INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

NOVEMBRE 2026

GUIDES ET NORMES

Usage sécuritaire du méthotrexate dans un contexte non oncologique

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

Québec

Usage sécuritaire du méthotrexate dans un contexte non oncologique

Rédaction
Stéphanie Hallée

Collaboration
Mélanie Turgeon

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Direction
Catherine Truchon
Ann Lévesque

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale
Stéphanie Hallée, Ph. D.

Collaboratrice interne
Mélanie Turgeon, B. Pharm, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique
Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice adjointe
Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice
Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Soutien administratif
Sonia Morisset

Bureau – Méthodes, données et éthique

Unité – Science de l'information

Repérage de l'information scientifique
Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.

Soutien documentaire
Bin Chen, techn. docum.

Unité - Science de l'implantation

Professionnelle scientifique
Adriana Freitas, Ph. D.

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2026
ISBN 978-2-555-05020-4 (PDF)

Tous droits réservés
© Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2026

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (2026). Usage sécuritaire du méthotrexate dans un contexte non oncologique. Québec, Qc : INESSS. 49 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité consultatif sont :

Marie-Claude Bellegarde, B. Sc., infirmière clinicienne, Coop de santé Robert-Cliche, Santé Québec Chaudière-Appalaches

Karie-Anne Blais, B. Sc., infirmière clinicienne, Clinique de rhumatologie de Lévis

Gilles Boire, M.D., M. Sc, FRCP(c), rhumatologue, Santé Québec Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Amélie Cadieux, Pharm. D., pharmacienne, Coop Santé Basse-Lièvre, Santé Québec Outaouais

Audrée Elliott, B. Pharm., M. Sc, DABAT, pharmacienne, Centre antipoison du Québec, Santé Québec Capitale-Nationale – Universitaire

Renée Gagnon, M.D., médecin de famille, Matane, Santé Québec Bas-Saint-Laurent

Myriam Gosselin, M.D., médecin de famille, Santé Québec Gaspésie

Marie-Paule Morin, M.D., FRCPC, Ph. D.(c), rhumatologue pédiatrique, Santé Québec – Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Maxime Sawicki, Pharm. D., M. Sc, pharmacien communautaire, Montréal

Maude St-Onge, M.D., Ph. D., FRCPC, intensiviste et urgentologue, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval, directrice médicale du Centre antipoison du Québec

Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport, les lectrices et lecteur externes sont :

Anne-Laure Chetaille Nézondet, M.D. rhumatologue pédiatrique, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Jonathan Lefebvre, M.D., CCMF, médecin de famille, CLSC - GMF-U du Marigot, Santé Québec Laval

Alexandra Talbot, Pharm. D., pharmacienne, Groupe Lavoie Pharmacie

Hélène Veillette, M.D., FRCPC, dermatologue, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Patients, usagers, proches aidants et citoyens

Pour ce rapport, les patients, usagers, proches aidants et citoyens consultés sont :

Sandra Aubé

Josée Morin

Corinne Veilleux Jackson

Futurs utilisateurs et futures utilisatrices

Pour ce rapport, les futurs utilisateurs et les futures utilisatrices sont :

Mélissa Benoit, B.Sc., infirmière clinicienne, assistante du supérieur immédiat, Santé Québec Montérégie-Centre, CLSC Richelieu - Soutien à domicile

Cindy Bossé, Pharm. D., pharmacienne, Pharmacie Cindy Bossé et Jordan Gouin-Daigle, Disraeli

Natalie Cormier, M.D., médecin de famille, GMF-U les Eskers d'Amos, Santé Québec Abitibi-Témiscamingue

Oana-Cristina Popescu, B. Pharm., pharmacienne, Pharmaprix, Montréal

Ilhem Senouci, QeP, pharmacienne, Pharmacie communautaire, Montréal

Diane Sheehy, M.D., médecin de famille, GMF-U des Deux-Rives à Sherbrooke, Santé Québec Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Fabrice Simonet, B. Pharm., pharmacien, pharmacie Vermette et Huynh, Québec

Rébecca Thibeault, M. Sc., IPSPL, Santé Québec Mauricie-et-Centre-du-Québec – Universitaire

Marie-Hélène Turcotte, B. Pharm., pharmacienne communautaire, Trois-Rivières

Arlind Zaimi, Pharm. D., pharmacien, Clinique médicale 3000, Montréal

Autres contributions

L'Institut tient à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

Michel Caron, B. Pharm., pharmacien, conseiller-analyste, Direction qualité de l'exercice et des relations partenaires, Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

Carol-Anne Langlois, M. Sc., infirmière, conseillère à la qualité de la pratique, Direction, Développement et soutien professionnel, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

Isabelle Tardif, M.D., CCMF, FCMF, directrice générale adjointe et secrétaire, Collège des médecins du Québec (CMQ)

L'Institut tient également à remercier les personnes suivantes de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'INESSS de leur contribution à l'élaboration de l'outil et du présent rapport :

Mélanie Caron, directrice

Valérie Côté, coordonnatrice scientifique – pharmacienne

Thérèse Mekhaiel, coordonnatrice scientifique – pharmacienne

Marie-Ève Pelchat, professionnelle scientifique – pharmacienne

Amélie Pilotte, professionnelle scientifique – pharmacienne

Déclaration d’intérêts

Les auteures de ce rapport déclarent n’avoir aucun conflit d’intérêts. Aucun financement externe n’a été obtenu pour la réalisation de ces travaux. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d’intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Gilles Boire, honoraires versés à titre de conférencier sur le thème de l’arthrite rhumatoïde par la compagnie Biocon Pharma. Rédaction d'articles scientifique non rémunérée sur la polyarthrite rhumatoïde.

Myriam Gosselin, membre du comité de révision scientifique au *Médecin du Québec*.

Maxime Sawicki, administrateur, non rémunéré, à l'Association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec.

Maude St-Onge, honoraires versés à titre de directrice médicale du Centre antipoison du Québec. Honoraires versés à titre de conférencière à divers congrès sur le sujet. Présidente élue de l'Association canadienne des centres antipoison et de toxicologie clinique.

Responsabilité

L’Institut assume l’entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

L’utilisation de l’IA générative dans ce rapport a été faite conformément aux Balises sur l'utilisation responsable de l'IA de l'INESSS. Les contenus, analyses et conclusions demeurent sous la responsabilité de l’INESSS et reposent sur l’expertise scientifique et le jugement professionnel des équipes.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY IV
SIGLES ET ACRONYMES VII
INTRODUCTION 1
1 CADRE D'ÉVALUATION ET MÉTHODOLOGIE 3
1.1 Cadre d'évaluation 3
1.2 Méthodologie sommaire 4
1.2.1 Questions d'évaluation 4
1.2.2 Mobilisation des savoirs 4
1.3 Description des documents retenus 5
2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS 6
2.1 Généralités 6
2.2 Prévention des intoxications involontaires 7
2.3 Situations nécessitant un arrêt de traitement ou une attention particulière 9
2.3.1 Situations nécessitant une interruption du traitement 9
2.3.2 Situations nécessitant une attention particulière 14
2.3.3 Vaccination 20
2.4 Surveillance de la toxicité 22
2.4.1 Manifestations ou conditions cliniques à surveiller 22
2.4.2 Examens de laboratoire à réaliser 25
2.5 Suspicion de toxicité 31
2.6 Éducation thérapeutique 32
2.7 Considérations environnementales 35
FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX 37
CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX 39
MISE À JOUR 41
RÉFÉRENCES 42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Cadre d'évaluation du projet – modèle PIPOH 3
Tableau 2 Résultats de laboratoire nécessitant une attention particulière 28

RÉSUMÉ

Introduction

Le méthotrexate est un médicament prescrit à faible dose pour traiter plusieurs maladies inflammatoires, p. ex. des formes sévères d'arthrite, de psoriasis, d'eczéma, mais également dans certains cas de lupus, de maladie de Crohn ou encore d'arthrite idiopathique juvénile. Le méthotrexate est généralement bien toléré et peut être utilisé à long terme de façon sécuritaire lorsqu'il est administré adéquatement. Par contre, son usage peut comporter un risque de toxicité, rare, mais potentiellement grave.

À la suite d'un décès par intoxication involontaire au méthotrexate, le coroner a recommandé que l'INESSS élabore des recommandations ainsi qu'un outil destiné aux professionnels de la santé afin de favoriser l'usage sécuritaire du méthotrexate dans un contexte non oncologique[1].

Méthodologie

- Les questions d'évaluation ont été formulées de manière à couvrir la dimension clinique tout en considérant aussi les dimensions populationnelle, organisationnelle, socioculturelle et environnementale telles que présentées dans l'Énoncé de principes et fondements éthiques de l'INESSS.
- Une revue rapide de la littérature scientifique publiée entre 2021 et 2026 a été réalisée afin de repérer des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques sur l'usage sécuritaire du méthotrexate dans un contexte non oncologique. Pour documenter les aspects populationnel, socioculturel, organisationnel et environnemental, des revues narratives de la littérature ont été réalisées.
- Un comité consultatif composé de cliniciens de différentes expertises ainsi que de représentantes du Centre antipoison du Québec a apprécié la littérature analysée, participé à l'identification des enjeux et à l'élaboration des recommandations et de l'outil clinique. Une validation externe des travaux par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt, des futurs utilisateurs et des ordres professionnels concernés, soit le Collège des médecins du Québec, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec, a été réalisée en fin de projet. Une consultation d'usagers a également été menée afin de recueillir leur expérience de soins et d'alimenter la réflexion sur les besoins d'information.
- L'analyse et la synthèse des éléments contextuels recueillis ont été effectuées dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et

[1] https://www.coroner.gouv.qc.ca/rapports-et-recommandations/repertoire/detail/recommandation/449 (consulté le 15 décembre 2025).

organisationnel propres au Québec et sur la perspective des différentes parties prenantes consultées.

Principaux constats

L'adoption de bonnes pratiques pour prévenir les intoxications involontaires.

- Indiquer clairement sur l'ordonnance, l'étiquette du produit et dans le dossier de la personne que le méthotrexate doit être administré une fois par semaine, toujours la même journée, et qu'il s'accompagne de la prise d'acide folique (ou folinique).
- Prévoir des rappels périodiques des risques et des instructions posologiques et s'assurer de la compréhension de cette information par la personne ou son proche.
- Mettre en place une double vérification indépendante des ordonnances de méthotrexate et assurer une vigilance accrue en présence d'outils d'aide à l'administration.
- Contacter le Centre antipoison du Québec en cas de suspicion de surdosage ou d'erreur dans la prise du méthotrexate.

La vigilance clinique dans les situations nécessitant un arrêt de traitement ou une attention particulière.

- Repérer les conditions cliniques associées à un risque accru de toxicité justifiant l'arrêt du méthotrexate, notamment la grossesse, l'allaitement, les infections graves et les insuffisances hépatiques, rénales, médullaires ou respiratoires graves.
- Demeurer vigilant quant à la présence de certaines situations qui nécessitent une attention particulière et qui pourraient requérir une discussion avec le prescripteur, une surveillance plus étroite ou un ajustement de doses, p. ex. comorbidités importantes, consommation d'alcool, infection, maladie respiratoire, insuffisance hépatique ou rénale, personne âgée, prise d'antibiotiques sulfamidés ainsi que l'obésité ou un faible poids.
- Éviter les vaccins atténués et administrer les vaccins inactivés selon le calendrier vaccinal (Covid-19, influenza, pneumocoque et zona).

Vigilance clinique relative à la toxicité : surveillance des manifestations cliniques et des résultats de laboratoire.

- Tout professionnel devrait rester vigilant quant à la présence de manifestations ou de conditions cliniques, ainsi qu'à toute anomalie dans les résultats de laboratoire pouvant indiquer de la toxicité. Toute suspicion de toxicité devrait être communiquée au prescripteur et entraîner une orientation rapide de la personne afin d'assurer une prise en charge appropriée selon la gravité des manifestations cliniques.

- Rester vigilant quant à la présence des premières manifestations suggestives d'une intoxication, soit : nausées et vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, stomatite ou ulcères buccaux. Porter une attention particulière à l'état de santé général et aux changements radicaux, inhabituels ou persistants, ainsi qu'à la fréquence et l'intensité des manifestations.
- Porter également attention à la présence de manifestations ou conditions cliniques plus rares, mais graves, de toxicité telles que : dyspnée, toux persistante, fièvre, saignements ou ecchymoses inexpliqués ainsi qu'infections opportunistes.
- Surveiller la toxicité au moyen d'examens de laboratoire. Les analyses incluent une formule sanguine complète, un test de la fonction hépatique (alanine aminotransférase, albumine) et rénale (créatinine). Certains résultats de laboratoire anormaux nécessitent de contacter le prescripteur et pourraient requérir l'arrêt du méthotrexate, la diminution de la dose ou la répétition de test.

L'éducation thérapeutique : un levier pour responsabiliser la personne.

- Informer la personne du risque de toxicité associé à la prise quotidienne plutôt qu'hebdomadaire et lui rappeler la posologie ainsi que la fréquence d'administration du méthotrexate et de l'acide folique (ou acide folinique).
- Informer la personne sur les manifestations cliniques pouvant indiquer une intoxication, sur le rôle et l'importance des examens de laboratoire ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose.
- Encourager la personne à cesser ou à limiter sa consommation d'alcool, à employer une méthode de contraception efficace et à déclarer la prise de tout médicament ou produit naturel.

Conclusion

Au terme des travaux, une série de constats et de recommandations ont été formulés concernant la prévention des intoxications, mais également pour le suivi et la surveillance de la toxicité au moyen du repérage des manifestations cliniques et d'examens de laboratoire. Ils sont présentés en encadré tout au long du présent rapport et résumés dans un outil clinique. Sans se substituer au jugement clinique, l'outil vise à promouvoir les pratiques sécuritaires et à renforcer les connaissances des professionnels de la santé afin de prévenir les cas d'intoxication au méthotrexate. L'amélioration de la pratique dépendra notamment de la diffusion de l'outil clinique associé ainsi que de l'appropriation et de l'adoption des recommandations par les professionnels de la santé concernés.

SUMMARY

Safe use of methotrexate in non-oncology care

Introduction

Methotrexate is prescribed at low doses to treat a variety of inflammatory diseases, including severe forms of arthritis, psoriasis and eczema, as well as certain cases of lupus, Crohn's disease and juvenile idiopathic arthritis. It is generally well tolerated and can be used safely on a long-term basis when administered properly. However, its use may be associated with a risk of toxicity, that is rare but potentially serious.

Following a death due to unintentional methotrexate toxicity, the coroner recommended that INESSS develop recommendations and a tool for healthcare professionals to promote the safe use of methotrexate in non-oncology care[2].

Methodology

- The assessment questions were formulated to address the clinical dimension while also taking into account the population, organizational, sociocultural, and environmental dimensions, as presented in INESSS's Statement of Ethical Principles and Foundations.
- A rapid review of the scientific literature published between 2021 and 2026 was conducted to identify publications providing information and clinical recommendations on the safe use of methotrexate in non-oncology settings. Narrative reviews were also conducted to document the population, sociocultural, organizational and environmental aspects.
- An advisory committee consisting of clinicians from different areas of expertise and representatives from the Centre antipoison du Québec reviewed and appraised the literature, contributed to the identification of key issues, and participated in the development of the recommendations and clinical tool. At the end of the project, the work underwent external validation by experts in the field of interest, intended users, and the relevant professional regulatory bodies, namely, the Collège des médecins du Québec, the Ordre des infirmières et infirmiers du Québec and the Ordre des pharmaciens du Québec. In addition, individuals receiving methotrexate were consulted to gather insights into their care experiences and to help identify information needs.

[2] https://www.coroner.gouv.qc.ca/rapports-et-recommandations/repertoire/detail/recommandation/449 (accessed on 15 December 2025).

- The contextual information gathered was analyzed and synthesized to support the contextualization of practice in Québec, drawing on legislative, regulatory and organizational factors specific to Québec, as well as on the perspectives of the different stakeholders consulted.

Keys findings

Adopt good practices to prevent accidental methotrexate toxicity.

- Clearly indicate on the prescription, dispensing label, and medical record that methotrexate must be administered once weekly and always on the same day, and that it must be taken along with folic acid (or folinic acid).
- Provide periodic reminders about the risks and dosing instructions, and ensure that the person or caregiver understands this information.
- Implement an independent double-check process for methotrexate prescriptions and exercise increased vigilance when using medication administration aids.
- Contact the Centre antipoison du Québec if a methotrexate overdose or dosing error is suspected.

Clinical vigilance in situations requiring treatment interruption or special consideration.

- Identify clinical conditions with an increased risk of toxicity that warrant discontinuation of methotrexate, such as pregnancy, breastfeeding, severe infections, and severe hepatic, renal, bone marrow or respiratory impairment.
- Remain vigilant for situations requiring special attention that may warrant discussion with the prescriber, closer monitoring or a dose adjustment, such as significant comorbidities, alcohol consumption, infection, respiratory disease, hepatic or renal impairment, older age, use of sulfonamide antibiotics, and obesity or low body weight.
- Avoid live-attenuated vaccines and administer inactivated vaccines according to the recommended immunization schedule (COVID-19, influenza, pneumococcal, and shingles).

Clinical vigilance regarding toxicity: monitoring clinical manifestations and laboratory results.

- All healthcare professionals should remain vigilant for clinical manifestations or conditions, and for any abnormal laboratory results that may indicate toxicity. Any suspected toxicity should be communicated to the prescriber and should prompt timely referral to ensure appropriate management based on the severity of the clinical manifestations.

