1635/14926/1/LAMRAOUI%20BERSALI_%20FATIMA.pdf>.
- Lateef, Omar, Najia Shakoor, et Robert A. Balk. "Methotrexate pulmonary." *Expert Opinion on Drug Safety*. Vol. 4. No. 4. 12 Juillet 2005. P. 725. <10.1517/14740338.4.4.723>.
- Le Dictionnaire Vidal*. 94e. Paris: Vidal, 2018. P. 1777-1779.
- Le Guellec, C., Blasco, H., Benz, I, et Hullin, A. "Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate au décours de son administration à haute-dose." *Thérapie*. Vol. 65. No. 3. 2010. P. 163–169. <10.2515/therapie/2010016>.
- LI, MIN CHIU, ROY HERTZ, et DONALD B SPENCER. "Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma." *Experimental Biology and Medicine*. Vol. 93. No. 2. 1956. P. 361, 365. <10.3181/00379727-93-22757>.
- Lou, U., Kwok, J., Nguyen, T. A., Zhou, A., et Luk, S. O. "Effect of Levetiracetam on Time to High-Dose Methotrexate Clearance in Patients With Hematologic Malignancies." *The Journal of Clinical Pharmacology*. Vol. 0. No. 0. 2019. P. 4.
<10.1002/jcph.1544>.
- Maksimovic, V., Pavlovic-Popovic Z., Vukmirovic S., Cvejic J., Mooranian A., Al-Salami H., Mikov M., et Golocorbin-Kon S. "Molecular Biology Reports." *Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate*. Vol. 47. No. 6. 2020. P. 4707. <doi:10.1007/s11033-020-05481-9>.
- Malaviya, Anand N., Amit Sharma, Divya Agarwal, Sanjiv Kapoor, Shriram Garg, et Sujata Sawhney. "Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms." *International Journal of Rheumatic Diseases*. Vol. 13. No. 4. 2010. P. 289.
<10.1111/j.1756-185x.2010>.

BIBLIOGRAPHIE

- Maynadié, M., et Troussard, X. "Épidémiologie des leucémies aiguës." *Revue Francophone Des Laboratoires*. Vol. 2015. No. 471. 2015. P. 32. <[10.1016/s1773-035x\(15\)30071-x](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(15)30071-x)>.
- Mohan, Harsh. "Textbook of pathology." New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010. P. 136-138, 204-206, 219, 222, 229-231, 234.
- Morère, Jean-François, Françoise Mornex, et Denis Soulières. *Thérapeutique du cancer*. 2e édition. Paris: Springer-Verlag France, 2011. p. 91.
- National Cancer Institute. *Understanding cancer*. 9 Février 2015. Numérique. <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer?fbclid=IwAR1h8iB-lgtNp0G5NentZdxPQHnWnN8gXIYPEZgBQ7Y3uKkSYEUgAHoTBHA>>.
- National Center for Biotechnology information. *PubChem Annotation Record for METHOTREXATE, Source: Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*. n.d. 27 Février 2021. <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3123#section=Human-Health-Effects>>.
- Nesbit, Mark, Krivit William, Heyn Ruth, et Sharp Harvey. "Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary and skeletal systems." *Cancer*. Vol. 37. No. 2. Février 1976. P. 1048-1051. 26 Mars 2021. <[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(197602\)37:2+%3C1048::AID-CNCR2820370811%3E3.0.CO;2-V](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(197602)37:2+%3C1048::AID-CNCR2820370811%3E3.0.CO;2-V)>.
- Occupational Safety and Health Administration. *UNITED STATES DEPARTEMENT OF LABOR*. 19 Décembre 2018. 27 Février 2021. <<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?RecNo=874>>.
- O'Marcaigh, Aengus S, et Becher Donna L. "Methotrexate." *Journal of pediatric oncology nursing*. Vol. 10. No. 4. Octobre 1993. 160. 31 Mars 2021. <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/104345429301000407>>.
- Ongaro, Alessia, De Mattei Monica, Giovanni Della Porta Matteo, Rigolin GianMatteo, Ambrosio Cristina, Di Raimondo Francesco, Pellati Agnese, Masieri Frederica Francesca, Caruso Angelo, Catozzi Linda, et Gemmati Donato. "Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival." *Haematologica*. Vol. 94. No. 10. 2009. P. 1393. <<https://www.haematologica.org/article/view/5375>>.
- Organisation Mondiale De La Santé. *Cancer*. 12 Septembre 2018. Numérique. <<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>.
- Paci, Angelo, Veal Gareth, Bardin Christophe, Levêque Dominique, Widmer Nicolas, Beijnen Jos, Astier Alain, et Chatelut Etienne. "Review of therapeutic drug monitoring of