- Remain vigilant for early manifestations suggestive of toxicity, namely, nausea and vomiting, diarrhea, abdominal pain, stomatitis or oral ulcers. Pay particular attention to the person's overall health status and to any marked, unusual or persistent changes, as well as to the frequency and severity of symptoms.
- Also remain vigilant for rarer but serious manifestations or clinical conditions associated with toxicity, such as dyspnea, persistent cough, fever, unexplained bleeding or bruising, and opportunistic infections.
- Monitor for toxicity through laboratory testing. Investigations should include a complete blood count, liver function tests (alanine aminotransferase, albumin) and kidney function tests (creatinine). Certain abnormal laboratory results require consultation with the prescriber and may warrant discontinuation of methotrexate, a dose reduction or repeat testing.

Therapeutic education: a key strategy for empowering individuals.

- Inform individuals of the risk of toxicity associated with daily rather than weekly methotrexate dosing, and remind them of the prescribed dose and dosing schedule for methotrexate and folic acid (or folinic acid).
- Inform the person about the clinical manifestations that might indicate toxicity, the purpose and importance of laboratory monitoring, and the steps to take if a dose is missed.
- Encourage the person to stop or limit alcohol consumption, use effective contraception, and disclose the use of any medications or natural health products.

Conclusion

Upon completion of the project, a series of findings and recommendations were formulated regarding the prevention of methotrexate toxicity, as well as the monitoring of toxicity through the identification of clinical manifestations and laboratory monitoring. These findings and recommendations are highlighted throughout this report and are summarized in a clinical tool. While not intended to replace clinical judgment, the tool aims to promote safe practices and strengthen healthcare professionals' knowledge in order to prevent methotrexate toxicity. Improvements in clinical practice will depend, among other things, on the dissemination of the associated clinical tool and on the uptake and adoption of the recommendations by the relevant healthcare professionals.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE II	*Appraisal of guidelines for research and evaluation*
ALT	Alanine aminotransférase
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AST	Aspartate aminotransférase
CAPQ	Centre antipoison du Québec
ClCr	Clairance de la créatinine
CMQ	Collège des médecins du Québec
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GMF	Groupe de médecine de famille
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISMP	Institut pour la sécurité des médicaments aux patients
NHS	National Health Service
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
OTIS	The Organization of Teratology Information Specialists
PIQ	Programme d'immunisation québécois

INTRODUCTION

Problématique

Le méthotrexate est un médicament administré à faible dose pour traiter des maladies auto-immunes systémiques (psoriasis, arthrite psoriasique, polyarthrite rhumatoïde et arthrite séronégative) et à forte dose pour traiter certains types de cancers (Chan et Cronstein, 2010). Le méthotrexate est également utilisé pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin, des maladies inflammatoires cutanées (p. ex. eczéma sévère, dermatites), certains cas de lupus et d'arthrite juvénile idiopathique sans toutefois avoir l'indication officielle de Santé Canada.

La prise de ce médicament est associée à des effets indésirables et à des risques de toxicité. Une intoxication peut être causée, notamment, par une erreur de posologie, une omission de réduction de dose chez un patient atteint d'une insuffisance rénale, une mauvaise observance (prise quotidienne plutôt d'hebdomadaire) ou encore des interactions médicamenteuses (Centre antipoison du Québec, 2025; Shastay, 2017; Vial *et al.*, 2019). Les intoxications au méthotrexate peuvent être très graves, voire fatales. C'est pourquoi son usage exige une vigilance clinique et une surveillance étroite combinées à la mise en place de stratégies efficaces de réduction des risques.

Des données du Centre antipoison du Québec (CAPQ) montrent qu'entre 2020 et 2024 ce sont 208 appels pour des cas d'intoxication au méthotrexate suspectée qui ont été répertoriés. Les erreurs thérapeutiques représentaient 58 % des raisons d'intoxication (CAPQ, 2025). Finalement, dans son dernier rapport, l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients (ISMP) du Canada indique que le méthotrexate figure parmi les médicaments les plus fréquemment signalés dans les cas d'incidents préjudiciables graves ou de décès. Cet institut rapporte 13 incidents graves liés à la prise de méthotrexate entre 2015 et 2020, ce qui représente 5,3 % des incidents déclarés au Canada (ISMP, 2020).

Contexte d'amorce des travaux et mandat

En 2024, le CAPQ a déposé une demande auprès du Bureau du coroner afin d'enquêter sur un possible cas de décès lié à une intoxication involontaire au méthotrexate. Au terme de son enquête, le coroner conclut que le décès est attribuable à une infection à *Pneumocystis jirovecii*, à laquelle a contribué une intoxication involontaire au méthotrexate. L'événement a souligné l'importance de la détection précoce des manifestations ou des conditions cliniques pouvant indiquer une intoxication chez les personnes traitées avec du méthotrexate, notamment les personnes âgées et fragiles.

Dans son rapport[3], le coroner recommande que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) élabore, en partenariat avec le CAPQ, des recommandations à adopter lors de la prise en charge et du suivi de personnes qui

[3] https://www.coroner.gouv.qc.ca/rapports-et-recommandations/repertoire/detail/recommandation/449 (consulté le 15 décembre 2025).

reçoivent du méthotrexate à faible dose. Ces recommandations devront ensuite être diffusées auprès des intervenants concernés du système de santé et de services sociaux afin de favoriser leur mise en application par divers moyens de sensibilisation, d'information et de transfert de connaissances.

Objectifs

Les présents travaux visaient à développer un outil clinique basé sur les meilleures pratiques médicales, pharmaceutiques et infirmières à adopter lors de la prise en charge et du suivi d'une personne traitée avec du méthotrexate pour des indications non oncologiques.

Les objectifs spécifiques de l'outil clinique étaient de :

- soutenir les professionnels de la santé pour une utilisation sécuritaire du méthotrexate;
- prévenir les intoxications en sensibilisant les professionnels de la santé à cette problématique;
- favoriser un suivi sécuritaire, interdisciplinaire et harmonisé des personnes qui prennent du méthotrexate.

Livrables

- Outil clinique sur l'usage sécuritaire du méthotrexate dans un contexte non oncologique;
- Rapport de type Guides et Normes associé aux travaux.

Portée des travaux

Les aspects suivants ont été exclus des travaux :

- les modalités d'administration du méthotrexate (p. ex. posologies et indications);
- l'administration de méthotrexate comme agent chimiothérapeutique ou traitement de la grossesse ectopique;
- la prise en charge de l'intoxication au méthotrexate (p. ex. administration d'un antidote);
- les trajectoires de soins et services;
- les modalités spécifiques liées au déploiement et à l'implantation des recommandations.

1 CADRE D'ÉVALUATION ET MÉTHODOLOGIE

Dans l'optique d'atteindre les objectifs anticipés par les présents travaux, l'évaluation s'est concentrée autour de la question décisionnelle suivante :

- Quelles sont les bonnes pratiques cliniques médicales, pharmaceutiques et infirmières à adopter pour assurer l'utilisation sécuritaire du méthotrexate et le suivi adéquat afin de prévenir les intoxications?

À cette fin, une approche d'appréciation globale des critères pertinents de valeur a été employée à l'issue de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles et de l'intégration multidimensionnelle. Des critères propres aux dimensions populationnelle[4], clinique[5], organisationnelle[6] et socioculturelle[7] de l'Énoncé de principes ont été approfondis.

1.1 Cadre d'évaluation

Les aspects du cadre d'évaluation ont été formulés, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH6[8].

Tableau 1 Cadre d'évaluation du projet – modèle PIPOH

Élément PIPOH	Description
Population d'intérêt	Personne (adultes et enfants) avec une ordonnance de méthotrexate (oral et injectable) pour une indication non oncologique
Intervention évaluée	▪ Facteurs de risque de toxicité ▪ Modalités d'utilisation sécuritaire du méthotrexate ▪ Suivi interdisciplinaire d'une personne traitée avec du méthotrexate ▪ Information à transmettre
Porteurs de l'intervention	Professionnel(le)s de la première ligne (p. ex. médecins, pharmaciens, infirmiers et infirmières)
Objectifs poursuivis par l'intervention	Prévenir les intoxications
Contexte/milieu d'utilisation	Première ligne : établissement de santé, clinique médicale, groupe de médecine familiale, guichet d'accès à la première ligne, clinique privée, soins et services de proximité/milieu communautaire, pharmacies communautaires

[4] Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population dans un souci d'équité

[5] Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères

[6] S'insérer dans le contexte organisationnel des soins et services pour renforcer le SSSS

[7] S'insérer dans le contexte de la société québécoise d'une façon qui favorise son évolution vers le bien commun

[8] PIPOH (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

1.2 Méthodologie sommaire

1.2.1 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les critères pertinents de valeur à documenter pour répondre au mandat et formuler des recommandations sur la conduite thérapeutique, et ce, de façon à couvrir la finalité des dimensions de l'Énoncé de principes.

1. Quels sont les **facteurs de risque de toxicité** associés au méthotrexate?
2. Quelles sont les bonnes pratiques cliniques d'utilisation sécuritaire du méthotrexate?
   a) **mesures préventives** à mettre en place pour prévenir les intoxications
   b) **interactions médicamenteuses** qu'il est le plus important de surveiller
   c) **manifestations cliniques ou condition pouvant indiquer une intoxication**
   d) **autres précautions et particularités** d'utilisation
3. Quelles précautions spécifiques s'appliquent aux populations les plus à risque?
4. Quelles sont les recommandations de meilleures pratiques en ce qui a trait au **suivi** d'une personne qui prend du méthotrexate?
   a) **rôles** des différents intervenants dans le suivi interdisciplinaire
   b) modalités de **surveillance** de la toxicité (p. ex. bilans sanguins)
5. Quelles sont les recommandations de meilleures pratiques en ce qui a trait aux **rôles des usagers** et de leurs proches ainsi que **les renseignements** qui doivent leur être transmis en lien avec l'usage sécuritaire du méthotrexate?

1.2.2 Mobilisation des savoirs

Un résumé de la méthodologie est présenté ci-dessous. La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est détaillée dans le document *Annexes complémentaires.* Une revue rapide, selon les normes de l'INESSS, des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée pour répondre aux questions d'évaluation (INESSS, 2023). Des revues narratives ont également été réalisées pour documenter les aspects des dimensions populationnelles, organisationnelles et socioculturelles (INSPQ, 2021). Le repérage de la littérature a été effectué par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire), en collaboration avec l'équipe projet, dans les bases de données bibliographiques MEDLINE et Embase. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée en consultant les sites Web de sociétés savantes et les bibliographies des publications retenues, combinée à une recherche avec le moteur de recherche Google. La qualité méthodologique des documents comportant des recommandations de bonnes pratiques cliniques a été évaluée avec l'outil AGREE II *(Appraisal of guidelines for research and evaluation)* (Brouwers *et al.*, 2010).

Un comité consultatif formé de représentantes du CAPQ et de cliniciens de différentes spécialités a participé à la réalisation des travaux. Lors des rencontres, les membres du comité ont notamment pris connaissance des résultats de la revue de littérature, contribué à la formulation des recommandations et à l'élaboration du contenu de l'outil en plus de fournir des éléments contextuels et des savoirs expérientiels. Une utilisatrice, une proche aidante et un parent d'enfant prenant du méthotrexate ont été consultés afin de recueillir leur expérience de soins et d'alimenter la réflexion sur les besoins d'information.

Le processus de validation des travaux a inclus une consultation auprès de futurs utilisateurs qui se sont prononcés sur la clarté, la convivialité et l'utilité de l'outil clinique élaboré. La qualité globale et la rigueur des travaux ont ensuite été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt. Enfin, les ordres professionnels concernés, soit le Collège des médecins du Québec (CMQ), l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ) et l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), ont été consultés en fin de projet.

Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur

L'ensemble de l'information colligée a servi à l'analyse multidimensionnelle — ancrée dans l'Énoncé de principes et des fondements éthiques de l'INESSS — intégrant des considérations éthiques et environnementales de manière transversale.
Les recommandations formulées et l'information clinique retenue dans le cadre de ces travaux reposent sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve en tenant compte des données scientifiques, de l'information et des recommandations tirées de la littérature consultée, des données et des éléments contextuels ainsi que de la perspective des différentes parties prenantes.

1.3 Description des documents retenus

Dans le cadre des travaux, 962 documents ont été repérés dans les bases de données, publiés entre janvier 2021 et février 2026, auxquels s'ajoutent 41 documents issus de la recherche manuelle. En somme, ce sont 58 documents qui ont été inclus, dont :

- 8 documents spécifiques à la population pédiatrique;
- 17 documents portant sur toutes les maladies inflammatoires;
- 13 documents portant sur des conditions dermatologiques;
- 3 documents portant sur la maladie de Crohn;
- 3 documents portant sur le lupus érythémateux systémique;
- 14 documents portant sur les maladies rhumatismales.

La liste complète des documents inclus est présentée à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

À noter que 16 documents proviennent d'hôpitaux du National Health Service (NHS) au Royaume-Uni et qu'ils seront considérés comme un seul document (NHS, 2021-2026).

2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

2.1 Généralités

Certaines parties prenantes ont souligné l'importance de rappeler que le méthotrexate est un médicament efficace et sécuritaire lorsqu'il est bien utilisé, que la personne est suivie adéquatement et lorsqu'elle est informée des risques et des éléments à surveiller. Selon elles, il faut éviter d'instaurer un climat anxiogène autour de l'usage du méthotrexate, puisque son association à la chimiothérapie peut engendrer des appréhensions chez certaines personnes et ainsi compromettre l'adhésion au traitement. Les usagères consultées font état d'une expérience positive du traitement par méthotrexate, citant sa bonne tolérance et son efficacité, bien que son administration puisse être plus contraignante chez l'enfant.

Malgré la sécurité du traitement, la prise de méthotrexate peut parfois être associée à des risques de toxicité. Les documents retenus et les parties prenantes mentionnent notamment les facteurs de risque de toxicité suivants (Adam *et al.*, 2023; NSW Government2022; ANSM, 2024; ANSM, 2025; Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; Narbutt *et al.*, 2021; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RNC, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026b; ISMP, 2026; Worm *et al.*, 2021) :

- les erreurs de posologie dans la prescription, l'administration, la distribution en pharmacie ou lors du transfert de prise en charge (p. ex. prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire);
- la prise concomitante de certains médicaments;
- la présence d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les parties prenantes rappellent que les intoxications involontaires attribuables à une erreur de dose représentent un risque réel et important de morbidité. Toutefois, les effets toxiques du méthotrexate peuvent se manifester d'autres façons, notamment en cas d'omission de réduction de doses chez une personne atteinte d'une insuffisance rénale.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – GÉNÉRALITÉS

LE MÉTHOTREXATE à faible dose (25 mg et moins par semaine) est **efficace**, **bien toléré** et **sécuritaire** à long terme.

Cependant, le méthotrexate comporte un **risque rare, mais potentiellement grave, de toxicité** justifiant une vigilance accrue, notamment en cas :

- d'erreurs de posologie;
- de prise quotidienne plutôt qu'hebdomadaire;
- d'omission d'ajustement de la dose en présence d'insuffisance rénale.

2.2 Prévention des intoxications involontaires

Parmi les documents retenus, 52 émettent des recommandations pour prévenir les intoxications involontaires au méthotrexate et favoriser son usage sécuritaire. Les principales mesures préventives nommées sont les suivantes.

Administrer le méthotrexate une fois par semaine, toujours la même journée (ANSM, 2024; Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; ISMP, 2026). Il est recommandé que cette information soit clairement indiquée sur l'ordonnance, l'étiquette du produit et dans le dossier de la personne. Les parties prenantes consultées précisent que les doses de méthotrexate peuvent parfois être fractionnées sur deux jours (à 12 h d'intervalle), particulièrement chez les enfants et lorsque la dose est supérieure à 15 mg. Il est également proposé d'intégrer des rappels visuels ou des messages de sécurité sur la fiche d'information ou l'étiquette du méthotrexate en pharmacie.

Accompagner la prise de méthotrexate d'une ordonnance d'acide folique afin de réduire les effets indésirables et les risques de toxicité (Abud-Mendoza *et al.*, 2024; Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Jo *et al.*, 2023; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; Leal *et al.*, 2022; Lodyga *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021; Narbutt *et al.*, 2021; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; Onel *et al.*, 2022; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Scott *et al.*, 2025; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026a; ANZMUSC, 2026b; Vicente *et al.*, 2025; Wollenberg *et al.*, 2026; Worm *et al.*, 2021). L'acide folique est pris entre une à six fois par semaine, en évitant le jour de la prise de méthotrexate (généralement 24 à 48 h après). Les parties prenantes mentionnent toutefois que l'acide folinique peut parfois être prescrit en deuxième intention pour augmenter la tolérance au méthotrexate. Selon la majorité des documents retenus, la dose recommandée d'acide folique est d'au moins 5 mg une fois par semaine (Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Leal *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; ANZMUSC, 2026b; Worm *et al.*, 2021). Par ailleurs, trois documents recommandent une dose de 1 mg par jour, six jours sur sept (Lodyga *et al.*, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Vicente *et al.*, 2025), tandis que la monographie de l'acide folique indique une dose de 0,4 à 1 mg par jour lorsqu'il est utilisé pour la prévention de la toxicité associée au méthotrexate (AA Pharma Inc., 2022, 7 avril). Enfin, les parties prenantes confirment que, dans la pratique clinique, l'acide folique est généralement prescrit à raison de 5 mg une fois par semaine ou de 1 mg par jour, six jours sur sept.

Fournir à la personne ou à son proche des instructions complètes et claires concernant la prise hebdomadaire et s'assurer de la compréhension des instructions au moment de la prescription, de la délivrance ou de l'administration (Adam *et al.*, 2023; ANSM, 2022; ANSM, 2024; ANSM, 2025; Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; NSW Government – CEC, 2024; RCN, 2021; ISMP, 2026). Par ailleurs, les usagères consultées ont indiqué que ces instructions ne sont généralement plus transmises une fois le traitement stabilisé, et que certains rappels pourraient s'avérer pertinents. Les parties prenantes soulignent qu'il est peu réaliste de faire des rappels à chaque interaction avec la personne. Elles confirment toutefois la pertinence de prévoir des rappels périodiques portant sur les risques associés au traitement ainsi que sur les instructions posologiques.

Remettre une quantité correspondant à un maximum de quatre semaines à la fois (Adam *et al.*, 2023), **privilégier la prescription de comprimés de 2,5mg et éviter les comprimés de 10 mg** (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; NHS, 2021-2026). Les parties prenantes consultées rapportent toutefois que, dans la pratique, les comprimés de 10 mg sont généralement prescrits, essentiellement pour des raisons de nombre de comprimés à prendre (p. ex. 8 comprimés de 2,5 mg vs 2 comprimés de 10 mg). Cependant, il est précisé que l'utilisation de comprimés d'une même teneur est privilégiée et qu'il est recommandé d'éviter de couper les comprimés lorsqu'une autre option est disponible. De plus, il est mentionné d'éviter de modifier la teneur des comprimés, même lors d'un changement de dose, et d'en avertir la personne le cas échéant.

Si un traitement par injection sous-cutanée est prescrit, **le type de dispositif utilisé devrait être précisé sur l'ordonnance et celui-ci ne devrait pas changer inutilement** (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026). De plus, la personne devrait être formée adéquatement à l'utilisation du méthotrexate injectable (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Certaines usagères et proches consultées ont d'ailleurs souligné le manque de formation reçue au début du traitement.

Finalement, l'importance de **la double vérification des ordonnances de méthotrexate en pharmacie** est abordée par les parties prenantes. Selon elles, il s'agit de la principale méthode, en pharmacie, pour diminuer les risques d'erreur de posologie. Selon des documents de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)[9], le méthotrexate est inscrit sur la liste des médicaments à haut risque et des mesures de prévention devraient être mises en place pour réduire le risque d'erreurs et de préjudices pour les patients. Parmi les différentes stratégies proposées pour assurer la sécurité, on trouve la double vérification indépendante aux différentes étapes (préparation, évaluation, administration). De plus, selon le site de l'OPQ : *la double vérification indépendante est utilisée lorsque le risque est suffisamment grand pour justifier une vérification en plus de celle prévue au processus habituel*[10].

[9] https://guide.standards.opq.org/guides/medicaments-a-risque (Consulté le 2025-05-26).

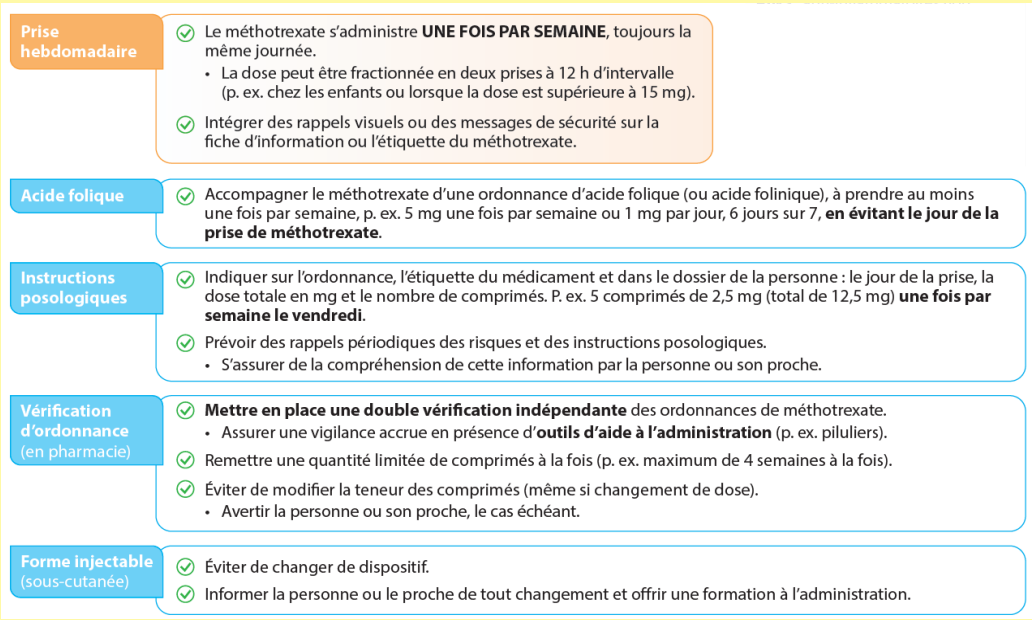
[10] https://guide.standards.opq.org/index.php?p=guides/securite-du-circuit-du-medicament (Consulté le 2025-05-26).

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – PRÉVENTION DES INTOXICATIONS INVOLONTAIRES

⚠ Des erreurs dans la rédaction de l'ordonnance, dans son exécution, lors de la distribution ou de l'administration du méthotrexate peuvent être à l'origine d'intoxications involontaires et entraîner des conséquences graves, voire fatales.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – PRÉVENTION DES INTOXICATIONS INVOLONTAIRES

Les bonnes pratiques suivantes devraient être mises en place afin de prévenir les intoxications involontaires :



2.3 Situations nécessitant un arrêt de traitement ou une attention particulière

2.3.1 Situations nécessitant une interruption du traitement

La majorité des documents retenus énumèrent des situations pour lesquelles le méthotrexate est contre-indiqué ou son usage devrait être interrompu si elles surviennent en cours de traitement. Les principales situations sont les suivantes :

- carence en acide folique non traitée (IPNSM, 2025a, 2025b);
- grossesse ou allaitement (Adam *et al.*, 2023; Andrade-Ortega *et al.*, 2024; Chu *et al.*, 2024; GUIPCAR Working Group, 2025; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Lodyga *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Purdy *et al.*, 2026; Quartier *et al.*, 2025; RCN,

2021; Scott *et al.*, 2025; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026; Worm *et al.*, 2021);

- hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients (HAS, 2025; Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025);
- infections graves (aigües ou chroniques) (Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025) (voir section 2.3.1.1);
- insuffisance hépatique grave (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026);
  - maladies hépatiques, p. ex. fibrose, cirrhose, hépatite récente ou active (Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; IPNSM, 2025a; Kameda *et al.*, 2023; NHS-Nottinghamshire Area Prescribing Committee, 2023; RCN, 2021);
- insuffisance médullaire grave, p. ex. anémie sévère, leucopénie ou thrombocytopénie (Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026);
- insuffisance rénale grave (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; RCN, 2021; Worm *et al.*, 2021);
  - clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 ml/min ou débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 30ml/min/m² (Fiehn *et al.*, 2024; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026);
- insuffisance respiratoire grave (HAS, Damiani *et al.*, 2023; 2025; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021);
- ascite (Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026).

Les parties prenantes sont généralement d'accord avec la majorité des situations énumérées dans les documents retenus. Elles précisent cependant que la ClCr et le DFGe sont interchangeables et que, afin d'éviter la redondance, le terme DFGe pourrait être conservé, puisqu'il s'agit du terme généralement employé par les cliniciens. De plus, il est proposé d'ajouter certains exemples de manifestations d'une réaction d'hypersensibilité au méthotrexate afin de faciliter son identification, p. ex. éruption cutanée et manifestation pulmonaire. Enfin, selon elles, la présence d'une de ces situations nécessite une communication avec le prescripteur.

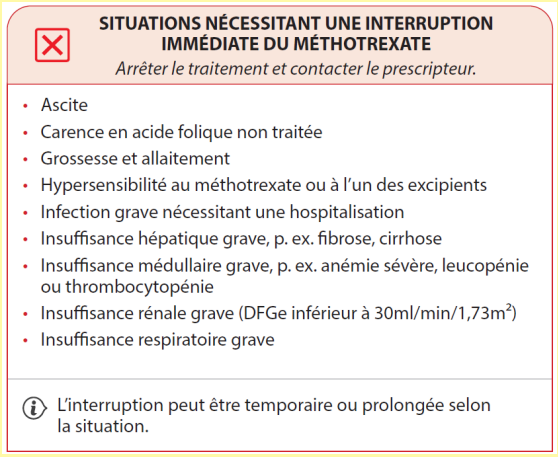
2.3.1.1 Infections

Selon les parties prenantes, l'infection est une situation courante qui suscite fréquemment des questionnements chez les professionnels en première ligne quant à la conduite à tenir. Elle entraîne une incertitude quant à la poursuite ou à l'arrêt du traitement, ce qui amène généralement les cliniciens à consulter le prescripteur.
Les documents retenus recommandent d'interrompre le traitement en cas d'épisodes infectieux aigus graves ou nécessitant un traitement antibiotique (Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026b; Vicente *et al.*, 2025). Deux documents recommandent d'interrompre le traitement seulement si un antibiotique intraveineux ou une hospitalisation est nécessaire (Bechman *et al.*, 2025; NHS - Royal Cornwall Hospitals Trust, 2026). Le traitement au méthotrexate peut ensuite être repris une fois l'infection traitée ou la prise d'antibiotiques terminée (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023). Les parties prenantes consultées mentionnent que la décision d'interrompre temporairement la prise de méthotrexate en présence d'une infection est complexe et nécessite fréquemment une discussion avec le prescripteur. Cette décision dépend notamment de la gravité de la maladie et de la gravité de l'infection, et elle devrait reposer sur une évaluation de l'équilibre risques et avantages. Il est également souligné qu'il existe une distinction entre une infection traitée en ambulatoire et celle nécessitant une hospitalisation. Dans ce dernier cas, la suspension de traitement est évidente; autrement, il s'agit plutôt d'une situation nécessitant une attention particulière et des précautions.

Certains documents du NHS recommandent que les personnes non immunisées évitent tout contact avec des personnes atteintes d'une varicelle ou d'un zona actif (NHS, 2021-2026). En cas d'exposition, la situation doit être signalée et le traitement suspendu immédiatement (NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Les parties prenantes croient que cette recommandation ne s'applique pas aux personnes qui prennent du méthotrexate à faible dose, puisque l'immunosuppression est minimale.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATIONS NÉCESSITANT UNE INTERRUPTION DE TRAITEMENT

Dans les situations suivantes, la prise de méthotrexate devrait être interrompue et le prescripteur devrait être contacté :



SITUATIONS NÉCESSITANT UNE INTERRUPTION IMMÉDIATE DU MÉTHOTREXATE

Arrêter le traitement et contacter le prescripteur.

- Ascite
- Carence en acide folique non traitée
- Grossesse et allaitement
- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients
- Infection grave nécessitant une hospitalisation
- Insuffisance hépatique grave, p. ex. fibrose, cirrhose
- Insuffisance médullaire grave, p. ex. anémie sévère, leucopénie ou thrombocytopénie
- Insuffisance rénale grave (DFGe inférieur à 30ml/min/1,73m^2)
- Insuffisance respiratoire grave

L'interruption peut être temporaire ou prolongée selon la situation.

2.3.1.2 Procréation et grossesse

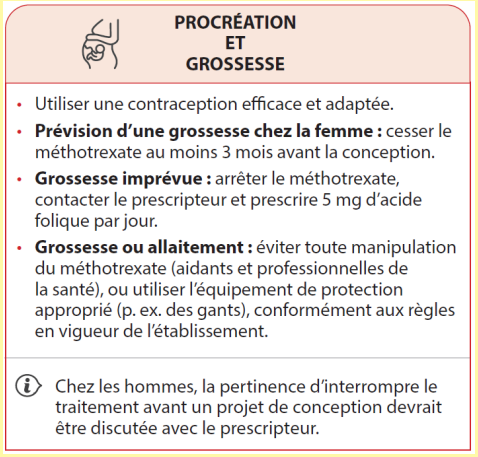
Dans les documents avec recommandations retenus qui abordent le sujet ainsi que dans la monographie du produit, la prise de méthotrexate est contre-indiquée chez la femme qui a un projet de grossesse (Chu *et al.*, 2024; Lodyga *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; Quartier *et al.*, 2025; RCN, 2021; Scott *et al.*, 2025). À cet égard, les documents retenus et les parties prenantes consultées recommandent que toutes les personnes en âge de procréer qui prennent du méthotrexate emploient une méthode de contraception efficace et adaptée (Adam *et al.*, 2023; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Lichtenstein *et al.*, 2025; Lu *et al.*, 2021; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Quartier *et al.*, 2025; RCN, 2021; Wollenberg *et al.*, 2026; Worm *et al.*, 2021). De plus, chez la femme, la littérature et les parties prenantes recommandent d'attendre trois mois après l'arrêt du méthotrexate avant d'essayer de procréer et d'utiliser la contraception durant cette période (Abud-Mendoza *et al.*, 2024; Adam *et al.*, 2023; Andrade-Ortega *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Jo *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Purdy *et al.*, 2026; RCN, 2021; Wollenberg *et al.*, 2026). Certains documents, plus conservateurs, recommandent plutôt d'attendre six mois (Bart Health NHS Trust, 2021; Lodyga *et al.*, 2021; NHS-Nottinghamshire Area Prescribing Committee, 2024; NHS - Norfolk and Waveney Therapeutics advisory group, 2024; NHS – Pan Mersey, 2022), et d'autres un mois (NHS - Countess of Chester Hospital, 2024; NHS – Humber and North Yorkshire Area Prescribing Committee et Humber and North Yorkshire Health and Care Partnership, 2025).

Il ne semble pas y avoir de consensus dans les documents avec recommandations concernant la nécessité, chez les hommes, d'arrêter le méthotrexate lors d'un projet de grossesse. En effet, certains documents recommandent l'arrêt du méthotrexate durant une période variant de trois à six mois (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; Jo *et al.*, 2023; Lodyga *et al.*, 2021; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; RCN, 2021), tandis que d'autres soutiennent qu'il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement chez les hommes (Masson Regnault *et al.*, 2025; NHS - Norfolk and Waveney Therapeutics advisory group, 2024; TAM (Treatments and Medicines) NHS Highland, 2022). Certains documents recommandent plutôt d'évaluer et de discuter des avantages et des risques liés à la poursuite du traitement paternel par rapport à son arrêt (NHS, 2021-2026; RCN, 2021) et soulignent les limites des preuves sur le sujet (Chu *et al.*, 2024; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). D'après les parties prenantes, le traitement peut être maintenu chez les hommes en cas de projet de grossesse. Elles appuient leur opinion sur les recommandations de l'OTIS (The Organization of Teratology Information Specialists). Selon cette organisation, les données disponibles ne montrent aucune augmentation du risque pour le fœtus ni pour la grossesse lorsque l'homme prend du méthotrexate à faible dose au moment de la conception (MotherToBaby, 2025). Toutefois, selon les parties prenantes, cette décision devrait être prise à la suite d'une discussion avec le prescripteur.

Finalement, en présence d'une grossesse imprévue, la prise de méthotrexate devrait immédiatement être arrêtée et 5 mg d'acide folique par jour devraient être prescrits (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021). Finalement, les parties prenantes et les documents retenus recommandent d'informer immédiatement le prescripteur en cas de grossesse ou si une grossesse est planifiée (HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026). De même, les femmes enceintes, y compris les aidantes et les professionnelles de la santé, devraient éviter de manipuler le méthotrexate (IPNSM, 2025a; NHS, 2021-2026; RCN, 2021).

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – PROCRÉATION ET GROSSESSE

Les recommandations suivantes **devraient** être appliquées en lien avec la procréation et la grossesse.



2.3.2 Situations nécessitant une attention particulière

Certains documents retenus rapportent des facteurs de risque qui augmentent la toxicité du méthotrexate, tandis que d'autres mentionnent plutôt des situations nécessitant des précautions particulières. Les parties prenantes sont d'accord avec les recommandations issues de la littérature concernant les situations suivantes qui requièrent une discussion avec le prescripteur, une vigilance clinique accrue, une surveillance plus étroite ou un ajustement de dose :

- anomalies dans les analyses sanguines ou antécédents, p. ex. cytopénie, élévation des taux d'enzymes hépatiques (Bechman *et al.*, 2025; Fiehn *et al.*, 2024; Masson Regnault *et al.*, 2025; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026b);
  - hypoalbuminémie (Damiani *et al.*, 2023; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2021; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024);
- antécédents de toxicité liés au méthotrexate ou à d'autres antirhumatismaux (Bechman *et al.*, 2025; GMMMG, 2022; NHS - Norfolk and Waveney Therapeutics advisory group, 2024);
- diabète (Bart Health NHS Trust, 2021; Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; ANZMUSC, 2026b; Worm *et al.*, 2021);
- hépatite B et C (active ou antécédents) (Damiani *et al.*, 2023; GMMMG, 2022; Nast *et al.*, 2021; NSW Government - SESLHD, 2025; Worm *et al.*, 2021);
- dyscrasies ou troubles sanguins préexistants (Bechman *et al.*, 2025; Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026);
- déshydratation ou condition augmentant le risque de déshydratation, p. ex. vomissements, diarrhée (Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026);
- insuffisance **hépatique** (Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026)
  - maladie hépatique (Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; GMMMG, 2022; ANZMUSC, 2026b; Worm *et al.*, 2021);
- insuffisance **rénale** (Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026b; Worm *et al.*, 2021);
  - DFGe entre 30 et 60mL/min (NHS, 2021-2026);

- maladie respiratoire, p. ex. pneumopathie inflammatoire, maladie pulmonaire interstitielle, maladie pulmonaire obstructive chronique, pneumonite (Abud-Mendoza *et al.*, 2024; Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; RCN, 2021);
- obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2) (Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Siegfried *et al.*, 2023; Worm *et al.*, 2021);
- personnes ayant un faible poids corporel (indice de masse corporelle < 18 kg/m^2) (Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024).