- anticancer." *European Journal of Cancer*. Vol. 50. No. 12. 30 Mai 2014. P. 3. <10.1016/j.ejca.2014.04.014>.
- Peer, Rafia F., et Shabir Nadeem. "Iatrogenesis: A review on nature, extent, and distribution of healthcare hazards." *Journal of family medicine and primary care*. Vol. 7. No. 2. Avril 2018. P. 309-314. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060929/>>.
- Poirot, Clémence. "L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien." Université de Lorraine: Thèse de doctorat en pharmacie, 2014. p. 25, 27, 28. <<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733561/document>>.
- Ramsey, Laura B, Balis Frank M, O'Brien Maureen M, Schmiegelow Kjeld, Pauley Jennifer L, Bleyer Archie, Widemann Brigitte C, Askenazi David, Bergeron Sharon, Shirali Anushree, Schwartz Stefan, Vinks Alexander A, et Heldrup Jesper. "Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance." *The oncologist*. Vol. 23. No. 1. 27 Octobre 2017. P. 53. 29 Mars 2021. <<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2017-0243>>.
- Relling, M. V., Fairclough, D., Ayers, D., Crom, W. R., Rodman, J. H., Pui, C. H., et Evans, W. E. "Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity." *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 12. No. 8. 1994. P. 1667–1672. <10.1200/jco.1994.12.8.1667 >.
- Reutenauer, S., Chauveau, D., et Récher, C. "Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention." *Réanimation*. Vol. 18 . No. 7. 2009. P. 654–658. <10.1016/j.reaurg.2009.06.018 >.
- Ricciotti, Emanuela, et FitzGerald Garret A. "Prostaglandins and Inflammation." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol. 31. No. 5. Mai 2011. P. 5. 24 Mars 2021. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081099/#S4title>>.
- Rouëssé, Jacque et François Turpin. "Oncologie." Masson, 1994. P. 19-21, 27, 28, 58, 78-80, 90-93. document.
- Royal Society of Chemistry. n.d. 28 Février 2021. <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.112728.html?rid=5b5d388b-5afb-4024-803b-99539fa66a77>>.
- Saland, Jeffrey, Patrick J. Leavey, Robert O. Bash, Eleonora Hansch, Gerald S. Arbus, et Raymond Quigley. "Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis." *Pediatric Nephrology*. Vol. 17. No. 10. 2002. P. 825–829. <doi:10.1007/s00467-002-0946-7>.
- Saleem, Mohamed, Dimeski Goce, Kirkpatrick Carl M, Taylor Paul J, et Martin Jennifer H. "Target concentration intervention in oncology: Where are we at ?" *Ther Drug Monit*.

BIBLIOGRAPHIE

- Vol. 34. No. 3. Lippincott Williams &Wilkins, 2012. P. 258.
<10.1097/FTD.0b013e3182557342>.
- Samireh, Said, Jeffes Edward W.B, et Weinstein Gerald D. "Methotrexate." *Clinics in dermatology*. Vol. 15. No. 5. Elsevier, Octobre 1997. P. 791.
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X9700014X>>.
- Stamp, Lisa K, Hazlett Jody, Roberts Rebecca L, Frampton Chritopher, Highton John, et Hessian Paul A. "Adenosine receptor expression in rheumatoid synovium: a basis for methotrexate action." *Arthritis Research & therapy*. Vol. 14. No. 3. 08 Juin 2012. P. 1. 23 mars 2021. <<http://arthritis-research.com/content/14/3/R138>>.
- Stark, A., Jackson, G., Carey, P., Arfeen, S., et Proctor, S. "Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Vol. 24. No. 4. 1989. P. 243. <10.1007/bf00257626>.
- Steele, WH, Lawrence JR, Stuart JF, et McNeill CA. "The protein binding of methotrexate by the serum of normal subjects." *European Journal of Clinical Pharmacology*. Vol. 15. No. 5. 1979. P. 363-366. <doi:10.1007/bf00558441 >.
- Stengel, Bénédicte, Cécile Couchoud, Catherine Helmer, Carole Loos-Ayav, et Michèle Kessler. "Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France." *La Presse Médicale*. Vol. 36. No. 12. 2007. P. 1811–1821. <doi:10.1016/j.lpm.2007.04.039 >.
- Suthandiram, Sujatha, Gan Gin-Gin, Zain Shamsul Mohd, Bee Ping-Chong, Lian Lay-Hoong, Chang Kian-Meng, Ong Tee-Chuan, et Zahurin Mohamed. "Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies." Vol. 15. No. 11. 10 Octobre 2014. P. 1483. <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.14.97?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org#T1>.
- The National Cancer Institute. "What Is Cancer?" 09 02 2015. *National Cancer Institute*. 25 01 2021. <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>.
- Thériaque. *Fiche d'Information Thérapeutique* . 06 Mars 2020.
<<https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>>.
- Toubert, A., Turhan A., Guerci-Bresler A., Dulphy N., et Réa D. "Lymphocytes NK : un rôle majeur dans le contrôle immunologique de la leucémie myéloïde chronique." *Médecine/sciences*. Vol. 34. No. 6-7 . 2018. P. 540-546.
<10.1051/medsci/20183406013>.
- Tubiana-Mathieu N., S. Monjanel-Mouterde, C. Lejeune, B. Payet, J. Catalin, Y. Carcassonne, et J. Cano. "Pharmacokinetics of folinic acid and 5-methyltetrahydrofolic metabolite after repeated oral administration of calcium folinate following methotrexate treatment." *European journal of cancer*. Vol. 30A. No. 9. 1994. P. 1281-1284. <Doi: 10.1016/0959-8049(94)90173-2>.