Certaines situations mentionnées dans la littérature ont fait l'objet de discussions, de modifications ou de précisions de la part des parties prenantes. Premièrement, en lien avec le poids de la personne, il est proposé d'ajouter la condition de perte de poids significative. Deuxièmement, il est précisé que seules les situations de diabète mal contrôlé et d'hépatites actives devraient faire l'objet de précautions. Elles ont également rappelé que la présence d'une infection (avec ou sans prise d'antimicrobiens) devrait nécessiter une attention particulière et une discussion avec le prescripteur (voir section 2.3.1.1). Dans ces cas, les parties prenantes recommandent habituellement de décaler la dose et de reprendre le traitement à la fin de l'antibiothérapie ou lorsque l'état de santé s'est amélioré. Dans certaines situations, une dose peut également être omise.

Troisièmement, les documents du NHS considèrent le syndrome d'immunodéficience comme une contre-indication à l'utilisation du méthotrexate (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023). Cependant, selon les parties prenantes, la prise de méthotrexate est fréquente chez les personnes atteintes d'une immunodéficience, particulièrement chez les enfants. C'est pourquoi, selon eux, sa présence ne constitue pas d'emblée une contre-indication, mais plutôt d'une situation qui nécessite une attention particulière. Aussi, le terme « immunodéficience » devrait être interprété au sens large comme toute immunosuppression innée, acquise ou induite, autre qu'induite par le méthotrexate.

Finalement, selon les documents retenus, l'épanchement pleural est considéré comme une contre-indication (Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026) ou encore comme une situation qui nécessite des précautions (Kameda *et al.*, 2023; Nash *et al.*, 2024; NSW Government - SESLHD, 2025; TAM (Treatments and Medicines) NHS Highland, 2022). Les parties prenantes considèrent que l'épanchement pleural est une condition nécessitant une attention particulière, particulièrement lorsqu'il est modéré ou grave, plutôt qu'une contre-indication, puisqu'il s'agit d'une manifestation clinique fréquente de la polyarthrite rhumatoïde chez les personnes traitées au méthotrexate.

Personnes âgées

Les parties prenantes consultées ont souligné le besoin de porter une attention particulière aux personnes âgées qui sont souvent plus vulnérables à la toxicité grave (ANSM, 2024; Adam *et al.*, 2023). En effet, les documents retenus recommandent d'administrer le méthotrexate avec précaution et de réduire les doses chez les personnes âgées, frêles ou présentant des troubles cognitifs (Adam *et al.*, 2023; ANSM, 2025; Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Purdy *et al.*, 2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024). Ces précautions sont importantes, notamment, en raison d'une fonction rénale et hépatique souvent altérée, d'une diminution des réserves en folates, d'une prévalence accrue des comorbidités et de la polypharmacie (Adam *et al.*, 2023; Bechman *et al.*, 2025; Fiehn *et al.*, 2024; NHS, 2021-2026). De plus, cette population présente fréquemment une diminution des capacités cognitives et une autonomie fonctionnelle réduite qui peuvent entraîner des difficultés à prendre les médicaments de façon autonome (Adam *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024).

Consommation d'alcool

Les auteurs des documents retenus rapportent que la consommation d'alcool augmente le risque d'hépatotoxicité (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; Scott *et al.*, 2025) et recommandent de limiter le plus possible la consommation d'alcool en concomitance avec la prise de méthotrexate (Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Scott *et al.*, 2025; Siegfried *et al.*, 2023). Certains auteurs considèrent l'alcoolisme comme une contre-indication à l'administration du méthotrexate (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS-Nottinghamshire Area Prescribing Committee, 2024; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023), tandis que d'autres estiment que la consommation abusive d'alcool, la présence ou des antécédents de dépendance à l'alcool imposent une restriction à l'usage du méthotrexate (Bart Health NHS Trust, 2021; Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026b; Worm *et al.*, 2021). Les parties prenantes confirment que la consommation d'alcool est une situation à surveiller, mais qui ne nécessite pas un arrêt du traitement. Elles suggèrent de recommander de cesser ou de viser une consommation d'alcool la plus faible possible et de surveiller la situation étroitement, notamment au moyen de tests de la fonction hépatique. De plus, il est proposé de ne pas spécifier un nombre maximal de consommations, principalement en raison de la variation des seuils, mais aussi de la faiblesse de la littérature sur le sujet.

Autres situations

Finalement, les parties prenantes considèrent que certaines situations mentionnées dans les documents retenus ne sont pas associées à un risque accru de toxicité, soit :

- des antécédents d'infections chroniques (exacerbation aigüe de la maladie pulmonaire obstructive chronique, infection urinaire récurrente) (NHS, 2021-2026; Siegfried *et al.*, 2023);
- la colite ulcéreuse (Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025);
- la gastrite (Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021);
- les ulcères gastro-intestinaux (antécédents ou actifs) (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nast *et al.*, 2026; NHS, 2021-2026);
    - l'ulcération peptique active (Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025).

Finalement, la présence ou des antécédents de stomatites ou d'ulcères buccaux nécessitent des précautions (NHS, 2021-2026) ou constituent une contre-indication (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS – Humber and North Yorkshire Area Prescribing Committee et Humber and North Yorkshire Health and Care Partnership, 2025) selon les documents retenus. Toutefois, les parties prenantes estiment que cette situation concerne principalement les doses oncologiques.

2.3.2.1 Interactions médicamenteuses

La monographie du produit ainsi que plusieurs documents avec recommandations traitent des interactions médicamenteuses susceptibles d'accroître la toxicité du méthotrexate (ANSM, 2025; Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Worm *et al.*, 2021). Plus précisément, il est recommandé de porter une attention particulière aux médicaments qui peuvent diminuer l'excrétion du méthotrexate ou qui présentent des effets hépatotoxiques, myélotoxiques ou néphrotoxiques (HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Worm *et al.*, 2021). Il est important que les professionnels de la santé s'assurent de la compatibilité avec les autres médicaments pris en concomitance (Chu *et al.*, 2024; NHS, 2021-2026; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023), y compris les médicaments à base de plantes (Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023).
Les données détaillées sur les différentes interactions médicamenteuses trouvées dans les documents sont présentées à l'annexe G du document *Annexes complémentaires.*

Selon la monographie du méthotrexate, le seul composé contre-indiqué en prise concomitante avec le méthotrexate est le protoxyde d'azote. Certains documents retenus recommandent également d'éviter le protoxyde d'azote en raison du risque accru de toxicité (NHS, 2021-2026). Les parties prenantes rapportent que ce composé est très peu employé de nos jours, sauf dans certains cas d'anesthésie. Le CAPQ indique toutefois que le protoxyde d'azote est utilisé dans des contextes d'abus de substances, plusieurs cas de surdose ayant été rapportés. Cette interaction étant encore peu connue des cliniciens, les parties prenantes jugent qu'il est important de rappeler la nécessité de porter une attention particulière à l'usage concomitant du méthotrexate et du protoxyde d'azote, principalement lorsqu'ils sont utilisés de façon chronique dans un contexte d'abus de substances.

Les interactions médicamenteuses les plus soulignées dans la littérature sont celles avec le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) (Fiehn *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023). Leur prise en concomitance avec le méthotrexate est contre-indiquée et devrait être évitée (HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024). Cette recommandation est également appuyée par la monographie du méthotrexate, qui préconise la prudence lors de leur utilisation concomitante (Accord Healthcare Inc., 2024, 15 novembre; APOTEX Inc., 2025, 23 septembre). En ce qui concerne les autres classes d'antibiotiques, les parties prenantes soulignent que les interactions décrites dans la littérature sont principalement associées au méthotrexate administré à forte dose. En dehors des sulfamidés, l'antibiothérapie ne constitue pas une situation nécessitant un arrêt immédiat de traitement, selon elles. Comme ces traitements sont généralement de courte durée, les interactions sont considérées comme ayant un impact clinique limité.

Les parties prenantes ont souligné que l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en combinaison avec le méthotrexate génère beaucoup de confusion entre les prescripteurs et les pharmaciens. Selon elles, cette coadministration est généralement acceptable, d'après le jugement clinique. En effet, les AINS sont fréquemment prescrits en association avec le méthotrexate et, aux faibles doses administrées, cette interaction est généralement considérée comme non significative sur le plan clinique. Enfin, selon l'expérience des parties prenantes, les autres interactions recensées dans les documents avec recommandations ne présentent aucun enjeu clinique particulier. Elles soulignent également que, dans la majorité des cas, les personnes qui reçoivent ces traitements font déjà l'objet d'un suivi adéquat.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATIONS NÉCESSITANT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE

Les situations suivantes **devraient** faire l'objet d'une attention particulière :

SITUATIONS NÉCESSITANT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE

Requièrent une discussion avec le prescripteur, une surveillance plus étroite ou un ajustement des doses.

- Anomalies ou antécédents d'anomalies dans les examens de laboratoire
- Antécédents de toxicité au méthotrexate ou autres antirhumatismaux
- **Comorbidités importantes**, principalement :
  - dyscrasies ou troubles sanguins préexistants;
  - diabète mal contrôlé;
  - hépatite B et C actives.
- Consommation d'alcool :
  - à éviter ou viser la consommation la plus faible.
- Épanchement pleural (modéré à grave)
- Déshydratation, p. ex. vomissements, diarrhée, gastroentérite
- Immunosuppression innée, acquise ou induite (autre que par le méthotrexate)
- **Infections avec ou sans prise d'antimicrobiens**, principalement en présence de :
  - fièvre ≥ 38 °C, détérioration de l'état général
  - considérer décaler la dose jusqu'à l'amélioration des symptômes ou la fin de l'antibiothérapie, le cas échéant.
- **Insuffisance hépatique** légère à modérée
- **Insuffisance rénale** légère à modérée :
  - DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73m^2.
- Maladies respiratoires modérées à graves, p. ex. maladie pulmonaire interstitielle, MPOC
- Personnes âgées, frêles ou avec des troubles neurocognitifs
- **Prise concomitante de certains médicaments**, dont :
  - **antibiotiques sulfamidés** (particulièrement à dose thérapeutique);
  - protoxyde d'azote (contexte d'abus de substance).

  AINS : généralement acceptable et dépend du jugement clinique.
- **Poids :**
  - faible poids (IMC inférieur à 18 kg/m^2);
  - obésité (IMC supérieur à 30 kg/m^2);
  - perte de poids significative.

2.3.2.2 Autres précautions concernant l'utilisation du méthotrexate

Certaines précautions d'utilisation et de manipulation sont mentionnées dans les documents retenus. Tout d'abord, les comprimés ne devraient pas être coupés, écrasés ou dilués avant d'être administrés (NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government – CEC, 2024). Les parties prenantes et l'OPQ[11] recommandent de ne pas broyer ni couper les comprimés de méthotrexate à l'extérieur d'une enceinte de sécurité biologique. Il est plutôt privilégié que la personne fractionne elle-même les comprimés ou d'utiliser des dosages plus faibles (p. ex. 2,5 mg).

Chez les enfants qui sont incapables d'avaler des comprimés, ceux-ci peuvent être dissous dans une petite quantité d'eau dans une seringue orale, puis mélangés à de la nourriture (p. ex. de la compote) afin d'en faciliter l'administration.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – MANIPULATION

Éviter d'écraser ou de diluer le méthotrexate, sauf en cas d'incapacité à avaler (p. ex. pédiatrie).
Il pourrait alors être dilué dans une seringue avec de l'eau et mélangé avec de la nourriture (p. ex. compote).

[11] https://guide.standards.opq.org/guides/medicaments-dangereux-ou-matieres-dangereuses et https://www.opq.org/pratique-professionnelle/questions-de-pratique/comment-manipuler-entreposer-et-eliminer-les-medicaments-dangereux-en-toute-securite/ (consultés le 2026-08-13).

2.3.3 Vaccination

Vaccins vivants atténués

Les documents retenus ainsi que la monographie du produit recommandent d'éviter les vaccins vivants atténués chez les personnes en traitement au méthotrexate (Accord Healthcare Inc., 2024, 15 novembre; APOTEX Inc., 2025, 23 septembre; Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; GUIPCAR Working Group, 2025; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; Kawahito *et al.*, 2023; Leal *et al.*, 2022; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). D'autres documents précisent qu'il sont à éviter seulement si des doses immunosuppressives sont administrées (NHS, 2021-2026). En effet, certains vaccins vivants atténués (p. ex. vaccin contre la fièvre typhoïde, la tuberculose, le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) pourraient être recommandés aux personnes qui prennent du méthotrexate à faible dose (≤ 25 mg), conformément au calendrier vaccinal national, à condition qu'elles ne prennent aucun autre immunosuppresseur (NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024), idem chez la clientèle pédiatrique (Onel *et al.*, 2022; Quartier *et al.*, 2025; Vicente *et al.*, 2025). Les parties prenantes préconisent d'éviter d'administrer les vaccins vivants atténués aux personnes qui reçoivent un traitement au méthotrexate, même à faible dose. De plus, le programme d'immunisation québécois (PIQ) considère la prise d'agents biologiques pour le traitement de maladies chroniques inflammatoires ou auto-immunes (dont le méthotrexate) comme une thérapie immunodépressive. Pendant le traitement, l'administration d'un vaccin vivant atténué est généralement contre-indiquée. Toutefois, il est mentionné que le degré d'immunodépression peut varier selon la dose et la durée du traitement. De plus, lorsqu'une personne prend plusieurs immunosuppresseurs à doses considérées comme faibles, il revient au professionnel de la santé de juger si la synergie entre ces médicaments entraine une immunodépression significative[12].

En revanche, les parties prenantes soulignent que, dans certains cas particuliers, notamment pour des vaccins avant un voyage, l'immunisation avec des vaccins vivants pourrait être envisagée. Dans ce cas, elles suggèrent de prévoir une pause thérapeutique de deux à quatre semaines avant et après la vaccination. L'objectif de cette pause et de rendre plus sécuritaire (pause prévaccin) et d'améliorer l'immunogénicité du vaccin (pause postvaccinale). Elles soulignent toutefois que la durée de cette pause dépend de la condition clinique de la personne et de sa capacité à arrêter son traitement. Les modalités d'administration du vaccin devraient donc être laissées à la discrétion de l'intervenant responsable de son administration, après discussion avec le prescripteur.

Chez les enfants, la décision apparaît plus complexe selon les parties prenantes. La pertinence de la vaccination peut notamment dépendre du contexte, comme la présence d'une éclosion (p. ex. rougeole). En dehors d'une telle situation, une attitude plus prudente est généralement privilégiée quant aux vaccins vivants atténués.

[12] https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccinologie-pratique/immunodepression/ (consulté le 10 juin 2026).

Les parties prenantes recommandent donc de discuter de chaque situation avec le prescripteur, ces décisions étant prises au cas par cas.

Vaccins inactivés

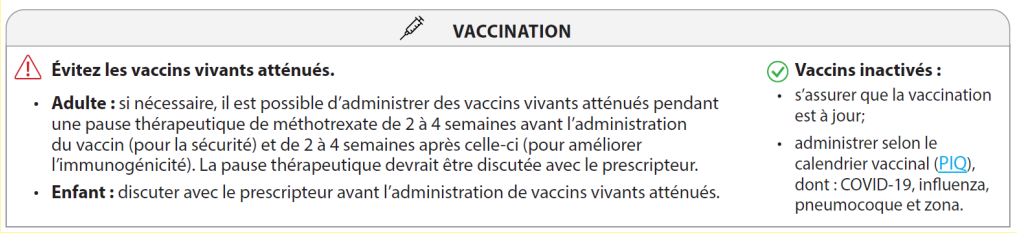
Les documents retenus et les parties prenantes consultés préconisent l'administration de vaccins inactivés selon le calendrier vaccinal régulier (Chu *et al.*, 2024; Leal *et al.*, 2022; Onel *et al.*, 2022; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Vicente *et al.*, 2025). Les documents avec recommandations spécifient plus particulièrement les vaccins contre :

- la Covid-19 (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024);
- l'influenza (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; Onel *et al.*, 2022; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Vicente *et al.*, 2025);
- le pneumocoque (si indiqué) (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Kawahito *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Vicente *et al.*, 2025);

Les parties prenantes précisent également qu'au Québec le vaccin contre le zona est un vaccin inactivé et qu'il devrait être ajouté à la liste des vaccins recommandés.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – VACCINATION

Les recommandations suivantes **devraient** être appliquées relativement à la vaccination :



2.4 Surveillance de la toxicité

Les rôles et les responsabilités des différents professionnels de la santé sont décrits dans les documents du NHS : spécialiste, médecin de famille, pharmacien et personnel infirmier (NHS, 2021-2026). Les parties prenantes consultées soulignent que la surveillance de la toxicité relève de la responsabilité de tous les professionnels de la santé qui assurent le suivi d'une personne en traitement au méthotrexate. Elles estiment qu'il est difficile de préciser les rôles et responsabilités des professionnels en raison de la diversité des contextes et des trajectoires de soins. Elles proposent de rester réaliste et interdisciplinaire dans le partage des tâches afin d'éviter de surcharger certains professionnels de la santé. De plus, selon elles, il est essentiel de veiller à ce que les personnes sans médecin de famille bénéficient d'un suivi adéquat, notamment en ce qui concerne les bilans sanguins, et fassent l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse afin de détecter précocement la toxicité.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ

Les recommandations suivantes **devraient** être appliquées en lien avec la surveillance de la toxicité :

Tout professionnel devrait rester vigilant quant à la présence de manifestations ou de conditions cliniques, ainsi qu'à toute anomalie des résultats de laboratoire pouvant indiquer de la toxicité. Contacter le prescripteur, le cas échéant.

2.4.1 Manifestations ou conditions cliniques à surveiller

Certains documents retenus recommandent d'interroger et vérifier la présence de signes ou symptômes de toxicité à chaque consultation (Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; NSW Government - SESLHD, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024). Deux documents du NHS mentionnent que les effets indésirables sont généralement liés à la posologie et que la plupart disparaissent à la suite d'une réduction de dose ou à l'arrêt du traitement (IPNSM, 2025b; NHS - Derbyshire joint area prescribing committee, 2023). De plus, des effets indésirables mineurs et communs peuvent survenir le lendemain de l'administration (24 à 48 heures après l'administration) (Chu *et al.*, 2024; Siegfried *et al.*, 2023). Les documents retenus mentionnent plusieurs effets indésirables fréquents associés à la prise de méthotrexate, dont :

- des troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, perte d'appétit, vomissements, douleurs abdominales, anorexie (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Lichtenstein *et al.*, 2025; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Vicente *et al.*, 2025; Wollenberg *et al.*, 2026);
- de la somnolence, de la fatigue, une sensation de malaise (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Queensland

Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026);

- des maux de tête (HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023);
- des ulcères buccaux, mucosites ou stomatites bénignes (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023; Vicente *et al.*, 2025);
- une perte de cheveux (Andrade-Ortega *et al.*, 2024; Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Lu *et al.*, 2021; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023).

Les documents mentionnent également d'autres manifestations cliniques, plus rares, qui sont associées à des signes d'intoxication et qu'il est important de repérer et de prendre en charge rapidement :

- **signes de myélosuppression**, p. ex. saignements ou ecchymoses inexpliquées, ulcères buccaux sévères, fièvre et frisson, maux de gorge sévères (ANSM, 2025; Andrade-Ortega *et al.*, 2024; Chu *et al.*, 2024; Fiehn *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPMSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Ko *et al.*, 2025; Leal *et al.*, 2022; Lichtenstein *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023);
  - infection inhabituelle ou plus fréquente (signes d'infection dont adénopathies) (HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Purdy *et al.*, 2026; Quartier *et al.*, 2025; Siegfried *et al.*, 2023);
- **signes de toxicité pulmonaire** (troubles respiratoires), p. ex. essoufflement, dyspnée, toux persistante, fièvre, frissons (Chu *et al.*, 2024; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Lichtenstein *et al.*, 2025; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Quartier *et al.*, 2025; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023);
- **troubles gastro-intestinaux ou signes d'hépatotoxicité**, p. ex. nausées, vomissements, diarrhée sévère, hématémèse, selles noires ou sanglantes, stomatites, ulcères buccaux, douleurs abdominales, ulcères gastro-intestinaux, urine foncée, démangeaisons, signes d'ictère (ANSM, 2025; Andrade-Ortega *et al.*, 2024; Fiehn *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Ko *et al.*, 2025; Leal

et al., 2022; Lichtenstein *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Purdy *et al.*, 2026; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023);

- **troubles rénaux**, p. ex. insuffisance rénale, néphropathie (Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Quartier *et al.*, 2025; Worm *et al.*, 2021);
- **phototoxicité** : coups de soleil graves, éruptions cutanées accompagnées de papules ou de cloques (photosensibilité) (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS - Derbyshire joint area prescribing committee, 2023; NSW Government - SESLHD, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024);
- **troubles de la peau ou des tissus sous-cutanés**, p. ex. éruption érythémateuse sévère, démangeaisons, urticaire, réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse cutanée) (ANSM, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021);
- **troubles du système nerveux**, p. ex. maux de tête, somnolence, vertiges, fatigue (Bart Health NHS Trust, 2021; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024).

Les parties prenantes soulignent qu'il est difficile de vérifier l'ensemble de ces manifestations cliniques à chaque contact avec une personne qui prend du méthotrexate. Elles recommandent plutôt de mettre l'accent sur la vigilance clinique des professionnels, notamment à l'égard des principaux signes de toxicité, et sur l'importance de demeurer attentif aux manifestations rapportées par la personne.

Elles proposent de prioriser les signes et symptômes les plus fréquents et significatifs, soit les manifestations gastro-intestinales trouvées dans les documents avec recommandations. Les parties prenantes proposent d'ajouter les signes et symptômes rares ou peu spécifiques séparément, soit les signes : de toxicité pulmonaire, de myélosuppression et d'infections opportunistes (fièvre, frissons). Elles suggèrent également de retirer les diagnostics et les résultats d'analyses de laboratoire en plus des signes de néphrotoxicité qui sont surtout rapportés en contexte oncologique.

Les parties prenantes rappellent que les signes d'intoxication sont souvent les mêmes que les effets indésirables associés à la prise de méthotrexate, notamment chez les enfants. Il est donc important, selon elles, de porter une attention particulière à la fréquence et à l'intensité des symptômes ainsi qu'aux changements radicaux, inhabituels ou persistants combinés à l'état de santé général de la personne, p. ex. incapacité à s'alimenter et à s'hydrater.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – LA SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ

Les manifestations ou conditions cliniques suivantes **devraient** faire l'objet d'une surveillance, puisqu'elles peuvent indiquer de la toxicité :

Bien que rares, certaines manifestations ou conditions cliniques peuvent indiquer de la toxicité et nécessite de la vigilance.

PREMIERS SIGNES	⚠ RARES, MAIS GRAVES
• Nausées ou vomissements • Diarrhées • Douleurs abdominales • Stomatites, mucosites, ulcères buccaux • Perte d'appétit	• Dyspnée • Toux persistante (sans autres signes d'infection) • Fièvre et frissons (sans autres signes d'infection) • Saignements ou ecchymoses inexpliqués • Stomatites et ulcères buccaux sévères (empêchant l'alimentation et l'hydratation) • Infections plus fréquentes ou inhabituelles (p. ex. infections opportunistes) • Maux de gorge sévères, adénopathies

Des effets indésirables mineurs, transitoires et communs peuvent survenir au cours des 24 à 48 heures après l'administration du méthotrexate (p. ex. nausées, diarrhée, fatigue, vertiges, ulcères buccaux). Généralement plus fréquents lors de l'amorce du méthotrexate.

Une attention particulière devrait être portée aux situations suivantes en lien avec les manifestations cliniques pouvant indiquer de la toxicité :

⚠ **Porter une attention particulière :**
- aux changements radicaux, inhabituels ou persistants ainsi qu'à la fréquence et l'intensité des manifestations et conditions cliniques pouvant indiquer de la toxicité.
- à l'état de santé général de la personne (p. ex. capacité à s'alimenter et à s'hydrater).

2.4.2 Examens de laboratoire à réaliser

La majorité des documents retenus rapportent des modalités de suivi de la toxicité associée au méthotrexate au moyen de bilans sanguins réguliers (Chu *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2021; Narbutt *et al.*, 2021; Nash *et al.*, 2024; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Purdy *et al.*, 2026; ANZMUSC, 2026a; ANZMUSC, 2026b). Les parties prenantes rapportent notamment qu'une intoxication peut survenir en cas de détérioration de la fonction rénale, situation qui se présente fréquemment sans signe clinique apparent, mais qui peut être détectée au moyen des bilans sanguins.
Les principaux tests recommandés dans les documents retenus sont :

- une **formule sanguine** complète (Abud-Mendoza *et al.*, 2024; Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024; GUIPCAR Working Group, 2025; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Ko *et al.*, 2025; Leal *et al.*, 2022; Lichtenstein *et al.*, 2025; Lodyga *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Onel *et al.*, 2022; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Scott *et al.*, 2025; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026a; ANZMUSC, 2026b; Vicente *et al.*, 2025; Wollenberg *et al.*, 2026);
- des tests de la **fonction hépatique** (Abud-Mendoza *et al.*, 2024; Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; Fiehn *et al.*, 2024; GUIPCAR Working Group, 2025; IPNSM, 2025a; Ko *et al.*, 2025; Lichtenstein *et al.*, 2025; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*,

2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD2025; Onel *et al.*, 2022; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Scott *et al.*, 2025; ANZMUSC, 2026a; ANZMUSC, 2026b; Vicente *et al.*, 2025) :

  - alanine aminotransférase (ALT) et/ou aspartate aminotransférase (AST) (Bechman *et al.*, 2025; GUIPCAR Working Group, 2025; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Leal *et al.*, 2022; Lodyga *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; NHS, 2021-2026; Onel *et al.*, 2022; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Wollenberg *et al.*, 2026; Worm *et al.*, 2021);
  - albumine (Bechman *et al.*, 2025; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; RCN, 2021);
  - gamma-glutamyl transférase (GGT) (HAS, 2025; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026);

- des tests de la **fonction rénale** (Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; Fiehn *et al.*, 2024; GUIPCAR Working Group, 2025; Ko *et al.*, 2025; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; Onel *et al.*, 2022; ANZMUSC, 2026a) :
  - urée et électrolytes (GUIPCAR Working Group, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; Onel *et al.*, 2022; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021);
  - créatinine (Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; GUIPCAR Working Group, 2025; HAS, 2025; Kameda *et al.*, 2023; Leal *et al.*, 2022; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nash *et al.*, 2024; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Onel *et al.*, 2022; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026b);
  - ClCr (NHS, 2021-2026) ou DFGe (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021).

Les parties prenantes mentionnent que les tests inclus dans le bilan de routine d'une personne qui prend du méthotrexate sont la formule sanguine complète, l'ALT, l'albumine et la créatine. Elles mentionnent que l'analyse de l'AST ne devrait pas être réalisée. Cette position est notamment en ligne avec les recommandations de l'INESSS sur l'utilisation judicieuse des analyses biomédicales (INESSS, 2025). Finalement, selon les parties prenantes, l'inclusion d'éosinophilie, de GGT, d'urée électrolytes et de bilirubine n'est pas recommandée dans le cadre des analyses de routine pour la surveillance de routine de la toxicité au méthotrexate au Québec. Elles indiquent également que les valeurs du DFGe sont les plus fréquemment employées par les cliniciens de première ligne. Il convient toutefois de rappeler que la clairance de la créatinine demeure un paramètre couramment employé en pharmacie, notamment pour l'ajustement de certaines médications.

Finalement, les parties prenantes soulignent que les dosages sanguins de méthotrexate ne sont pas recommandés dans un contexte non oncologique. Leur réalisation, qui peut mener à une mauvaise prise en charge, devrait être évitée.

Fréquence du suivi

Lors de la phase initiale du traitement, certains documents recommandent un suivi toutes les deux semaines jusqu'à ce que la dose de méthotrexate soit stable depuis six semaines (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Ko *et al.*, 2025; Masson Regnault *et al.*, 2025; NHS, 2021-2026). Le suivi peut ensuite être réalisé une fois par mois durant deux à trois mois (Damiani *et al.*, 2023; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Une fois la dose stable depuis trois mois (phase de maintien), il est recommandé d'effectuer le suivi :

- tous les trois mois (Bechman *et al.*, 2025; Chu *et al.*, 2024; Damiani *et al.*, 2023; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Narbutt *et al.*, 2021; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; Quartier *et al.*, 2025; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021);
- tous les deux à trois mois (Ko *et al.*, 2025);
- tous les trois à quatre mois (Onel *et al.*, 2022; Siegfried *et al.*, 2023; ANZMUSC, 2026a);
- tous les trois à six mois (GUIPCAR Working Group, 2025; ANZMUSC, 2026b; Vicente *et al.*, 2025);
- tous les un à trois mois (Kameda *et al.*, 2023);

En cas d'augmentation de la dose, il est recommandé d'effectuer un suivi plus rapproché jusqu'à ce que la posologie soit stable puis de revenir à la fréquence usuelle (NHS, 2021-2026; Onel *et al.*, 2022; RCN, 2021). Les personnes qui sont plus à risque de toxicité pourraient devoir subir des examens plus fréquents (Bechman *et al.*, 2025; Damiani *et al.*, 2023; Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026; NSW Government - CEC, 2024; RCN, 2021; ANZMUSC, 2026b). De plus, il est mentionné qu'en présence d'anomalies dans les résultats la fréquence des examens pourrait également être augmentée (NHS - Derbyshire joint area prescribing committee, 2023; ANZMUSC, 2026a).

Selon certaines parties prenantes, en début de traitement et lors des ajustements de doses, les prélèvements sont généralement réalisés aux deux semaines pour le premier mois puis aux quatre semaines durant deux mois. Ensuite, lorsque la dose est stable, les examens peuvent être réalisés tous les deux à quatre mois, selon la situation clinique. Elles proposent d'offrir davantage de flexibilité en prévoyant une fenêtre de suivi plus large afin de permettre l'adaptation aux besoins de chaque personne.

Analyses des résultats et conduite à tenir

Les documents retenus mentionnent des résultats de laboratoire qui nécessitent une attention particulière relativement à l'usage sécuritaire du méthotrexate (Tableau 2). Dans ces situations, l'arrêt du méthotrexate, la diminution de la dose ou la répétition du test peut être indiqué. Le prescripteur devrait également être averti dans ces situations.

Tableau 2 Résultats de laboratoire nécessitant une attention particulière

Résultats		Conduite à tenir	Références
Numération des globules blancs	< 2 x 10^9/L	Suspendre le méthotrexate	(Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024)
	< 3 x10^9/L	Réduire la dose ou arrêter le traitement	(Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; Siegfried *et al.*, 2023)
	< 3,5 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026)
	< 4 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(Bart Health NHS Trust, 2021)
Neutrophiles	< 0,5 x 10^9/L	Suspendre le méthotrexate	(Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024)
	< 1 x 10^9/L	Réduire la dose ou arrêter le traitement	(Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; Siegfried *et al.*, 2023)
	< 1,6 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026)
	< 2 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(Bart Health NHS Trust, 2021; NHS - Countess of Chester Hospital, 2024)
Lymphocytes	< 0.5 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(NHS, 2021-2026)
Plaquettes	< 50 x 10^9/L	Suspendre le méthotrexate	(Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024)
	< 100 x 10^9/L	Réduire la dose ou arrêter le traitement	(Bechman *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; Siegfried *et al.*, 2023)
	< 120 x 10^9/L	Suspendre le méthotrexate	(IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS - Countess of Chester Hospital, 2024)
	< 140 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(NHS, 2021-2026)
	< 150 x 10^9/L	Considérer la suspension du méthotrexate	(Bart Health NHS Trust, 2021)
Éosinophilie	> 0,5 x 10^9/L	Suspendre le méthotrexate	(IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026)
	> limite supérieure de la normale	Suspendre le méthotrexate	(Bechman *et al.*, 2025)

Résultats		Conduite à tenir	Références
Volume moyen des globules rouges	> 105 fL	Suspendre le méthotrexate et vérifier les taux de vitamine B12 et de folates, la consommation d'alcool ainsi que la fonction thyroïdienne	(IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026)
	> 110 fL	Considérer la suspension du méthotrexate	(NHS-Coventry and Warwickshire area prescribing Committee, 2024)
ALT et/ou AST	> 3 fois la limite supérieure normale	Suspendre le méthotrexate	(IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS - Derbyshire joint area prescribing committee, 2023; NHS - England, 2022; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; RCN, 2021; Siegfried *et al.*, 2023; Vicente *et al.*, 2025)
	> 2 fois la limite supérieure normale	Réduire la dose de méthotrexate Considérer la suspension du méthotrexate Répéter le test	(Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; Nast *et al.*, 2021; NHS, 2021-2026; Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024; Siegfried *et al.*, 2023; Worm *et al.*, 2021)
	> 100 unités/ml	Suspendre le méthotrexate	(NHS, 2021-2026)
	Augmentation soudaine (doublement par rapport à la valeur de référence)	Considérer la suspension du méthotrexate	(NHS, 2021-2026)
Albumine sérique	Baisse inexpliquée du taux d'albumine sérique (< 30 g/L)	Suspendre le méthotrexate	(IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026)
	< limite inférieure de la normale	Rechercher d'autres causes possibles	(Bechman *et al.*, 2025)
Créatinine	Augmentation > 30 % durant une période de 12 mois	Considérer la suspension du méthotrexate et répéter le test	(NHS, 2021-2026)
	Augmentation > 15 %	Considérer la suspension du méthotrexate	(Bart Health NHS Trust, 2021)
ClCr	< 60 ml/min	Considérer la suspension du méthotrexate	(NHS, 2021-2026)
DFGe	< 60mL/min/1,73m²	Réduire la dose, considérer la suspension ou répéter le test	(NHS, 2021-2026)
	< 20mL/min/1,73m²	Suspendre le méthotrexate	(Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service, 2024)
	< 30mL/min/1,73m²	Suspendre le méthotrexate	(NHS - Norfolk and Waveney Therapeutics advisory group, 2024; NHS - Royal Cornwall Hospitals Trust, 2026)