BIBLIOGRAPHIE

- United States Environmental Protection Agency (EPA). *Methotrexate*. n.d. 27 Février 2021. <<https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID4020822#properties>>.
- Vaishnavi, K., Bansal, D., Trehan, A., Jain, R., et Attri, S. V. "Improving the safety of high-dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin." *Pediatric Blood & Cancer*. Vol. 65. No. 12. 2018. P. 3. <10.1002/pbc.27241 >.
- Vetagro Sup. *Vetagro sup*. n.d. 21 Mars 2021. <www2.vetagro-sup.fr>.
- Vidal. 2013. <<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trastuzumab-18886.html>>.
- . "IMETH R solution injectable en seringue préremplie." *Dictionnaire vidal*. 2017. P. 1293. <<http://vidalfrance.com>>.
- Vuillet-A-Ciles, Hadrien, Lagarde, A., et Buxeraud, J. "La chimiothérapie cytotoxique." *Actualités pharmaceutiques*. Vol. 53. No. 540. 2014. P. 16. <<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.09.005>>.
- Wang, Yujia, Li Wei, Yi Guan, Qian Wang, Qionghong Xie, et Chuanming Hao. "Diabetes is a risk factor for high-dose methotrexate-associated AKI in lymphoma patients." *Renal failure*. Vol. 42. No. 1. 2020. P. 1111-1117. <doi:10.1080/0886022X.2020.1838926>.
- Weidmann, Anja, Foulkes Amy C, Kirkham N, et Reynolds N J. "Methotrexate toxicity during treatment of chronic plaque psoriasis : a case report and review of the literature." Vol. 4. No. 2. 19 Juin 2014. P. 148. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4257944/#Sec2title>>.
- Wiczer, Tracy, Emily Dotson, Amy Tuten, Gary Phillips, et Kami Maddocks. "Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity." *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. Vol. 22. No. 3. 2015. P. 430–436. . <doi:10.1177/1078155215594417>.
- Widemann, Brigitte C, et Peter C Adamson. "Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity." *The oncologist* . Vol. 11. No. 6. 2006. P. 694-703. <doi:10.1634/theoncologist.11-6-694>.
- Wikimedia Commons. "Gleasonscore." 28 10 2019. *Wikimedia Commons*. 01 02 2021. <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gleasonscore.jpg>>.
- World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>.
- Yoon, Wan-Soo, Jae-Sung Park, Young-il Kim, Dong-Sup Chung, Sin-Soo Jeun, Yong-Kil Hong, et Seung Ho Yang. "High-dose methotrexate monotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: 15-year multicenter experience." *Asia-*

BIBLIOGRAPHIE

Pacific Journal of Clinical Oncology. Vol. 17. 25 Septembre 2020. P. 1-7.
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajco.13427>>.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire destiné aux patients