Un document précise qu'une élévation transitoire des transaminases peut survenir au cours des jours suivant l'administration de la dose et que des anomalies peuvent être observées dans les tests de la fonction hépatique chez les enfants (Siegfried *et al.*, 2023)

Selon les parties prenantes, les résultats de laboratoire et la conduite à tenir qui en découle sont des renseignements essentiels pour soutenir la prise de décision des professionnels de première ligne. De plus, les parties prenantes estiment que, pour l'évaluation de la fonction hépatique, il n'est pas souhaitable de présenter simultanément des seuils exprimés en fonction des limites supérieures de la normale et des seuils exprimés en valeurs absolues, car cela pourrait créer de l'ambiguïté quant au critère à privilégier. Elles soulignent que les seuils exprimés en nombre de fois par rapport à la limite supérieure de la normale sont souvent favorisés en raison des variations observées d'un laboratoire à l'autre. Il est également mentionné qu'en présence d'une ALT plus de deux fois la limite supérieure de la normale il convient de rechercher d'autres causes potentielles (p. ex. consommation d'alcool, ajout récent de médicaments). L'augmentation de l'acide folique ou l'ajout d'hydroxychloroquine peuvent aussi être considérés.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – LA SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ

Les examens de laboratoire suivants **devraient** être réalisés afin de surveiller la toxicité du méthotrexate :

EXAMENS	FRÉQUENCE	RÉSULTATS	ACTIONS
Formule sanguine complète	**Début de traitement ou ajustement de dose** Aux 2 semaines durant 1 mois puis 1 fois par mois durant 2 mois **Dose stable** (depuis au moins 3 mois) Aux 2 à 4 mois *La fréquence du suivi peut varier selon la situation clinique*	• Numération des globules blancs < 3,5 10^9/L • Neutrophiles < 1,6 x 10^9/L • Lymphocytes < 0,5 x 10^9/L • Plaquettes < 100 x 10^9/L • Volume moyen des globules rouges > 105 fL (rechercher d'abord d'autres causes que la toxicité)	Considérer l'arrêt du méthotrexate ou réduire la dose. ⚠ Contacter le prescripteur.
Fonction hépatique • ALT • Albumine		• ALT[a] > 3 fois la limite supérieure normale • Baisse inexpliquée du taux d'albumine sérique (< 30 g/L)	
		• ALT[a] > 2 fois la limite supérieure normale	Rechercher les causes possibles et considérer une réduction de la dose.
Fonction rénale • Créatinine		• Augmentation de la créatinine > 30 % en 12 mois • DFGe < 30ml/min/1,73m²	Considérer l'arrêt du méthotrexate. ⚠ Contacter le prescripteur.
		• DFGe < 60ml/min/1,73m² (tendance à la baisse) • DFGe entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² (stable)	Considérer une réduction de la dose.
☒ **Le dosage plasmatique du méthotrexate n'est pas recommandé** en contexte non oncologique.			

a. Une élévation transitoire des transaminases peut survenir au cours des jours suivant l'administration de méthotrexate.

Particularités

Outre l'interprétation des valeurs absolues issues des analyses de laboratoire, il est également pertinent d'observer les tendances qui se dégagent des résultats (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026). Une tendance rapide à la hausse ou à la baisse d'une valeur devrait inciter à la prudence (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; NHS, 2021-2026). À l'inverse, des changements mineurs dans les résultats de laboratoire sont fréquents et normaux; ils

disparaissent spontanément et ne sont souvent pas liés au méthotrexate lui-même (Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025b).

Selon certains documents retenus, les professionnels engagés dans le suivi d'une personne qui prend du méthotrexate devraient s'assurer que les détails de la prise en charge ainsi que tout changement sont consignés dans le dossier de la personne, p. ex. posologie et jour de la prise du méthotrexate et de l'acide folique, bilans de référence, modalités et résultats d'examens de laboratoire (Bechman *et al.*, 2025; NHS, 2021-2026).

Finalement, les parties prenantes mentionnent qu'avec le temps certaines personnes peuvent cesser d'effectuer les prélèvements recommandés. Elles soulignent qu'il demeure important de rester vigilant quant au suivi des résultats et au respect du calendrier de surveillance, ces examens étant essentiels pour assurer un suivi adéquat et sécuritaire ainsi que pour détecter toute détérioration de l'état clinique. S'il n'y a pas de résultats depuis plus de six mois, le prescripteur devrait en être informé et la personne encouragée à réaliser les examens requis.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – LA SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ

Une attention particulière aux éléments suivants **devrait** être portée en lien avec les examens de laboratoire :

Interpréter les résultats selon leur tendance :	**Documenter au dossier :**	**En l'absence de résultat d'examens de laboratoire depuis plus de 6 mois :**
• Des variations mineures dans les résultats des examens sont fréquentes, normales et généralement autorésolutives. • Toute variation rapide devrait inciter à la prudence.	• la fréquence des examens; • les résultats de laboratoire.	• encourager la personne à prendre rendez-vous et à se présenter pour ses prélèvements sanguins; • contacter le prescripteur.

2.5 Suspicion de toxicité

En présence de manifestations cliniques pouvant indiquer de la toxicité, les documents retenus recommandent de suspendre le traitement et de contacter un spécialiste selon leur gravité et leur durée (Chu *et al.*, 2024; IPNSM, 2025a; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Les parties prenantes précisent les actions à entreprendre en présence de suspicion de toxicité au méthotrexate, p. ex. manifestations cliniques de toxicité ou de suspicion d'intoxication involontaire. Elles soulignent que les actions devraient être adaptées à la gravité des manifestations observées, soit : appel au CAPQ, consultation à l'urgence en cas de manifestations graves ou encore organisation d'un suivi en clinique médicale (dans un délai de moins de 48 heures) en présence de symptômes non alarmants. Par ailleurs d'autres mesures pourraient également être envisagées, telles que la diminution de la dose, la suspension du traitement ou la réalisation d'analyses de laboratoire. Dans tous les cas, le prescripteur devrait être avisé de la situation.

Des enjeux d'accès à un rendez-vous en présence de symptômes de légers à modérés ont été soulevés par les parties prenantes, particulièrement pour les personnes qui ne sont pas suivies par un médecin de famille ou une infirmière praticienne spécialisée (IPS). Il est important de prévoir un délai pour l'obtention d'un rendez-vous : par exemple, s'il n'y a pas de prescripteur actif, le suivi médical devrait être assuré dans un délai de moins de 48 heures, p. ex. consultation sans rendez-vous, groupe de médecine de famille (GMF) ou le service des urgences.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SUSPICION DE TOXICITÉ

Les actions suivantes **devraient** être réalisées en présence d'une suspicion de toxicité :

Selon la gravité des manifestations ou conditions cliniques pouvant indiquer de la toxicité ou des résultats de laboratoire :

- → appeler le CAPQ;
- → orienter la personne vers l'urgence ou une clinique médicale (dans les 48 h);
- → contacter le prescripteur;
- → effectuer ou répéter les examens complémentaires;
- → ajuster la dose de méthotrexate ou d'acide folique.

1-800 463-5060

Contacter le CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC (CAPQ), notamment pour :

- une suspicion de surdosage (erreur posologique) ou des questions relatives aux intoxications.

2.6 Éducation thérapeutique

Rôles et responsabilités de l'usager

Les documents du NHS indiquent que l'usager joue un rôle important dans l'utilisation sécuritaire du méthotrexate et qu'il devrait assumer plusieurs responsabilités à cet égard. Selon ces documents, les principaux rôles et responsabilités de l'usager comprennent notamment les éléments suivants (NHS, 2021-2026) :

- prendre le méthotrexate conformément à l'ordonnance;
- se présenter aux rendez-vous de suivi (prise de sang de routine);
- limiter sa consommation d'alcool;
- informer le médecin traitant et le pharmacien de toute prise de médicament, y compris ceux en vente libre;
- utiliser une contraception efficace et informer le médecin traitant en cas de suspicion ou de projet de grossesse;
- signaler rapidement toutes manifestations de toxicité.

Information à transmettre

Les documents du NHS et d'autres documents retenus soulignent l'importance de transmettre de l'information claire à chaque nouvelle ordonnance, renouvellement d'ordonnance ou lors de l'administration du méthotrexate (ANSM, 2022; ANSM, 2024;

ANSM, 2025; NHS, 2021-2026). Premièrement, la personne devrait être soigneusement informée de la posologie et de la fréquence d'administration du méthotrexate (ANSM, 2022; ANSM, 2024; ANSM, 2025; Bechman *et al.*, 2025; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; ISMP, 2026) ainsi que de la différence de schéma de prise avec l'acide folique (NHS - Countess of Chester Hospital, 2024; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024). De plus, la personne devrait être informée des risques potentiellement graves de surdosage si le méthotrexate est pris plus d'une fois par semaine. Les parties prenantes précisent que les parents se mêlent fréquemment entre la prise du méthotrexate et celle de l'acide folique. Ils ne font pas toujours la distinction entre celui qui doit être pris une fois par semaine et l'autre parfois plusieurs fois par semaine. De plus, il est ajouté que les comprimés se ressemblent beaucoup, ce qui peut ajouter à la confusion. Elles proposent de mettre l'accent sur la distinction et sur l'importance de ne pas se tromper entre les comprimés.

Deuxièmement, les documents recommandent d'informer la personne sur les effets indésirables et les signes de toxicité (ANSM, 2022; ANSM, 2025; Bechman *et al.*, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; Kameda *et al.*, 2023; Masson Regnault *et al.*, 2025; Nast *et al.*, 2026; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; RCN, 2021) et sur l'importance de consulter rapidement en présence de ces manifestations (ANSM, 2022; ANSM, 2024; ANSM, 2025; Bechman *et al.*, 2025; HAS, 2025; Kameda *et al.*, 2023; Nast *et al.*, 2026; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; RCN, 2021).

Troisièmement, certains documents retenus recommandent de fournir de l'information sur la manipulation sécuritaire du méthotrexate ainsi que sur la gestion des déversements et l'élimination des déchets (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; RCN, 2021). Ils préconisent notamment le port de gants à usage unique ou le lavage des mains immédiatement après la manipulation du médicament (IPNSM, 2025a; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Les parties prenantes précisent toutefois que les protocoles de manipulation applicables aux agents chimiothérapeutiques ne s'appliquent généralement pas aux faibles doses de méthotrexate. Pour les personnes auxquelles des injections de méthotrexate sont prescrites, il est recommandé de fournir un contenant pour objets tranchants conçu spécifiquement pour les déchets cytotoxiques (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Ces déchets devraient ensuite être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur en matière de gestion des déchets dangereux (NHS, 2021-2026; RCN, 2021).

Enfin, d'autres renseignements à transmettre à la personne sont mentionnés dans les documents retenus :

- marche à suivre en cas d'oubli d'une dose (Bechman *et al.*, 2025; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024) :
  - dose est oubliée dans un délai d'un ou deux jours, prendre dès que possible (NHS, 2021-2026);

    - dose dont le retard est de trois jours ou plus : doit être purement et simplement ignorée (NHS, 2021-2026);
    - prendre la dose suivante au jour habituel prévu (NHS, 2021-2026);
- importance de la vaccination (Bechman *et al.*, 2025; NHS, 2021-2026);
- importance et rôle des examens de suivi (Bechman *et al.*, 2025; HAS, 2025; IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; NHS, 2021-2026; NSW Government - SESLHD, 2025; NSW Government - CEC, 2024; RCN, 2021).

Les parties prenantes soulignent l'importance de porter une attention particulière à l'information transmise au sujet du méthotrexate afin d'éviter qu'il soit perçu comme un agent chimiothérapeutique. Une telle perception pourrait engendrer de l'anxiété, des inquiétudes injustifiées ou de la confusion chez la personne traitée. Les parties prenantes recommandent également de préciser que la prise de méthotrexate peut être associée à une augmentation du risque d'infection. Elles soulignent néanmoins que ce risque varie selon les personnes et n'est pas toujours observé, particulièrement chez les enfants. De plus, elles jugent essentiel de communiquer clairement les situations pouvant justifier une interruption temporaire du traitement ainsi que les circonstances qui nécessitent une consultation. De façon générale, elles considèrent qu'une personne bien informée contribue à renforcer la sécurité d'utilisation du méthotrexate.

L'usagère et les proches consultés rapportent que l'information reçue au sujet du méthotrexate est souvent limitée et transmise de façon non systématique. Les renseignements fournis portent principalement sur la posologie hebdomadaire et certaines consignes de base, comme le moment de la prise du médicament et la supplémentation en acide folique. Peu d'information est communiquée concernant les risques associés aux erreurs de dosage, les signes de toxicité à surveiller ou les situations nécessitant une interruption temporaire du traitement ou une consultation auprès d'un professionnel de la santé. Certaines personnes consultées suggèrent également de faire des rappels périodiques, y compris pour les patients qui prennent ce traitement depuis plusieurs années.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

INFORMER LA PERSONNE OU LE PROCHE :

- ☐ De la sécurité du traitement si pris adéquatement.
- ☐ Du risque de toxicité associé à une prise quotidienne plutôt qu'hebdomadaire.
- ☐ Des instructions posologiques du méthotrexate et de l'acide folique (rôle et distinction entre les deux).
- ☐ D'une possible augmentation du risque d'infection : importance de la vaccination, du lavage des mains et d'éviter les contacts avec les personnes qui présentent des signes d'infection.
- ☐ Des situations qui nécessitent une suspension du méthotrexate ainsi qu'une consultation avec un professionnel de la santé.

ÉDUQUER LA PERSONNE OU LE PROCHE SUR :

- ☐ Les manifestations ou conditions cliniques pouvant indiquer de la toxicité et l'importance de consulter rapidement si elles apparaissent.
- ☐ Le rôle des examens de laboratoire réguliers dans la surveillance de la toxicité (y compris sa fréquence et ses modalités).
- ☐ La **manipulation** du méthotrexate :
  - Pour les comprimés : respecter les règles d'hygiène de base (lavage des mains) sans précaution particulière.
  - Pour toute injection : les proches aidants devraient porter des gants jetables.
  - Éviter de manipuler le méthotrexate en cas de grossesse ou d'allaitement.
- ☐ La conduite à tenir en cas d'**oubli d'une dose**, p. ex. :
  - Dans un délai 1-2 jours : prendre dès que possible et prendre la dose suivante au jour prévu.
  - Dans un délai de 3 jours ou plus : sauter la prise et prendre la dose suivante au jour prévu.

  Adapter l'horaire de prise de l'acide folique (24 h après la prise de méthotrexate).

ENCOURAGER LA PERSONNE OU LE PROCHE À :

- Rapporter les comprimés ou injecteurs non utilisés à la pharmacie (utilisation d'une boite biorisque pour les seringues).
- ☐ Limiter le plus possible sa consommation d'alcool.
- ☐ Utiliser une contraception efficace et à planifier l'arrêt du méthotrexate avec le prescripteur en cas de projet de conception.
- ☐ Déclarer la prise de tout médicament, y compris ceux en vente libre (p. ex. produits de santé naturels).

2.7 Considérations environnementales

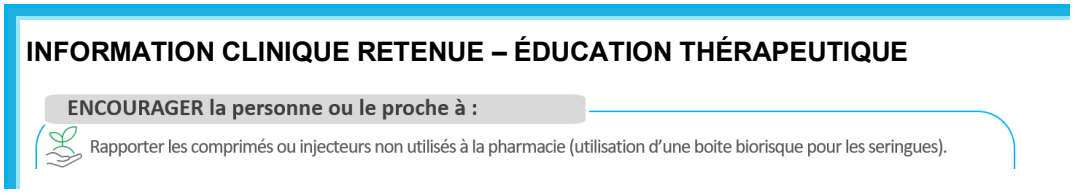
Les enjeux environnementaux liés à l'usage sécuritaire du méthotrexate à faibles doses sont peu abordés dans les documents avec recommandations. La gestion adéquate des déchets cytotoxique est traitée dans quelques documents retenus. Notamment, il est recommandé d'éliminer les déchets cytotoxiques conformément à la réglementation locale en matière d'élimination des déchets dangereux (NHS, 2021-2026; RCN, 2021). Il convient également d'offrir de la formation à la personne sur la manipulation, le stockage, les déversements et l'élimination sécuritaire des déchets cytotoxiques (IPNSM, 2025a; IPNSM, 2025b; RCN, 2021).

De l'information sur les enjeux environnementaux associés à l'usage du méthotrexate à faible dose a également été repérée à la suite d'une revue narrative sur les risques pour l'environnement et la santé humaine, ainsi que sur les pratiques recommandées en matière de manipulation et d'élimination à domicile. Les données sur les impacts environnementaux du méthotrexate à faible dose sont très limitées dans la littérature. Selon JanusInfo, aucune information n'est disponible concernant sa toxicité environnementale. À défaut de données écotoxicologiques suffisantes, un risque d'impact environnemental et de persistance du méthotrexate dans l'environnement ne peut être exclu (Janusinfo, 2023). Les données recueillies dans le cadre des travaux portent principalement sur les pratiques de disposition du médicament et des contaminants. Il est à noter que certains documents ne font pas de distinction claire entre

le méthotrexate à forte dose, à visée chimiothérapeutique, et le méthotrexate à faible dose.

Disposition du méthotrexate

Il n'existe aucune donnée quantitative spécifique au méthotrexate établissant un lien entre le comportement des personnes en matière d'élimination des médicaments et la contamination de l'environnement. Puisque le méthotrexate est une substance cytotoxique, tout produit non utilisé ou tout déchet devrait être éliminé conformément aux dispositions locales applicables aux produits cytotoxiques (Janusinfo, 2023). Cependant, contrairement à l'utilisation du méthotrexate à forte dose, aucune précaution particulière n'est requise lors de la manipulation des liquides biologiques (p. ex. tirer la chasse d'eau à plusieurs reprises) (CATAG, 2020; Robinson P *et al.*, 2014).



FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX

Forces

Méthodologique

- Les présents travaux reposent sur la triangulation de données provenant des documents avec recommandations ainsi que de données contextuelles et de la perspective de différentes parties prenantes. Cette triangulation des données s'appuie sur un processus scientifique et sur une méthodologie et des processus valides et rigoureux pour chaque source.
- Les travaux ont inclus une recherche des documents avec recommandations portant sur l'usage du méthotrexate, mais aussi sur différentes conditions inflammatoires pour lesquelles le méthotrexate peut être employé, p. ex. polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, arthrite juvénile, eczéma, maladie de Crohn et lupus. Au total, ce sont 58 documents qui ont été retenus.
- Le comité consultatif assemblé dans le cadre des travaux était constitué de cliniciens de domaines variés et complémentaires, dont des représentantes du CAPQ. De plus, l'outil produit a été apprécié par de futurs utilisateurs de pratique et de régions diversifiées et il a fait l'objet d'une révision par des lecteurs externes disposant d'une expertise sur le sujet. Finalement, les travaux ont été validés par les ordres professionnels concernés (CMQ, OIIQ et OPQ) en fin de projet.
- Une personne qui prend du méthotrexate, une proche aidante ainsi qu'un parent d'un enfant qui prend du méthotrexate ont été consultés lors d'entretiens individuels. Cette consultation visait essentiellement à récolter de l'information sur la perspective des personnes relativement à l'usage sécuritaire du méthotrexate et leurs besoins en termes d'information sur le sujet.

Contenu

- Un outil court, concis et adapté aux besoins des professionnels de la première ligne a été produit. De plus, l'outil s'adresse à plusieurs professionnels de la santé et favorise une approche de responsabilité partagée et interdisciplinaire dans la surveillance de la toxicité.
- L'outil clinique s'adresse à la fois à la population adulte et pédiatrique. De plus, plusieurs sujets sont couverts, dont la prévention et la surveillance de la toxicité au moyen du repérage de signes et symptômes et d'examens de laboratoire.
- L'outil clinique développé inclut une section sur l'éducation thérapeutique afin de renforcer l'engagement et de responsabiliser la personne pour un usage plus sécuritaire du méthotrexate.

Limites

Méthodologique

- La majorité des documents retenus présentent des limites méthodologiques importantes dans plusieurs des domaines d'évaluation de la grille AGREE II.
- Plusieurs des documents inclus proviennent de différentes organisations régionales du système public de santé anglais (NHS). En conséquence, il y a une surreprésentation de recommandations qui ont été contextualisées à cette région. De plus, ces documents ne présentent pas de méthodologie explicite et correspondent davantage à des protocoles ou procédures hospitalières. Ils ont néanmoins été conservés dans les travaux, puisque certaines informations pertinentes pour répondre à nos questions d'évaluation n'ont pas été trouvées dans les guides de pratique de meilleure qualité méthodologique. Cependant, l'ensemble de ces documents n'ont été considérés qu'une seule fois.
- La consultation des usagers a été réalisée auprès d'un nombre limité de personnes. Les stratégies de recrutement déployées n'ont pas permis de joindre de façon optimale les personnes ciblées. En conséquence, l'information recueillie ne peut être considérée comme représentative de l'ensemble des perspectives et des expériences des personnes concernées au Québec.
- Aucune évaluation et appréciation des données scientifiques issues des études primaires n'a été faite. L'analyse repose sur l'appréciation secondaire à la suite de l'interprétation faite par les auteurs des guides retenus.
- Les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été évalués. Aucune analyse d'impact budgétaire concernant l'application des recommandations de traitement n'a été réalisée.

CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Les présents travaux avaient pour objectif de développer un outil sur l'usage sécuritaire du méthotrexate afin de prévenir les intoxications à ce médicament. Cet outil vise à promouvoir les bonnes pratiques médicales, pharmaceutiques et infirmières à adopter avec une personne qui prend du méthotrexate à faible dose. L'outil développé présente des recommandations concernant la prévention des intoxications, mais également pour le suivi et la surveillance de la toxicité au moyen du repérage des manifestations cliniques ainsi que des examens de laboratoire. L'outil inclut aussi de l'information pour favoriser l'éducation thérapeutique et renforcer l'engagement de la personne pour un usage plus sécuritaire du méthotrexate.

L'accès à un outil basé sur les recommandations de bonne pratique clinique ainsi que les perspectives des différentes parties prenantes devraient promouvoir les pratiques sécuritaires et renforcer les connaissances des professionnels de la santé afin de prévenir les cas d'intoxication au méthotrexate. L'amélioration de la pratique dépendra notamment de la diffusion de l'outil clinique associé à ce rapport ainsi que de l'appropriation et de l'adoption des recommandations par les professionnels de la santé concernés. La contribution des ordres professionnels concernés dans cette démarche, notamment le CMQ, l'OIIQ et OPQ, permettrait de renforcer, structurer et systématiser les changements de pratique préconisés. Une démarche concertée contribuerait à maximiser la portée de la diffusion des travaux, à renforcer leur appropriation par les professionnels et à favoriser un changement de pratique cohérent et durable.

Des recommandations concernant les pratiques pharmaceutiques

Des recommandations visant à renforcer la sécurité de l'utilisation du méthotrexate en pharmacie ont été formulées. Elles soulignent notamment l'intérêt d'appliquer des mesures qui pourraient être intégrées directement aux systèmes informatiques de prescription et de dispensation. Selon les parties prenantes, plusieurs cas d'intoxication surviennent dans des circonstances qui pourraient être évitées grâce à des mécanismes de prévention automatisés, tels que des alertes robustes ou des procédures de validation intégrées aux logiciels utilisés par les professionnels. L'intégration de mesures de sécurité informatisées permettrait de prévenir certaines erreurs évitables et de réduire le risque d'événements indésirables liés au méthotrexate.

Les parties prenantes mentionnent également l'importance de la double vérification en pharmacie, particulièrement pour les médicaments à haut risque comme le méthotrexate. Elles constatent toutefois une certaine hétérogénéité des pratiques entre les pharmacies, la double vérification n'étant pas réalisée de façon systématique dans tous les milieux. Elles estiment qu'une réflexion devrait être menée, notamment avec l'OPQ, afin de favoriser l'implantation de pratiques sécuritaires harmonisées à l'échelle de la province.

Promotion de la vigilance clinique

Les parties prenantes soulignent que la promotion de la vigilance clinique à l'égard du méthotrexate constitue une responsabilité partagée entre l'ensemble des professionnels engagés dans le parcours de soins de la personne. Elles rappellent que certaines situations peuvent accroître le risque d'erreurs ou compromettre la qualité du suivi, notamment lors des transitions entre les différents prescripteurs, par exemple lorsqu'une personne n'est pas suivie par un médecin de famille ou une IPS.

Les parties prenantes soulignent également que la communication entre les différents acteurs du réseau, notamment les GMF, les équipes de rhumatologie, les pharmacies communautaires et les services de soins à domicile, n'est pas toujours optimale. Une meilleure circulation de l'information favoriserait un suivi plus cohérent et sécuritaire.

Enfin, elles constatent une variabilité importante des pratiques de suivi selon les régions, les milieux de soins et les contextes cliniques. Cette hétérogénéité pourrait entraîner des différences dans l'application des mesures de surveillance recommandées. Les parties prenantes estiment donc que le renforcement de la collaboration interprofessionnelle et l'harmonisation de certaines pratiques contribueraient à améliorer la sécurité associée à l'usage du méthotrexate.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de leur publication, selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux. Le cas échéant, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être menée. Au besoin, les parties prenantes qui ont accompagné les travaux ainsi que d'autres utilisateurs du réseau pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents et de l'outil clinique.

RÉFÉRENCES

AA Pharma Inc. (2022, 7 avril). *PrFOLIC ACID, Folic acid Tablets, 5 mg, Oral*. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065612.PDF

Abud-Mendoza, C., Aceves-Avila, F. J., Arce-Salinas, C. A., Alvarez Nemegyei, J., Barile-Fabris, L., Duran-Barragan, S., Flores-Alvarado, D. E., Hernandez-Nunez, E., Irazoque-Palazuelos, F., Moctezuma-Rios, J. F., Pascual-Ramos, V., Portela-Hernandez, M., Silveira, L. H., Andrade-Ortega, L., Barrera-Vargas, A., Carrillo-Vazquez, S., Castro-Colin, Z., Cuevas-Orta, E., Flores-Suarez, L. F., . . . Pacheco-Tena, C. (2024). Update of the guidelines for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis by the Mexican College of Rheumatology 2023. *Reumatologia Clinica, 20*(5), 263-280. https://doi.org/10.1016/j.reumae.2024.02.009

Accord Healthcare Inc. (2024, 15 novembre). *PrMETHOTREXATE INJECTION BP (Methotrexate Injection) Solution (Preservative-Free), 25 mg/mL methotrexate (as methotrexate sodium), for intravenous, intramuscular, intra-arterial, intrathecal and intracerebroventricular use*. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00077751.PDF

Adam, D. N., Gooderham, M. J., Beecker, J. R., Hong, C. H., Jack, C. S., Jain, V., Lansang, P., Lynde, C. W., Papp, K. A., Prajapati, V. H., Turchin, I. et Yeung, J. (2023). Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, 37*(6), 1135-1148. https://doi.org/10.1111/jdv.18922

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2022). *Médicaments à base de méthotrexate - Recommandations visant à éviter les erreurs de prise potentiellement fatales lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires*. https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-a-base-de-methotrexate-recommandations-visant-a-eviter-les-erreurs-de-prise-potentiellement-fatales-lors-de-lutilisation-du-methotrexate-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2024). *Brochure destinée aux professionnels de santé - Méthotrexate par voie orale – dose hebdomadaire* https://ansm.sante.fr/uploads/2024/11/15/marr-methotrexate-brochure-clean.pdf

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2025). *Risque de surdosage en méthotrexate par voie orale : un médicament à prendre une fois par semaine, toujours le même jour*. https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-methotrexate-par-voie-orale-imeth-novatrex-et-generiques-une-carte-patients-et-une-brochure-professionnels-de-sante-pour-eviter-les-surdosages

Andrade-Ortega, L., Xibille-Friedmann, D., Galarza-Delgado, D. A., Saavedra, M. A., Alvarez-Nemegyei, J., Amigo-Castaneda, M. C., Fragoso-Loyo, H., Gordillo-Huerta, M. V., Irazoque-Palazuelos, F., Jara-Quezada, L. J., Merayo-Chalico, J., Portela-Hernandez, M., Sicsik-Ayala, S., Abud-Mendoza, C., Alpizar-Rodriguez, D., Amaya-Estrada, J. L., Barragan-Navarro, Y. R., Carrillo-Vazquez, S. M.,

Castro-Colin, Z., . . . Barile-Fabris, L. A. (2024). Clinical Practice Mexican Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: 2024 Update. *Reumatologia Clinica, 20*(9), 490-510. https://doi.org/10.1016/j.reumae.2024.10.003

APOTEX Inc. (2025, 23 septembre). *[Pr]APO-METHOTREXATE (Methotrexate tablets) Tablets, 2.5 mg methotrexate (as methotrexate disodium), For Oral Use*. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00081866.PDF

Bart Health NHS Trust. (2021). *Shared Care Guideline for Severe Adult Psoriasis, Atopic Dermatitis and Eczema*. https://primarycare.northeastlondon.icb.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/09/SCG-for-Severe-Adult-Psoriasis-Atopic-Dermatitis-Eczema.pdf

Bechman, K., Song, K., Abhishek, A., Adas, M., Ahmed, A., Bray, L., Davidson, A., Deepak, S., Dey, M., De Vere, H., Dhillon, E., Faithfull, N., Foulkes, A., Gibson, M., Gullick, N., Hartley, K., Heaton, R., Hider, S., Holmes, J., . . . Mercer, L. (2025). The 2025 British Society for Rheumatology guideline for the prescription and monitoring of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology, 14*, 14. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf522

Brouwers, M., Kho, M., Browman, G., Burgers, J., Cluzeau, F. et Fede, r. G. (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal 182*(18).

Centre antipoison du Québec. (2025). *Intoxication Méthotrexate*. https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/d8/files/docs/Microsites/CAPQ/Depliant_MTX.pdf

Chan, E. S. et Cronstein, B. N. (2010). Methotrexate--how does it really work? *Nat Rev Rheumatol, 6*(3), 175-178. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.5

Chu, D. K., Schneider, L., Asiniwasis, R. N., Boguniewicz, M., De Benedetto, A., Ellison, K., Frazier, W. T., Greenhawt, M., Huynh, J., Kim, E., LeBovidge, J., Lind, M. L., Lio, P., Martin, S. A., O'Brien, M., Ong, P. Y., Silverberg, J. I., Spergel, J. M., Wang, J., . . . Chu, D. K. (2024). Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology, 132*(3), 274-312. https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009

Council of Australian Therapeutic Advisory Group. (2020). *Supporting safe practices for low-dose methotrexate*.

Damiani, G., Amerio, P., Bardazzi, F., Carrera, C. G., Conti, A., Cusano, F., Dapavo, P., DeSimone, C., El Hachem, M., Fabbrocini, G., Gisondi, P., Loconsole, F., Micali, G., Neri, I., Parodi, A., Piaserico, S., Romanelli, M., Stingeni, L. et Pigatto, P. D. M. (2023). Real-World Experience of Methotrexate in the Treatment of Skin Diseases: an Italian Delphi Consensus. *Dermatology And Therapy, 13*(6), 1219-1241. https://doi.org/10.1007/s13555-023-00930-2

Fiehn, C., Leipe, J., Weseloh, C., Bergner, R. et Kruger, K. (2024). Assessment of interactions and dosage recommendations of synthetic DMARDs-Evidence-based and consensus-based recommendations based on a systematic literature search. *Zeitschrift fur Rheumatologie, 83*(Suppl 1), 8-19. https://doi.org/10.1007/s00393-023-01417-3

Greater Manchester Medicines Management Group. (2022). *Shared Care Protocol for Oral Methotrexate in Dermatology in Adults*. https://gmmmg.nhs.uk/scps/oral-methotrexate-in-dermatology-in-adults/gmmmg-scp-methotrexate-oral-in-dermatology-in-adults-draft-june-2022-v1-2-approved/

GUIPCAR Working Group. (2025). *Clinical practice guideline on the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis*

Haute Autorité de Santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2025). *Méthotrexate*. https://recomedicales.fr/recommandations/methotrexate/#gsc.tab=0

Institut national d'excellence en santé et services sociaux. (2025). *Utilisation judicieuse des analyses biomédicales - Dosage de l'aspartate aminotransférase pour l'investigation d'une atteinte hépatique*. INESSS,. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/Analyses_Biomed_AST_GN_INESSS.pdf

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2023). *Lignes directrices de revues rapides*. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Demarche/INESSS_Lignes_directrices_revues_rapides_2023.pdf

Institut national de santé publique du Québec. (2021). *Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels*. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2780_revues_narratives_fondements_scientifiques_0.pdf

Institute for Safe Medication Practices Canada. (2020). *Les médicaments les plus fréquemment signalés dans le cadre d'incidents préjudiciables au cours des cinq dernières années (de 2015 à 2020)*.