Questionnaire destiné aux patients

I. Données sur le patient :

1. Age :
2. Sexe :
 - Féminin
 - Masculin
3. Situation professionnelle :
 - Employé
 - Etudiant
 - Sans emploi
4. Niveau d'instruction :
 - Enseignement primaire
 - Enseignement moyen
 - Enseignement secondaire
 - Enseignement supérieur
5. Pour quel type de cancer êtes-vous traité ?
 - Leucémie aiguë lymphoblastique.
 - Lymphomes malins non hodgkiniens.
6. Avez-vous des antécédents médicaux ?
 - Hypertension
 - Hypercholestérolémie
 - Diabète
 - Ulcère digestif évolutif
 - Autre :

II. Données sur le méthotrexate :

1. Depuis combien de temps êtes-vous sous méthotrexate ?
2. Avez-vous eu des renseignements sur ce médicament avant votre première cure ?

- Oui
- Non
- Si oui veuillez indiquer la source :
 - Médecin
 - Infirmier
 - Aide-soignant
 - Internet
 - Livres
 - Autres :
- 1. Sous quelle forme avez-vous reçu ces renseignements ?
 - Verbalement
 - Prospectus
 - Livret
- 2. Avez-vous subi quelconque effet indésirable ?
 - Oui
 - Non
- 3. Quels sont ces effets secondaires ?
 - Douleurs
 - Troubles digestifs
 - Fatigue
 - Urticaire
 - Aphte
 - Autres :
- 4. En plus de votre traitement prenez-vous d'autres médicaments ?
 - Oui
 - Non
 - Si oui veuillez préciser lesquels :
- 5. A quelle fréquence on vous prescrit un bilan sanguin ?
 - Chaque jour à chaque semaine
 - Chaque semaine à chaque deux semaines
 - Chaque deux semaines à chaque mois
 - Autre :
- 6. Que recommandez-vous comme amélioration à votre prise en charge ?
 - Un suivi plus régulier
 - Plus de renseignements sur le traitement
 - Autre :

Annexe 2 : Questionnaire destiné aux médecins

Questionnaire destiné aux médecins

Merci infiniment de bien vouloir consacrer quelques minutes à répondre à ce questionnaire.

I. Données Socio-professionnelles :

1. Sexe : Masculin Féminin
2. Age :
3. Grade :
4. Fonction :
5. Quelle est la durée de votre exercice au centre de lutte anticancer ?

II. Données sur le méthotrexate :

1. Quelle(s) forme(s) pharmaceutique du méthotrexate est / sont utilisé(s) ?
 - Per os
 - Injectable
2. Quel(s) dosage(s) du méthotrexate est / sont utilisé(s) ?
3. Depuis combien de temps prescrivez-vous le méthotrexate ?
 - 0-2 ans
 - 2-10 ans
 - > 10 ans
4. Selon vous le méthotrexate présente :
 - Une bonne balance risque / bénéfice
 - Plus de risque que de bénéfice
 - Plus de bénéfice que de risque
5. Quel(s) médicament(s) est / sont à éviter avec une chimiothérapie au méthotrexate ?
 - Le triméthoprime
 - La phénylbutazone
 - La venlafaxine
 - L'acide acétylsalicylique à doses antalgiques ou antipyrétique
 - Probénécide
 - Aucun des médicaments mentionnés
 - Autre :
6. Devant quel cas vous ne prescrivez pas le méthotrexate ?
 - Insuffisance rénale sévère
 - Insuffisance cardiaque

- Atteinte hépatique sévère
- Insuffisance respiratoire chronique
- Grossesse et allaitement

7. Quels sont les antécédents pathologiques rencontrés chez vos patients ?

- Hypertension
- Hypercholestérolémie
- Diabète
- Ulcère digestif évolutif
- Affection pulmonaire
- Autre :

8. Le suivi thérapeutique pharmacologique ou le monitoring du méthotrexate est-il pratiqué dans votre unité ? (Dosage sanguin du méthotrexate)

- Oui
- Non, pour quelle raison n'est-il pas pratiqué ?

9. Selon vous, quelle mesure est prioritaire pour une amélioration des prises en charge des patients traités par le méthotrexate ?

- La mise en place de suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate (Dosage sanguin du méthotrexate)
- Une augmentation des ressources humaines consacrées à la lutte anticancer
- Une augmentation des ressources matérielles consacrées à la lutte anticancer
- L'instauration d'unité spécialisée dans la pharmacovigilance au sein de l'hôpital
- Autre :

10. A quelle fréquence participez-vous aux séminaires dédiés aux chimiothérapies ?

- Très souvent
- Souvent
- Peu souvent

III. Données sur la toxicité du méthotrexate et risque sur la santé :

1. Quelles mesures entreprenez-vous avant d'entamer un traitement au méthotrexate ?

- Numération de la formule sanguine
- Dosage des enzymes hépatique
- Évaluation de la fonction rénale
- Radiographie du thorax
- Autre :

2. Concernant les patients fumeurs ou pneumopathes, quels examens de la fonction respiratoire sont effectués avant la mise sous traitement ?

- Aucun
- La spirométrie
- La pléthysmographie
- La capacité de diffusion pulmonaire
- La gazométrie artérielle
- Autre :

3. Quelles mesures entreprenez-vous devant des patients âgés ?

- Emploi de dose relativement faible
- Surveillance de la fonction rénale
- Surveillance de la fonction hépatique
- Numération de la formule sanguine

4. L'acide folinique est-il administré quelques heures après l'administration du méthotrexate ?

- Oui
- Non

5. Les patients sont-ils informés sur les effets secondaires et l'éventuelle toxicité du méthotrexate ?

- Oui
- Non

6. Quels sont les effets secondaires rencontrés chez vos patients ?

- Troubles digestifs
- Fatigue
- Stomatite ulcéreuse
- Leucopénie
- Urticaire
- Frissons et fièvre
- Étourdissement
- Autre :

7. Sur 100 patients combien de cas souffrant d'effets secondaires liés au méthotrexate avez-vous rencontré ?

8. Les patients sont-ils informés sur les contre-indications du méthotrexate ?

- Oui
- Non

9. Quels sont les cas de toxicité au méthotrexate que vous avez rencontré ?

- Toxicité hématologique
- Rénale
- Hépatique
- Pulmonaire
- Neurologique
- Digestive
- Autre :

10. Sur 100 patients combien de cas ont souffert de toxicité liée au méthotrexate avez-vous rencontré ?

11. Quelle mesure entreprendre en cas d'apparition signes de toxicité ?

- Arrêt du traitement
- Administration de folinate de calcium
- Hyperhydratation alcaline
- Contrôle du PH urinaire
- Hémodialyse à haut débit
- Hémo perfusion
- Autre :

Résumé

Introduction et objectifs : Le méthotrexate est un médicament cytotoxique, de la classe pharmacologique des antimétabolites, largement utilisé dans le traitement de certaines hémopathies malignes, cependant son utilisation est accompagnée d'effets indésirables et toxiques pouvant être graves. Le but de ce mémoire est d'évaluer les risques liés à l'utilisation du méthotrexate, ainsi que de déterminer si des mesures préventives visant à amoindrir certains risques pouvaient être établit.

Matériels et méthodes : Une étude descriptive rétrospective, réalisée au service d'hématologie du centre anticancer de Blida et ce du 28 Mars au 25 Avril 2021. Il s'agit d'une enquête par questionnaires dédiés aux patients et aux médecins, ainsi qu'une étude de dossiers médicaux au vu de la non disponibilité du méthotrexate à haute dose depuis Janvier 2021.

Résultats : Les effets indésirables les plus récurrents sont des stomatites, des troubles digestifs, et des infections. Les toxicités sont surtout hématologiques, hépatiques, rénales et neurologiques. La prise en charge des risques est établie au sein du service à l'exception du suivi thérapeutique pharmacologique.

Conclusion : afin d'améliorer la prise en charge médicale des patients cancéreux traités par le méthotrexate nous devons d'abord garantir sa disponibilité à haute dose, mettre en place son suivi thérapeutique pharmacologique, instaurer un système de pharmacovigilance, établir l'éducation thérapeutique des patients, ainsi que de renforcer la sensibilisation des médecins sur la bonne utilisation du méthotrexate.

Mots clés : Méthotrexate - toxicités - effets secondaires - hémopathies malignes - prise en charge médicale.

ملخص

مقدمة وأهداف: الميثوتريكسات دواء سام للخلايا، من الفئة الدوائية مضادات الأيض، ويستخدم على نطاق واسع في علاج بعض الأورام الدموية الخبيثة. ومع ذلك، فإن استخدامه مرفوق بتأثيرات جانبية وتأثيرات سامة يمكن أن تكون حرجة. الغرض من هذه الأطروحة هو تقييم المخاطر المرتبطة باستخدام الميثوتريكسات، كما تهدف لتحديد ما إذا أمكن اتخاذ تدابير وقائية للحد من بعض المخاطر

المعدات والطرق: دراسة وصفية بأثر رجعي، أجريت في قسم أمراض الدم بمركز محاربة السرطان بالبيدة خلال الفترة الممتدة من 28 مارس إلى 25 أبريل 2021. معتمدة في ذلك على استبيانات مخصصة للمرضى ولللأطباء، بالإضافة إلى دراسة السجلات الطبية نظراً لعدم توفر جرعات عالية من الميثوتريكسات منذ يناير 2021

النتائج: الآثار الجانبية الغالبة هي التهاب الفم، واضطرابات الجهاز الهضمي، والالتهابات. بالنسبة للآثار السامة كانت بشكل أساسي تصيب الدم، الكبد، الكلى، والأعصاب. باستثناء المراقبة الدوائية العلاجية يتم معاينة ومعالجة المخاطر على مستوى القسم

الخلاصة: من أجل تحسين الرعاية الطبية لمرضى السرطان المعالجين بالميثوتريكسات يجب أولاً ضمان توفره بجرعات عالية، وإنشاء المراقبة الدوائية العلاجية، وإنشاء نظام اليقظة الدوائية، تنظيم التعليم العلاجي للمرضى. تعزيز التوعية حول الاستخدام السليم للميثوتريكسات بالنسبة للأطباء

الكلمات المفتاحية: الميثوتريكسات - الآثار السامة - الآثار الجانبية - الأورام الخبيثة الدموية- العلاج الطبي

Abstract

Introduction and Objectives: Methotrexate, a cytotoxic drug that belongs to the pharmacological class of antimetabolites, is widely used in the treatment of certain hematologic malignancies. However, its use is accompanied by adverse and toxic effects that can be life-threatening. The objective of this thesis is to evaluate the risks associated with the use of methotrexate and to determine whether preventive measures aimed at reducing certain risks could be established.

Materials and Method: A retrospective descriptive study was carried out in the hematology department of the Blida anticancer center from March 28 to April 25, 2021. The study consisted of surveys dedicated to patients and physicians as well as the analysis of medical records due to the non-availability of high dose methotrexate since January 2021.

Results: The most recurrent adverse events were stomatitis, digestive disorders, and infections. Toxicities are primarily hematologic, hepatic, renal, and neurologic. The management of risks, except for therapeutic drug monitoring, is established within the hematology department.

Conclusion: In order to improve the medical care of cancer patients treated with methotrexate, we must first guarantee availability in high dosage, set up therapeutic drug monitoring, establish a pharmacovigilance system, use therapeutic patient education, and reinforce physicians' knowledge regarding proper use.

Key words: Methotrexate - toxicities - side effects - hematologic malignancies - medical care.

Seghier Zahia
zahia.seghier@gmail.com

Benchabane Meryam
m.benchabane@hotmail.com

Résumé

Introduction et objectifs : Le méthotrexate est un médicament cytotoxique, de la classe pharmacologique des antimétabolites, largement utilisé dans le traitement de certaines hémopathies malignes, cependant son utilisation est accompagnée d'effets indésirables et toxiques pouvant être graves. Le but de ce mémoire est d'évaluer les risques liés à l'utilisation du méthotrexate, ainsi que de déterminer si des mesures préventives visant à amoindrir certains risques pouvaient être établit.

Matériels et méthodes : Une étude descriptive rétrospective, réalisée au service d'hématologie du centre anticancer de Blida et ce du 28 Mars au 25 Avril 2021. Il s'agit d'une enquête par questionnaires dédiés aux patients et aux médecins, ainsi qu'une étude de dossiers médicaux au vu de la non disponibilité du méthotrexate à haute dose depuis Janvier 2021.

Résultats : Les effets indésirables les plus récurrents sont des stomatites, des troubles digestifs, et des infections. Les toxicités sont surtout hématologiques, hépatiques, rénales et neurologiques. La prise en charge des risques est établie au sein du service à l'exception du suivi thérapeutique pharmacologique.

Conclusion : afin d'améliorer la prise en charge médicale des patients cancéreux traités par le méthotrexate nous devons d'abord garantir sa disponibilité à haute dose, mettre en place son suivi thérapeutique pharmacologique, instaurer un système de pharmacovigilance, établir l'éducation thérapeutique des patients, ainsi que de renforcer la sensibilisation des médecins sur la bonne utilisation du méthotrexate.

Mots clés : Méthotrexate - toxicités - effets secondaires - hémopathies malignes - prise en charge médicale.