Interface Pharmacist Network Specialist Medicines. (2025a). *Methotrexate oral (adult) - Shared Care Guideline*. https://ipnsm.hscni.net/download/19/shared-care-guidance/1433/methotrexate-subcutaneous-adult.pdf

Interface Pharmacist Network Specialist Medicines. (2025b). *Methotrexate subcutaneous injection (paediatric & adolescent) - Shared Care Guideline*. https://ipnsm.hscni.net/download/19/shared-care-guidelines/1435/methotrexate-subcutaneous-paediatric-adolescent.pdf

Janusinfo. (2023). *Methotrexate*. https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databaseenven/methotrexate.5.30a7505616a041a09b0637ac.html

Jo, S. J., Baek, Y. S., Kim, T. G., Jeong, K. H., Kim, J. E., Choi, Y. S., Kim, B., Lee, E. S. et Choe, Y. B. (2023). Basic Therapeutic Approach for Patients with Plaque Psoriasis: Korean Expert Consensus Using the Modified Delphi Method. *Annals of Dermatology, 35*(3), 173-182. https://doi.org/10.5021/ad.22.216

Kameda, H., Yamaoka, K., Yamanishi, Y., Tada, M., Koike, R., Nakajima, A., Fusama, M. et Fujii, T. (2023). Japan College of Rheumatology guidance for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Secondary publication. *Modern Rheumatology, 34*(1), 1-10. https://doi.org/10.1093/mr/road098

Kawahito, Y., Morinobu, A., Kaneko, Y., Kohno, M., Hirata, S., Kishimoto, M., Seto, Y., Sugihara, T., Tanaka, E., Ito, H., Kojima, T., Matsushita, I., Nishida, K., Mori, M., Murashima, A., Yamanaka, H., Nakayama, T., Kojima, M. et Harigai, M. (2023). Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. *Modern Rheumatology, 33*(1), 21-35. https://doi.org/10.1093/mr/roac017

Ko, H. C., Woo, Y. R., Ko, J. Y., Kim, H. O., Na, C. H., Bae, Y., Seo, Y. J., Shin, M. K., Ahn, J., Lew, B. L., Lee, D. H., Lee, S. E., Lee, S. H., Lee, Y. W., Lee, J. H., Jang, Y. H., Jeon, J., Choi, S. Y., Han, J. H., . . . Cho, S. H. (2025). Consensus-Based Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part I): Basic Therapy, Topical Therapy, and Conventional Systemic Therapy. *Annals of Dermatology, 37*(4), 201-215. https://doi.org/10.5021/ad.24.153

Leal, I., Miranda, V., Fonseca, C., Barbosa-Breda, J., Cordeiro Sousa, D., Mesquita-Marques, P., Araujo, J., Silva, M. I., Pedrosa, A. C., Palmares, J., Furtado, M. J., Macedo, M., Lages, V., Fonseca, S., Goncalves, R., Ruao, M., Gomes Rodrigues, F., Ribeiro, M., Proenca, R., . . . Figueira, L. (2022). The 2021 Portuguese Society of Ophthalmology joint guidelines with Paediatric Rheumatology on the screening, monitoring and medical treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *ARP Rheumatology, 1*(1), 49-62.

Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Afzali, A., Long, M. D., Barnes, E. L., Isaacs, K. L. et Ha, C. Y. (2025). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology, 120*(6), 1225-1264. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003465

Lodyga, M., Eder, P., Gawron-Kiszka, M., Dobrowolska, A., Gonciarz, M., Hartleb, M., Klopocka, M., Malecka-Wojciesko, E., Radwan, P., Regula, J., Zagorowicz, E. et Rydzewska, G. (2021). Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Przeglad Gastroenterologiczny, 16*(4), 257-296. https://doi.org/10.5114/pg.2021.110914

Lu, Q., Long, H., Chow, S., Hidayat, S., Danarti, R., Listiawan, Y., Deng, D., Guo, Q., Fang, H., Tao, J., Zhao, M., Xiang, L., Che, N., Li, F., Zhao, H., Lau, C. S., Ip, F. C., Ho, K. M., Paliza, A. C., . . . Lin, C. S. (2021). Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity, 123*, 102707. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102707

Masson Regnault, M., Brenaut, E., Marniquet, M. E., Berthault, C., Canoen, L., Marcombes, C., Melin, A., Ouakrat, R., Charles, J., Mouret, S., Potie, O., Penso, L., Vegas, L. P., Larid, G., Roux, M., Bougeard, C., Sylvain, S., Labonne, C., Randriamiarana, T., . . . Aubert, H. (2025). French guidelines on systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults: Update 2025. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, 30*, 30. https://doi.org/10.1111/jdv.70263

MotherToBaby. (2025). *Methotrexate*. https://mothertobaby.org/fact-sheets/methotrexate-pregnancy/pdf/

Narbutt, J., Reich, A., Adamski, Z., Chodorowska, G., Kaszuba, A., Krasowska, D., Lesiak, A., Maj, J., Osmola-Mankowska, A. J., Owczarczyk-Saczonek, A. B., Owczarek, W., Placek, W. J., Rudnicka, L. et Szepietowski, J. (2021). Psoriasis in children. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2 [Luszczyca u dzieci. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Czesc 2.]. *Przeglad Dermatologiczny, 108(5)*, 335-353. https://doi.org/10.5114/dr.2021.111962

Nash, P., Sumpton, D., Tellus, M., Feletar, M., Bird, P. et Hall, S. (2024). A review and recommendations on the management of psoriatic arthritis in Australia 2024. *Internal Medicine Journal, 54*(12), 2037-2053. https://doi.org/10.1111/imj.16557

Nast, A., Altenburg, A., Augustin, M., Bachmann, F., Boehncke, W. H., Cornberg, M., Geerdes-Fenge, H., Hacker, B., Harle, P., Klaus, J., Kohm, M., Kollner, A., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Pennitz, A., Philipp, S., Richter, T., Rosenbach, T., Schaberg, T., . . . Zeyen, C. (2026). S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - part 1: Treatment recommendations and monitoring. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 24*(1), 122-137. https://doi.org/10.1111/ddg.16002

Nast, A., Smith, C., Spuls, P. I., Avila Valle, G., Bata-Csorgo, Z., Boonen, H., De Jong, E., Garcia-Doval, I., Gisondi, P., Kaur-Knudsen, D., Mahil, S., Malkonen, T., Maul, J. T., Mburu, S., Mrowietz, U., Reich, K., Remenyik, E., Ronholt, K. M., Sator, P. G., . . . Dressler, C. (2021). EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 35(2)*, 281-317. https://doi.org/10.1111/jdv.16926

NHS-Coventry and Warwickshire area prescribing Committee. (2024). *Methotrexate (oral & subcutaneous) for patients in adult services (excluding cancer care)*. https://www.covwarkformulary.nhs.uk/docs/chapter01/SCA107-Methotrexate%20oralandsubcut%20excluding%20cancer%20care.pdf

NHS-Nottinghamshire Area Prescribing Committee. (2023). *Rheumatological Conditions: Oral Methotrexate for patients in adult services (excluding cancer care)*. https://www.nottsapc.nhs.uk/media/ckhbmwbt/rheumatological-conditions-methotrexate-information-sheet.pdf

NHS-Nottinghamshire Area Prescribing Committee. (2024). *Dermatological Conditions: Oral Methotrexate for patients in adult services (excluding cancer care)*. https://www.nottsapc.nhs.uk/media/mxalq3mx/dermatology-methotrexate.pdf

NHS - Countess of Chester Hospital. (2024). *Methotrexate - Chester Rheumatology Shared Care Protocol*. https://www.cheshireandmerseysideformulary.nhs.uk/docs/files/Methotrexate%20v3%20March%202020.pdf?UNLID=305474032202641718174

NHS - Derbyshire joint area prescribing committee. (2023). *Shared care agreement - Methotrexate for patients under adult services* https://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/Shared_Care_Guidelines/Methotrexate.pdf

NHS - England. (2022). *National shared care protocol - Methotrexate (oral and subcutaneous) for patients in adult services (excluding cancer care)*. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/07/B1621_xvii_methotrexate-oral-and-subcutaneous-for-patients-in-adult-services-excluding-cancer-care.docx

NHS - Norfolk and Waveney Therapeutics advisory group. (2024). *Shared care guidelines for Oral and Subcutaneous Methotrexate for various indications*. https://nwknowledgenow.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/SCAMethotrexate_PPMO_Immuno_01032026.pdf

NHS - Royal Cornwall Hospitals Trust. (2026). *Oral and Subcutaneous Methotrexate Shared Care Guideline*. https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Pharmacy/OralAndSubcutaneousMethotrexateSharedCareGuideline.pdf

NHS – Humber and North Yorkshire Area Prescribing Committee et Humber and North Yorkshire Health and Care Partnership. (2025). *Shared care protocol - Methotrexate (oral and subcutaneous) for patients in adult services (excluding cancer care)*. https://humberandnorthyorkshire.org.uk/wp-content/uploads/2025/10/2025-09-HNY-SCP-methotrexate-v3.0-FINAL.docx

NHS – Pan Mersey. (2022). *The Pan Mersey Area Prescribing Committee recommends the prescribing of methotrexate for patients within adult services - Share Care*. https://www.cheshireandmerseysideformulary.nhs.uk/docs/files/methotrexate_wirral_v2.pdf?UNLID=305474032202641718142 3

NSW Government - South Eastern Sydney Local Health District. (2025). *Medicine Guideline for the Safe Use of Methotrexate (oral)*. https://www.seslhd.health.nsw.gov.au/sites/default/files/documents/SESLHDMG%20102%20-%20Methotrexate%20%28oral%29%20-%20Medicine%20Guideline_0.pdf

NSW Government – Clinical Excellence commission. (2024). *High-Risk Medicine Standard: Methotrexate (oral)*. https://www.cec.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0005/933692/Printable-HRM-Standard-Methotrexate-oral.PDF

Onel, K. B., Horton, D. B., Lovell, D. J., Shenoi, S., Cuello, C. A., Angeles-Han, S. T., Becker, M. L., Cron, R. Q., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Kimura, Y., Lee, T., Murphy, K., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Rabinovich, C. E., Tesher, M., . . . Reston, J. T. (2022). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis care & research, 74*(4), 505-520. https://doi.org/10.1002/acr.24839

Purdy, K., Gooderham, M., Abu-Hilal, M., Armstrong, A., Asiniwasis, R., Dhadwal, G., Jack, C., Lansang, P., Lovegrove, F., Ringuet, J. et Spring, S. (2026). Supporting evidence and recommendations for the management of patients with systemic-eligible atopic dermatitis: A Canadian consensus document. *JAAD International, 24*, 31-49. https://doi.org/10.1016/j.jdin.2025.06.009

Quartier, P., Belot, A., Breton, S., Carbasse, A., Devauchelle, V., Fautrel, B., Georgin-Lavialle, S., Jurquet, A. L., Kone-Paut, I., Lemelle, I., Meinzer, U., Melki, I., Pillet, P., Reumaux, H., Rossi-Semerano, L. et Uettwiller, F. (2025). French protocol for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis including pediatric-onset Still's disease. *Revue de Medecine Interne, 46*(8), 449-481. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2025.06.001

Queensland Government et Metro North Hospital & Health Service. (2024). *Shared Care of Patient on low dose Methotrexate for Rheumatological Disease*. https://metronorth.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/2019/05/sc-factsheet-lowdose-methotrexate.pdf

Robinson P, Lim I et Barrett C. (2014). *The safety and handling of low dose methotrexate: myths and realities*.

Royal College of Nursing. (2021). *Administering Subcutaneous Methotrexate for Inflammatory Arthritis*. https://www.rcn.org.uk/Professional-Development/publications/administering-subcutaneous-methotrexate-for-inflammatory-arthritis-uk-pub-009-675

Scott, F. I., Ananthakrishnan, A. N., Click, B., Agrawal, M., Syal, G., Haydek, J. P., Yuan, Y., Kappelman, M. D., Lewis, J. D. et Singh, S. (2025). AGA Living Clinical Practice Guideline on the Pharmacologic Management of Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology, 169*(7), 1397-1448. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.09.038

Shastay, A. (2017). Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. *Home Healthc Now, 35*(9), 519-522. https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000582

Siegfried, E. C., Arkin, L. M., Chiu, Y. E., Hebert, A. A., Callen, J. P., Castelo-Soccio, L., Co, D. O., Cordoro, K. M., Curran, M. L., Dalrymple, A. M., Flohr, C., Gordon, K. B., Hanna, D., Irvine, A. D., Kim, S., Kirkorian, A. Y., Lara-Corrales, I., Lindstrom, J., Paller, A. S., . . . Brandling-Bennett, H. A. (2023). Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatric Dermatology, 40*(5), 789-808. https://doi.org/10.1111/pde.15327

TAM (Treatments and Medicines) NHS Highland. (2022). *Subcutaneous methotrexate: Shared care protocol*. https://www.rightdecisions.scot.nhs.uk/tam-treatments-and-medicines-nhs-highland/formularies/ancillary-formularies/shared-care-protocols-formularies/subcutaneous-methotrexate-shared-care-protocol-formularies/

The Australia and New Zealand Musculoskeletal. (2026a, Feb 2026). *Evidence-based living recommendations for the management of juvenile idiopathic arthritis*. https://livingguidelines.org/jia/

The Australia and New Zealand Musculoskeletal. (2026b, March 2026). *Evidence-based living recommendations for the treatment of inflammatory arthritis*. https://livingguidelines.org/adult/

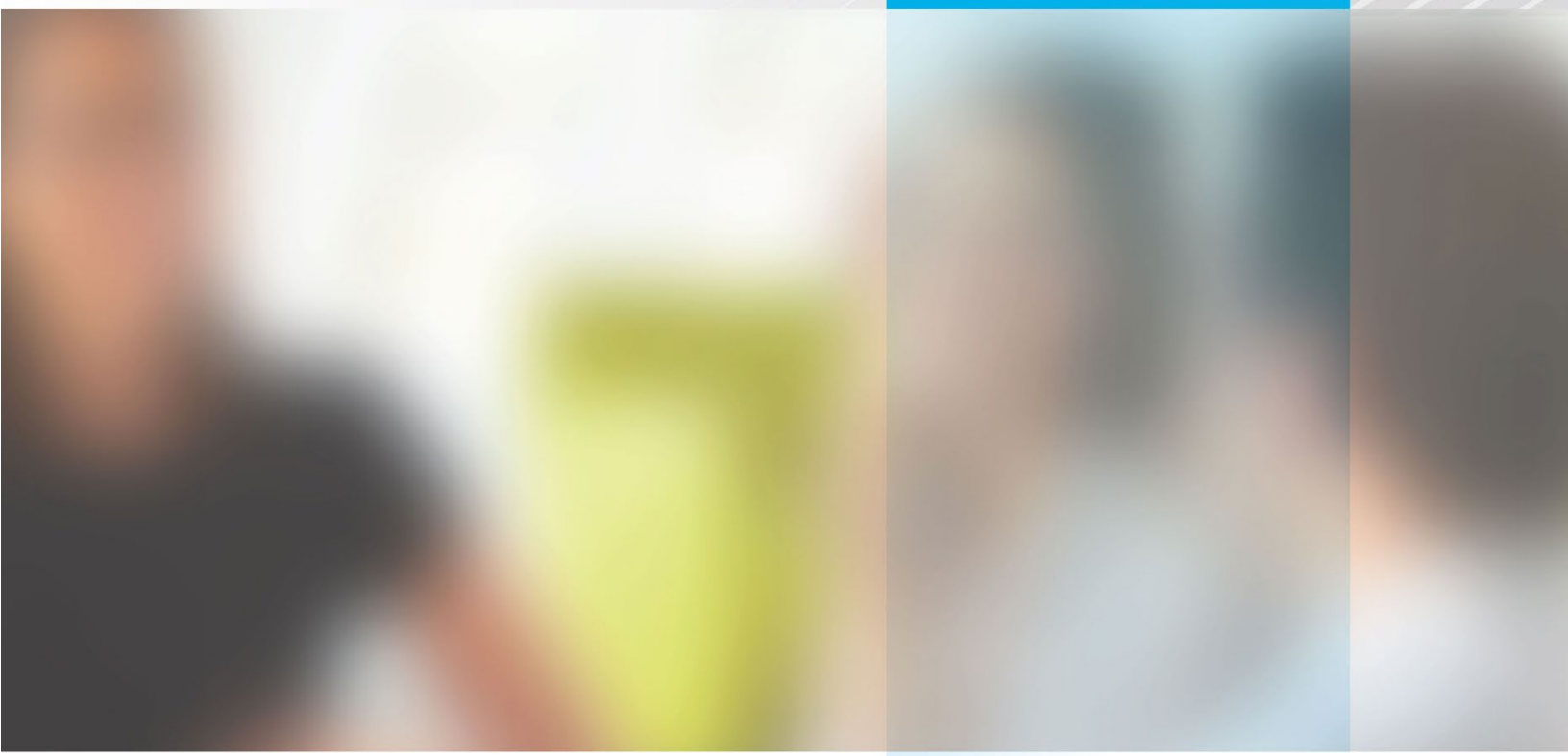
The Institute for Safe Medication Practices. (2026). *Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals 2026-2027*. https://online.ecri.org/hubfs/ISMP/Resources/ISMP_TargetedMedicationSafetyBestPractices_Hospitals.pdf

Vial, T., Patat, A. M., Boels, D., Castellan, D., Villa, A., Theophile, H., Torrents, R. et Kassai, B. (2019). Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. *Joint Bone Spine, 86*(3), 351-355. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.006

Vicente, A., Perez-Ferriols, A., Batalla, A., Garcia-Fernandez, L., Perez, B., Eiris, N., de Lucas, R., De La Cueva, P. et Carrascosa, J. M. (2025). [Translated article] Consensus Statement From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) Psoriasis Working Group (SWG) and Pediatric Working Group (PWG) on the Management of Pediatric Psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliograficas, 116*(3), T254-T280. https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.12.015

Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., Aszodi, N., Barbarot, S., Bieber, T., Brough, H. A., Calzavara-Pinton, P., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Dittmann, M., Fosse, N., Gaspar, K., Gerbens, L. A. A., Gieler, U., Girolomoni, G., Gregoriou, S., Holland, S., Mortz, C. G., . . . Flohr, C. (2026). *European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema*. https://www.guidelines.edf.one/guidelines/atopic-ezcema

Worm, M., Zidane, M., Eisert, L., Fischer-Betz, R., Foeldvari, I., Gunther, C., Iking-Konert, C., Kreuter, A., Muller-Ladner, U., Nast, A., Ochsendorf, F., Schneider, M., Sticherling, M., Tenbrock, K., Wenzel, J. et Kuhn, A. (2021). S2k guideline: Diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus - Part 2: Therapy, risk factors and other special topics. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 19*(9), 1371-1395. https://doi.org/10.1111/ddg.14491



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec