



**HAL**  
open science

## Évaluation des interactions médicamenteuses chez des patients traités pour un cancer pulmonaire ou digestif

Vincent Ghysel, Emmanuelle Tresch, Guillaume Marliot, Romain Nicot, Marc Lambert, Guillaume Carbonnelle, Eric Lartigau, Gautier Lefebvre

### ► To cite this version:

Vincent Ghysel, Emmanuelle Tresch, Guillaume Marliot, Romain Nicot, Marc Lambert, et al.. Évaluation des interactions médicamenteuses chez des patients traités pour un cancer pulmonaire ou digestif. Bulletin du Cancer, 2020, 107 (11), pp.1108 - 1117. 10.1016/j.bulcan.2020.08.005 . hal-03493492

**HAL Id: hal-03493492**

**<https://hal.science/hal-03493492v1>**

Submitted on 7 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Évaluation des interactions médicamenteuses chez des patients traités pour un cancer pulmonaire ou digestif

---

## *Evaluation of drug interactions in patients treated for a lung or digestive cancer*

Vincent Ghysel <sup>1</sup>, Emmanuelle Tresch <sup>2</sup>, Guillaume Marliot <sup>3</sup>, Romain Nicot <sup>4</sup>, Marc Lambert <sup>5</sup>, Guillaume Carbonnelle <sup>6</sup>, Eric Lartigau <sup>7</sup>, Gautier Lefebvre <sup>1,8\*</sup>

- 1 CISSPO, Centre Oscar Lambret, 3 rue Combemale, 59020 Lille, France
- 2 DRCl, Centre Oscar Lambret, 3 rue Combemale, 59020 Lille, France
- 3 Pharmacie à usage intérieure, Centre Oscar Lambret, 3 rue Combemale, 59020 Lille, France
- 4 Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, Hôpital Roger Salengro, CHRU, Rue Michel Polonowski, 59037 Lille, France
- 5 Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez; CHRU, Rue Michel Polonowski, 59037 Lille, France
- 6 Département de Cancérologie Générale, Centre Oscar Lambret, 3 rue Combemale, 59020 Lille, France
- 7 Centre Oscar Lambret, Université de Lille, Département Universitaire de Radiothérapie, 3 rue Combemale, 59020 Lille, France
- 8 Département de Cancérologie Cervico-Faciale & Thoracique, Centre Oscar Lambret, 3 rue Combemale, 59020 Lille, France

**\* Auteur correspondant** :Gautier Lefebvre

Département de Cancérologie Cervico-Faciale & Thoracique, Centre Oscar Lambret, 3 rue Combemale, 59020 Lille Cedex, France

Mail: [g-lefebvre@o-lambret.fr](mailto:g-lefebvre@o-lambret.fr)

## TITRE COURT : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CANCER

### Short Title : DRUG INTERACTIONS & CANCER

#### Résumé

**Introduction** : Les patients atteints d'un cancer sont particulièrement à risque d'interactions médicamenteuses. Pourtant, en oncologie, ce risque reste peu étudié en France. L'objectif principal de cette étude était de décrire la proportion d'interactions médicamenteuses chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire ou digestif. **Méthodes** : Les prescriptions médicamenteuses de 93 patients ont été analysées du 27 mai 2019 au 7 juillet 2019 à l'aide de deux logiciels (Thériaque™ et DDI Predictor™) chez les patients hospitalisés dans nos unités d'oncologie. **Résultats** : Au total, 88 patients ont été inclus dans l'étude, et 544 interactions médicamenteuses ont été identifiées chez 66 patients (75,0 %, IC95 % 64,6-83,6). Pour 20/88 patients (22,7 % IC95 % 14,5-32,9) une association déconseillée ou une contre-indication théorique a été répertoriée. L'étoposide était la molécule anticancéreuse la plus impliquée dans les associations contre-indiquées ou déconseillées. Aucune association déconseillée ou contre-indiquée observée n'a été relevée chez les 49 patients traités par chimiothérapie durant leur séjour. Les toxicités les plus fréquentes étaient les troubles de la vigilance et les troubles métaboliques, notamment les hyperkaliémies. L'utilisation d'au moins trois médicaments était un facteur de risque d'interaction médicamenteuse (83 vs 23 %,  $p < 0,001$ ). **Discussion** : Les interactions médicamenteuses restent un sujet de préoccupation majeur chez les patients hospitalisés en cancérologie. Il est important de poursuivre et de renforcer la collaboration entre les médecins et les pharmaciens afin de prévenir au mieux leur survenue. **Mots-clés** : interaction médicamenteuse, toxicité, polymédication, chimiothérapie anticancéreuse.

#### Summary

**Introduction**: Cancer patients are particularly at risk for drug interactions. However, in oncology, this risk has not been studied in depth in France. The main objective of this study was to describe the proportion of drug interactions in patients with lung or digestive cancer. **Methods**: The drug prescriptions of 93 patients were analyzed from May 27<sup>th</sup>, 2019 to July 07<sup>th</sup>, 2019 using two software programs (Thériaque™ and DDI Predictor™) in oncology patients hospitalized in our comprehensive cancer center. **Results**: Of the 88 patients included in the study, 544 drug interactions were identified, in 66 patients (75.0 %, 95 % CI: 64.6-83.6). For 20/88 patients (22.7 % CI: 14.5-32.9) a non-recommended combination or a theoretical contraindication was reported. Etoposide was the anti-cancer molecule most involved in

combinations that are contraindicated or not-recommended. No combinations defined as not-recommended or contraindicated were observed in any of the 49 patients treated with chemotherapy during their hospitalization. The most common toxicities were alertness and metabolic disorders, including hyperkalemia. The use of three or more drugs was a risk factor for drug interactions (83 vs 23 %,  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Drug interactions remain a major concern in cancer hospitalized patients. It is important to continue and strengthen the collaboration between physicians and pharmacists in order to best prevent their occurrence.

**Keywords:** drug interaction, toxicity, polypharmacy, anti-cancer chemotherapy.

## Introduction

Une interaction médicamenteuse (IM) se définit comme l'effet d'un médicament sur l'action d'un autre lorsqu'ils sont prescrits en même temps ou à intervalles rapprochés. Cette association peut provoquer une augmentation, une diminution ou une modification de l'action, voire faire apparaître de nouveaux effets. Les interactions médicamenteuses peuvent être bénéfiques et recherchées dans un but de synergie additive ou potentialisatrice, ou bien constituer des incompatibilités [1].

Il existe deux types d'interactions médicamenteuses : les interactions pharmacodynamiques qui sont la conséquence d'effets divergents ou de l'addition d'effets convergents. Elles sont plus ou moins communes aux substances d'un même groupe thérapeutique. Elles concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique. Ces interactions sont relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments [1] ; les interactions pharmacocinétiques qui sont la conséquence de la perturbation du devenir de certains médicaments dans l'organisme. Elles peuvent survenir à toutes les étapes : absorption, distribution, métabolisme, élimination [2].

La polymédication est le principal facteur de risque de survenue d'IM [3]. Le nombre d'interactions augmente rapidement avec le nombre de substances consommées [1]. Tout patient est exposé à un risque d'IM dès lors qu'il prend plusieurs médicaments.

Dans la population générale, 20 à 30 % des effets indésirables sont induits par des IM [2]. En cancérologie, les IM sont la cause de quatre pour cent des décès et sont responsables de deux pour cent des hospitalisations [4]. Les IM, de plus en plus courantes, revêtent un intérêt particulier en raison de la fenêtre thérapeutique étroite de nombreux traitements anti-cancéreux et des comorbidités fréquentes chez les patients, notamment les insuffisances rénales et hépatiques [5], de la croissance exponentielle du nombre de nouvelles options thérapeutiques et de la prolongation de l'espérance de vie des patients [4]. En effet, les polyopathologies fréquentes chez les patients âgés induisent souvent la prescription concomitante de nombreux médicaments pour traiter les complications liées au cancer, les effets secondaires des traitements et les comorbidités.

Bien qu'il soit important, le risque d'IM n'a été que peu étudié en oncologie [6]. Cette étude a donc été menée pour évaluer ce risque chez des patients hospitalisés en cancérologie.

## Méthodes

Cette étude monocentrique, rétrospective avait comme objectif principal d'évaluer le risque d'IM potentielles (IMP) chez des patients traités pour un cancer du poumon ou un cancer digestif. Les objectifs secondaires visaient à décrire les types d'interactions observés, à identifier les conséquences cliniques et à étudier l'association entre polymédication et interactions médicamenteuses. Les patients inclus étaient âgés de 18 ans ou plus, hospitalisés

pendant plus de 24 heures en unité de médecine et avoir reçu ou non un traitement par chimiothérapie (CT) durant leur séjour.

La prévalence des interactions médicamenteuses potentielles (IMP) a été étudiée à partir des délivrances de médicaments, définies comme l'ensemble des médicaments délivrés pour un même patient à une même date. Les extractions de données ont été réalisées à partir des logiciels DXCare™ pour les prescriptions médicamenteuses et les données cliniques, et CHIMIO™ pour les chimiothérapies. L'identification des IMP a été réalisée grâce au logiciel Thériaque™, une banque de données de tous les médicaments utilisés en France, agréé par la Haute Autorité de santé (HAS), diffusé et mis à jour quotidiennement par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Un deuxième logiciel, DDI predictor™, a permis d'analyser plus spécifiquement les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques médiées par les cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2. Un registre Excel™ complémentaire a été créé pour le recueil des données de toxicité.

Les IM ont été décrites en nombre total d'interactions selon le niveau de contrainte de l'interaction telles que définies par l'ANSM (Tableau S1) : contre-indication (CI), association déconseillée (AD), précaution d'emploi ou association à prendre en compte dans Thériaque™ ou interaction DDI predictor™ (si non-répertoriée dans Thériaque™), selon la nature de l'interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique) et selon le type d'interaction (inhibiteur, inducteur, antagoniste ou augmentation des effets indésirables).

Le nombre d'interactions par patient a également été présenté, ainsi que le nombre de patients avec au moins une interaction de chaque niveau de contrainte maximal et de chaque type (pharmacocinétique/pharmacodynamique ; inhibiteur/inducteur/antagoniste/augmentation des effets indésirables). La proportion

d'interactions médicamenteuses, définie par le nombre de patients présentant au moins une interaction rapportée au nombre total de patients, a été présentée avec un intervalle de confiance à 95 % dans la population totale et dans les sous-groupes avec ou sans chimiothérapie durant le séjour. Les proportions d'interactions théoriques de tout type, de type contre-indication ou association déconseillée, les proportions d'interactions observées de tout type, de type contre-indication ou association déconseillée ont été présentées. Dans le sous-groupe de patients traités par chimiothérapie durant le séjour, la proportion d'interactions impliquant la chimiothérapie a été également présentée. Le nombre de patients présentant au moins une toxicité a également été présenté, pour chaque type de toxicité.

#### Méthodes statistiques

Les données ont été décrites en fréquences et pourcentages pour les données catégorielles, en moyennes et écarts-types, médianes et extrêmes pour les données continues. La proportion d'interactions médicamenteuses a été présentée avec un intervalle de confiance à 95 %. L'association entre la proportion de patients présentant au moins une interaction médicamenteuse et le nombre de médicaments (hors chimiothérapie) a été étudiée à l'aide du test du Khi-2 -ou de Fisher exact en cas de faibles effectifs- pour le nombre de médicaments catégorisé (<3 vs ≥3), et du test t de Student si valide -ou du test de Wilcoxon Mann-Whitney- pour le nombre de médicaments en valeur continue. L'analyse a été réalisée pour les interactions théoriques et observées, de tous types et de types contre-indication et association déconseillée. Elle a été menée dans la population totale et dans les sous-groupes avec ou sans traitement par chimiothérapie au cours du séjour. Pour le sous-groupe avec traitement par chimiothérapie, l'analyse a été également réalisée pour les interactions impliquant la chimiothérapie.

Pour une proportion d'interactions médicamenteuses estimée à 30 %, un effectif de 70 patients devait être recruté sur six semaines, permettant d'obtenir une précision de  $\pm 11\%$  pour l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % du taux d'interactions médicamenteuses. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était Stata v15™ (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP).

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients hospitalisés, sans interaction directe avec ces derniers à des fins de recherche. Par conséquent, l'approbation du comité d'éthique n'était pas requise. L'étude est conforme à la « méthodologie de référence » MR004 adoptée par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et il a été vérifié que les patients ne s'opposaient pas à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche : sur les 93 patients incluables sur la période, la non-opposition a pu être vérifiée pour les 88 patients analysés.

## Résultats

La population de l'étude a été incluse entre le 27 mai 2019 et le 7 juillet 2019. Le nombre de patients hospitalisés plus de 24 heures pour cancer pulmonaire ou digestif était de 88 sur une période de 6 semaines. L'âge médian des patients était de 63,5 ans (21 à 82 ans) et 65 % étaient des hommes. Le nombre médian de prescriptions par patient (hors chimiothérapie) était de huit médicaments (0 à 28). Quarante-neuf patients sur 88 (56 %) ont reçu une chimiothérapie durant leur séjour (Tableau 1).

## [Interactions théoriques et observées](#)

Dans la population globale, 544 interactions théoriques ont été dénombrées, dont 27 associations déconseillées et deux contre-indications. Ces interactions étaient pour les deux

tiers pharmacocinétiques (67,3 %) et le plus souvent avec un effet inducteur (30,9 %). Seize interactions ont été observées, dont deux associations déconseillées (Tableau 2).

Dans le sous-groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie durant leur séjour, 324 interactions théoriques ont été dénombrées, dont 13 associations déconseillées. Ces interactions étaient majoritairement pharmacodynamiques (62,7 %) avec le plus souvent un effet inducteur (35,5 %). Neuf interactions ont été observées, dont deux associations déconseillées.

Dans le sous-groupe ayant reçu une chimiothérapie, 220 interactions théoriques ont été dénombrées, dont 14 associations déconseillées et deux contre-indications. Ces interactions étaient majoritairement pharmacocinétiques (74,1 %) avec le plus souvent un effet inducteur (24,1 %). Sept interactions ont été observées, et seize interactions théoriques impliquant la CT ont été relevées.

Au moins une interaction médicamenteuse théorique a été répertoriée pour 66 patients (75,0 %, IC95 % 64,6-83,6) dans la population globale (N=88). Au moins une association déconseillée ou contre-indication théorique a été répertoriée pour 20 patients (22,7 %, IC95 % 14,5-32,9). Le nombre médian d'interactions théoriques était de trois par patient (0 à 59). Parmi les 49 patients traités par chimiothérapie durant leur séjour, au moins une interaction médicamenteuse théorique a été répertoriée pour 31 patients (63,3 %, IC95 % 48,3-76,6). Au moins une association déconseillée ou contre-indication théorique a été répertoriée pour dix patients (20,4 %, IC95 % 10,2-34,3). Parmi les 39 patients non traités par chimiothérapie durant leur séjour, au moins une interaction médicamenteuse théorique a été répertoriée pour 35 patients (89,7 %, IC95 % 75,8-97,1). Au moins une association déconseillée théorique a été répertoriée pour dix patients (25,6 %, IC95 % 13,0-42,1) (Tableau 3).

Sur les 27 associations déconseillées théoriques, 25 sont de type pharmacodynamique. Deux de ces interactions ont été observées. Douze interactions impliquaient la chimiothérapie, dont

11 l'étoposide. Les deux contre-indications théoriques sont de type pharmacodynamique. Aucune conséquence néfaste de ces contre-indications potentielles n'a été observée. Les contre-indications et des associations déconseillées théoriques sont listées dans le Tableau S2.

Dans la population globale (N=88), au moins une interaction médicamenteuse a été observée pour 11 patients (12,5 %, IC95 % 6,4-21,3). Au moins une association déconseillée a été observée pour deux patients (2,3 %, IC95 % 0,3-8,0) (Tableau 4).

Parmi les 49 patients traités par chimiothérapie durant leur séjour, au moins une interaction médicamenteuse a été observée pour cinq patients (10,2 %, IC95 % 3,4-22,2). Aucune association déconseillée ou contre-indication n'a été observée. Parmi les 39 patients non traités par chimiothérapie durant leur séjour, au moins une interaction médicamenteuse est observée pour six patients (15,4 %, IC95 % 5,9-30,5). Au moins une association déconseillée est observée pour deux patients (5,1 %, IC95 % 0,6-17,3).

Les contre-indications et des associations déconseillées observées sont listées dans le Tableau S3. Deux associations déconseillées ont été observées. Les autres interactions sont des précautions d'emploi (13 interactions) et une interaction relevée par DDI predictor™. Aucune interaction observée n'a impliqué la chimiothérapie.

Parmi les 49 patients ayant reçu une chimiothérapie durant leur séjour, au moins une interaction médicamenteuse théorique impliquant la chimiothérapie a été répertoriée pour neuf patients (18,4 %, IC95 % 8,8-32,0) (Tableau S4). Aucune interaction médicamenteuse observée impliquant la chimiothérapie n'a eu de conséquence péjorative. Les interactions théoriques impliquant la chimiothérapie sont listées dans le Tableau S5. Seize interactions théoriques ont impliqué la chimiothérapie, dont 11 avec étoposide. Douze associations

déconseillées théoriques, impliquant la chimiothérapie, ont été comptées, dont 11 de type pharmacodynamique. Aucune de ces interactions théoriques n'a été observée.

### Toxicités

Les types de toxicités les plus fréquents en rapport avec les interactions médicamenteuses dans la population globale étaient les troubles de la vigilance (47 patients, 53 %) ; les troubles métaboliques (28 patients, 32 %), dont les hyperkaliémies (21 patients, 24 %) ; les troubles cardiovasculaires (26 patients, 30 %), dont les hypotensions (18 patients, 21 %) et les troubles hématologiques, akinésies coliques et dépressions respiratoires (19 patients, 22 % pour chaque) (Tableau S6).

### Polymédication et interactions médicamenteuses

Dans la population globale, si l'on fait l'analyse après séparation en deux sous-groupes (<3 vs ≥3) on observe une proportion de patients présentant au moins une interaction théorique de tout type significativement plus élevée chez les patients avec des prescriptions supérieures ou égales à trois que chez ceux avec moins de trois prescriptions (84 % vs 23 %,  $p < 0,001$ ) (Tableau 5). En analyse avec le nombre de prescriptions en valeur continue, le nombre de prescriptions était significativement plus élevé chez les patients présentant au moins une interaction, que celle-ci soit théorique de tout type (médiane huit médicaments vs trois si pas d'interaction,  $p < 0,0001$ ), théorique de type contre-indications – associations déconseillées (CI-AD) (dix médicaments vs 7,  $p = 0,014$ ), observée de tout type (15 médicaments vs 7,  $p = 0,0004$ ), observée de type CI-AD (19,5 médicaments vs 7,5,  $p = 0,030$ ) (Tableau S7).

Parmi les 39 patients non traités par chimiothérapie durant leur séjour, l'analyse avec nombre de prescriptions catégorisées n'a pas été réalisée, tous les patients ayant au moins trois médicaments prescrits. En analyse avec le nombre de prescriptions en valeur continue, le nombre de prescriptions était significativement plus élevé chez les patients présentant au

moins une interaction, que celle-ci soit théorique de tout type (médiane 11 médicaments vs 4,5 si pas d'interaction,  $p=0,006$ ), théorique de type CI-AD (14 médicaments vs 9,  $p=0,027$ ), observée de tout type (16,5 médicaments vs 10,  $p=0,024$ ), observée de type CI-AD (19,5 médicaments vs 10,  $p=0,038$ ) (Tableau S7).

Parmi les 49 patients traités par chimiothérapie durant leur séjour, l'analyse avec le nombre de prescriptions catégorisé montrait une proportion de patients présentant au moins une interaction théorique de tout type significativement plus élevée chez les patients avec des prescriptions supérieures ou égales à trois que chez ceux avec moins de trois prescriptions (78 % vs 23 %,  $p=0,001$ ) (Tableau 5). En analyse avec nombre de prescriptions en valeur continue, le nombre de prescriptions était significativement plus élevé chez les patients présentant au moins une interaction théorique de tout type (médiane sept médicaments vs deux si pas d'interaction,  $p<0,0001$ ) ou observée de tout type (14 médicaments vs 4,  $p=0,010$ ) (Tableau S7).

## Discussion

Notre étude a montré que 22,7 % des patients hospitalisés dans un service d'oncologie présentaient une association médicamenteuse potentielle déconseillée ou contre-indiquée. Cette proportion diminue à 20,4 % chez ceux ayant reçu une chimiothérapie durant leur séjour. D'autres études récentes ont révélé des taux d'interactions légèrement supérieurs, de 25 %, 27 % et 27,8 % respectivement [7-9], pour les patients ayant reçu une chimiothérapie. La comparaison de nos résultats avec ceux des études précédemment citées doit néanmoins être nuancée. En effet, ces travaux incluent dans leurs résultats toutes les interactions, y compris les interactions mineures, alors que nous avons choisi de prendre en compte

uniquement les interactions de type contre-indications et associations déconseillées. Ces deux types d'interactions ont été jugés les plus pertinentes pour notre étude parce qu'elles ont le plus d'impact clinique. Parallèlement, l'étude a mis en évidence un taux d'associations contre-indiquées et déconseillées observées très faible.

Les proportions d'interaction pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont similaires à celles retrouvées dans d'autres études [6-10]. La majorité des situations à risque concerne les interactions pharmacodynamiques. Ces interactions, qui dépendent principalement des propriétés des médicaments, sont en théorie plus facilement prévisibles et l'application des recommandations de l'ANSM doit généralement suffire à les prendre en compte [11]. Les interactions pharmacocinétiques, qui peuvent intéresser les différentes phases du devenir du médicament (absorption, distribution, métabolisation, élimination), sont quant à elles plus difficiles à identifier en pratique.

De nombreuses molécules à marge thérapeutique étroite sont métabolisées par des enzymes de la famille des cytochromes P450 [12]. Le logiciel DDI Predictor™ n'est à ce jour capable d'identifier ces interactions que pour certains dosages et certains inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, mais ceci devrait s'améliorer à l'avenir.

Parmi les principales toxicités observées figurent les troubles de la vigilance, un grand nombre de patients en oncologie sont traités par des antidépresseurs. Or ces médicaments peuvent entraîner une augmentation de 47 % du risque de chute [13] chez des patients ayant, un risque accru d'ostéoporose, les patients en cancérologie étant à haut risque de fractures [14]. Bien que les associations de médicaments antidépresseurs soient souvent utilisées, plus d'attention pourrait être apportée par les professionnels de santé sur leurs effets secondaires potentiels.

Contrairement à certaines revues de littérature [15], nous avons identifié l'étoposide comme étant la molécule anticancéreuse la plus fréquemment impliquée dans les interactions médicamenteuses potentielles. Nous l'avons également identifiée comme étant souvent à l'origine des interactions médicamenteuses entraînant des troubles de la vigilance, ceci appelant à la prudence concernant l'utilisation de cette molécule.

Enfin, notre étude suggère que la polymédication dès l'association d'au moins trois molécules, doit être considérée comme un facteur de risque d'interactions médicamenteuses, et ce, même si d'autres études définissent la polymédication [16] ou retrouvent une association avec la survenue d'IMP [8, 9, 17] à partir de cinq médicaments. Les résultats de notre étude indiquent une différence significative entre les patients ayant moins de trois médicaments et ceux en ayant trois ou plus. Or une chimiothérapie implique très fréquemment que le patient reçoive un protocole antiémétique (trois médicaments) en addition à la molécule anticancéreuse : le patient en oncologie intègre donc rapidement cette catégorie à risque. Les résultats de notre étude nous amènent ainsi à redoubler de vigilance vis-à-vis des patients traités par chimiothérapie, d'autant plus que la polymédication semble avoir un réel impact sur leur survie [5].

L'étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, s'agissant d'une étude monocentrique menée dans les unités d'hospitalisation uro-digestive et pulmonaire, les résultats pourraient être soumis à un biais de sélection (de l'institution), d'autant plus que l'on ne retrouve pas tous les types de chimiothérapie dans cette population. Une autre limite est que notre mode de recueil rétrospectif des données n'a pas permis de prendre en compte les médications alternatives (phytothérapie, médicaments en vente libre, homéopathie...), de nombreux patients en oncologie ayant recours à ces thérapeutiques [18]. Or, selon certaines études,

des interactions médicamenteuses potentielles ont été fréquemment détectées avec ces traitements [19]. De plus, les effets cliniques des interactions médicamenteuses n'ont pu être observés que pendant les périodes d'hospitalisation. D'autres effets indésirables ont donc pu se manifester en dehors de ces périodes. Enfin, concernant l'observation des toxicités, la réalisation d'un électrocardiogramme pour les troubles du rythme ou d'une prise de sang pour les dyskaliémies n'était pas systématiquement effectuée pour chaque patient donc certains effets indésirables ont pu ne pas être pris en compte.

Une force de notre étude est d'avoir recherché de manière proactive les effets cliniques des interactions médicamenteuses. En effet, de nombreux autres travaux, à défaut de pouvoir les observer cliniquement, se sont basés sur des logiciels classant les interactions médicamenteuses selon un niveau de preuve scientifique. Ces interactions médicamenteuses identifiées par des algorithmes n'ont pas forcément de traduction clinique. Une revue de littérature effectuée sur ce sujet a confirmé le manque de pertinence clinique des interactions médicamenteuses ainsi détectées [20]. De plus, le fait d'avoir utilisé deux logiciels différents dans l'analyse des interactions médicamenteuses est également une force car les interactions identifiées par les logiciels DDI Predictor™ et Thériaque™ ne sont pas les mêmes.

Parmi les freins à la détection des interactions médicamenteuses, on note la diversité des logiciels de prescription utilisés et la non-centralisation des données (comorbidités, données biologiques, prise en compte des cumuls de dose dans les prescriptions, ...) dans un même outil. Ceci pourrait être résolu par l'utilisation de logiciels regroupant les données de prescriptions, les renseignements cliniques et les résultats de biologie, des alarmes se déclenchant alors en cas de prescription inappropriée, selon des règles déterminées par les utilisateurs.

Par ailleurs, le guide « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie » publié en mars 2019 par la HAS encourage fortement cette démarche [21]. Celle-ci est définie par la HAS comme « un processus formalisé prenant en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient ». Cette initiative témoigne d'une récente prise de conscience des risques liés aux interactions médicamenteuses et s'inscrit dans une démarche de prévention les concernant. Néanmoins, la mise en place de cette démarche pour la totalité des patients d'un établissement est parfois difficilement réalisable d'emblée, du fait des moyens logistiques et du temps nécessaires. Toutefois, dans le cadre du programme de « Performance Hospitalière pour des Achats Responsables » (PHARE), la conciliation médicamenteuse est appliquée aux patients bénéficiant d'une thérapie orale. Ce projet a pour objectif d'informer le patient et de l'impliquer dans la gestion de son traitement médicamenteux. À l'initialisation du traitement celui-ci rencontre, lors d'une première consultation, l'oncologue, l'infirmière d'éducation thérapeutique et le pharmacien ; le patient est ensuite revu en consultation de suivi à un mois. En 2017, une étude a montré la pertinence de ce type de consultation pharmaceutique à l'initiation d'une thérapie ciblée orale (TCO) [22]. L'étape suivante pourrait être l'extension de la conciliation médicamenteuse aux populations les plus à risque comme les personnes âgées, plus fragiles en raison de la polymédication et des nombreuses comorbidités liées à leur âge. Différentes propositions peuvent également être faites pour réduire le risque d'interaction médicamenteuse en pratique clinique. Premièrement, il existe aujourd'hui un plan personnalisé de soin (PPS). Une des solutions serait d'y signaler certains risques d'interactions, notamment avec l'étoposide, afin de sensibiliser les patients à risque et de les responsabiliser en leur demandant de tenir à jour une liste de leurs médicaments, qu'ils présenteraient aux

différents médecins consultés. L'objectif serait également que les patients cessent de pratiquer l'automédication sans en informer leur médecin.

Deuxièmement, comme le montre une étude comparant différents logiciels d'analyse médicamenteuse, il existe un manque d'uniformité dans l'inclusion et la classification des interactions [23]. L'homogénéisation des sources d'information concernant les classifications de la sévérité et les preuves scientifiques des interactions médicamenteuses permettrait de minimiser les confusions.

Enfin, l'analyse des interactions médicamenteuses montre que certaines d'entre elles sont causées par des médicaments prescrits de manière chronique. Or les prescripteurs de ville ne disposent pas d'outils d'analyse pharmaceutique aussi performants que ceux auxquels ont accès leurs confrères en milieu hospitalier. Néanmoins, la mise à disposition récente de systèmes informatisés de saisies des ordonnances, tels que Ordoclic™, pourrait faciliter le partage des données de prescription et permettre de renforcer le lien ville-hôpital, qui apparaît comme essentiel dans la prévention des interactions médicamenteuses.

## Conclusion

Notre étude montre que les interactions médicamenteuses sont fréquentes et restent un sujet de préoccupation majeur, bien que peu étudié en France, chez les patients hospitalisés en oncologie. La polymédication, de règle chez ces patients, est un facteur de risque majeur d'interaction médicamenteuse. Les principales manifestations cliniques en sont les troubles de la vigilance et les troubles métaboliques. Il est important de poursuivre et de renforcer la collaboration entre les médecins et les pharmaciens afin de prévenir au mieux leur survenue.

## Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun conflit à déclarer

## Remerciements

Nous remercions très sincèrement Mme Séverine Marchant pour son aide logistique et scientifique dans la publication de cet article.

Special thanks to Michel Tod (DDI predictor - Genophar II working group)

## RÉFÉRENCES

- [1] Guide des interactions médicamenteuses. *Prescrire* 2015;35(386).
- [2] Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38: 504–13.
- [3] Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14: 447–50.
- [4] Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol* 2009;20: 1907–12.
- [5] Hoemme A, Barth H, Haschke M, Krahenbuhl S, Strasser F, et al. Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83: 763–74.
- [6] van Leeuwen RW, Jansman FG, van den Bemt PM, de Man F, Piran F, et al. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol* 2015;26: 992–7.
- [7] Mouzon A, Kerger J, D'Hondt L, Spinewine A. Potential interactions with anticancer agents: a cross-sectional study. *Chemotherapy* 2013;59: 85–92.
- [8] van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* 2013;108: 1071–8.

- [9] Wang W, Xiao B, Liu Z, Wang D, Zhu M. The Prevalence of the Potential Drug-Drug Interactions Involving Anticancer Drugs in China: A Retrospective Study. *Iran J Public Health* 2019;48: 435–43.
- [10] van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitemaker MG, et al. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol* 2011;22: 2334–41.
- [11] Abbara C, Lelièvre B, Bourneau-Martin D, Diquet B. Interaction médicamenteuse en pratique quotidienne. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)* 2013;9: 1–5.
- [12] ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. 2017. Available from: URL: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1). [Accessed on January 2020].
- [13] Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60: 622–6.
- [14] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 3: S1–32; quiz S33-5.
- [15] Schwiertz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B. [Number and nature of drug interactions concerning antineoplastic drugs]. *Bull Cancer* 2007;94: 477–82.
- [16] Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015;13: 74.
- [17] Stoll P, Kopittke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2015;37: 475–84.
- [18] McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, et al. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer* 2004;12: 454–62.
- [19] Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract* 2017;13: e613–22.
- [20] Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71: 131–42.
- [21] Haute Autorité de Santé. Guide de conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie. Guide méthodologique. Paris: HAS; 2019

- [22] Chevrier R, Basuyau F, Benard-Thiery I, Bertrand C, Devys C, et al. Apport des consultations pharmaceutiques dans la prise en charge des anticancéreux oraux. *Innov Ther Oncol* 2018;4: 45–51.
- [23] Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63: 709–14.

## Tableaux supplémentaires

**Tableau S1** : Définitions des niveaux d'interaction selon l'ANSM

**Tableau S2** : Liste des contre-indications ou associations déconseillées théoriques (29 interactions, 20 patients)

**Tableau S3** : Liste des interactions observées (16 interactions, 11 patients)

**Tableau S4** : Les chimiothérapies et les types d'interactions théoriques avec la CT

**Tableau S5** : Liste des interactions théoriques impliquant la chimiothérapie (16 interactions, 9 patients)

**Tableau S6** : Types de toxicités en rapport avec les interactions médicamenteuses

**Tableau S7** : Nombre de prescriptions en valeur continue (médianes) en fonction du nombre d'interactions médicamenteuses

**Tableau 1 : Caractéristique des patients dans la population globale et selon le traitement par CT ou non durant le séjour.**

<b>Caractéristiques (par patient)</b>	<b>Population totale N=88</b>		<b>Population sans CT au cours du séjour N=39</b>		<b>Population avec CT au cours du séjour N=49</b>	
<b>Sexe</b>						
F	31	35.2%	17	43.6%	14	28.6%
H	57	64.8%	22	56.4%	35	71.4%
<b>Age (années)</b>						
Médiane (extrêmes)	63.5	(21 ; 82)	68	(39 ; 82)	61	(21 ; 80)
Moyenne (écart-type)	62.5	10	65.8	9.8	59.9	9.5
<b>OMS</b>						
0	16	18.2%	2	5.1%	14	28.6%
1	34	38.6%	13	33.3%	21	42.9%
2	18	20.5%	8	20.5%	10	20.4%
3	18	20.5%	14	35.9%	4	8.2%
4	2	2.3%	2	5.1%	0	0.0%
<b>Poids (kg)</b>						
Médiane (extrêmes)	65.7	(36.6 ; 118.2)	65.0	(40.8 ; 93.0)	69.0	(36.6 ; 118.2)
Moyenne (écart-type)	68.7	16.8	64.0	12.1	72.4	19.0
<b>Nombre de médicaments (hors chimio)</b>						
Médiane (extrêmes)	8	(0 ; 28)	11	(3 ; 28)	5	(0 ; 28)
Moyenne (écart-type)	8.4	6.2	11.4	5.6	6	5.6
0	2	2.3%	0	0.0%	2	4.1%
1-2	11	12.5%	0	0.0%	11	22.4%
≥3	75	85.2%	39	100.0%	36	73.5%
<b>Durée de séjour (jours)</b>						
Médiane (extrêmes)	4	(3 ; 60)	8	(3 ; 60)	3	(3 ; 43)
Moyenne (écart-type)	7.6	8.8	11	10.4	4.8	6.1

**Tableau 2 : Les types d'interactions théoriques, observées et impliquant la chimiothérapie dans la population globale et selon le traitement par CT ou non durant le séjour.**

Caractéristiques	Population globale		Population sans CT au cours du séjour		Population avec CT au cours du séjour			
	Interaction	Interaction	Interaction	Interaction	Interaction	Interaction	Interaction théorique	
	théorique N=544	observée N=16	théorique N=324	observée N=9	théorique N=220	observée N=7	avec la CT N=16	
<b>Niveau de contrainte de l'interaction</b>								
Interaction DDI predictor (non répertoriée thériaque)	13 2.4%	1 6.3%	2 0.6%	0 0.0%	11 5.0%	1 14.3%	0	0.0%
A prendre en compte	384 70.6%	0 0.0%	226 69.8%	0 0.0%	158 71.8%	0 0.0%	2	12.5%
Précaution d'emploi	118 21.7%	13 81.3%	83 25.6%	7 77.8%	35 15.9%	6 85.7%	2	12.5%
Association déconseillée	27 5.0%	2 12.5%	13 4.0%	2 22.2%	14 6.4%	0 0.0%	12	75.0%
Contre-indication	2 0.4%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.9%	0 0.0%	0	0.0%
<b>Type d'interaction</b>								
Pharmacocinétique	178 32.7%	5 31.3%	121 37.3%	2 22.2%	57 25.9%	3 42.9%	1	6.3%
Pharmacodynamique	366 67.3%	11 68.8%	203 62.7%	7 77.8%	163 74.1%	4 57.1%	15	93.8%
<b>Inducteur - Diminue l'effet du 2<sup>ème</sup> médicament</b>	168 30.9%	5 31.3%	115 35.5%	2 22.2%	53 24.1%	3 42.9%	0	0.0%
<b>Inhibiteur - Augmente l'effet du 2<sup>ème</sup> médicament</b>	17 3.1%	1 6.3%	4 1.2%	0 0.0%	13 5.9%	1 14.3%	1	6.3%
<b>Effet antagoniste</b>	4 0.7%	0 0.0%	1 0.3%	0 0.0%	3 1.4%	0 0.0%	0	0.0%
<b>Augmentation effet indésirable des deux molécules</b>	1 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.5%	0 0.0%	0	0.0%

**Tableau 3 : Les types d'interactions théoriques dans la population globale et le selon le traitement par CT ou non durant le séjour.**

Caractéristiques (par patient)	Population totale		Population sans CT au cours du séjour		Population avec CT au cours du séjour	
	N=88		N=39		N=49	
<b>Interaction théorique</b>	66	75.0%	35	89.7%	31	63.3%
Nombre :						
0	22	25.0%	4	10.3%	18	36.7%
1	10	11.4%	2	5.1%	8	16.3%
2	9	10.2%	5	12.8%	4	8.2%
3	8	9.1%	1	2.6%	7	14.3%
≥4	39	44.3%	27	69.2	12	24.5%
Médiane (extrêmes)	3	(0 ; 59)	7	(0 ; 29)	1	(0 ; 59)
Moyenne (écart-type)	6.2	9.1	8.4	7.5	4.5	9.9
<b>Niveau d'interaction maximal</b>						
A prendre en compte	28	31.8%	15	38.5%	13	26.5%
Précaution d'emploi	18	20.5%	10	25.6%	8	16.3%
Association déconseillée	18	20.5%	10	25.6%	8	16.3%
Contre-indication	2	2.3%	0	0.0%	2	4.1%
<b>Interaction Pharmacocinétique</b>	32	36.4%	18	46.2%	14	28.6%
<b>Interaction Pharmacodynamique</b>	61	69.3%	35	89.7%	26	53.1%
<b>Inducteur</b>	29	33.0%	16	41.0%	13	26.5%
<b>Inhibiteur</b>	8	9.1%	3	7.7%	5	10.2%
<b>Effet antagoniste</b>	4	4.5%	1	2.6%	3	6.1%
<b>Augmentation EI des deux molécules</b>	1	1.1%	0	0.0%	1	2.0%

**Tableau 4 : Type des interactions observées dans la population globale et le selon le traitement par CT ou non durant le séjour.**

Caractéristiques (par patient)	Population totale		Population sans CT au cours du séjour		Population avec CT au cours du séjour	
	N=88		N=39		N=49	
<b>Interaction observée</b>	11	12.5%	6	15.4%	5	10.2%
Nombre :						
0	77	87.5%	33	84.6%	44	89.8%
1	7	8.0%	4	10.3%	3	6.1%
2	3	3.4%	1	2.6%	2	4.1%
3	1	1.1%	1	2.6%	0	0.0%
<b>Niveau d'interaction maximal</b>						
Précaution d'emploi	9	10.2%	4	10.3%	5	10.2%
Association déconseillée	2	2.3%	2	5.1%	0	0.0%
<b>Interaction Pharmacocinétique</b>	3	3.4%	1	2.6%	2	4.1%
<b>Interaction Pharmacodynamique</b>	10	11.4%	6	15.4%	4	8.2%
<b>Inducteur</b>	3	3.4%	1	2.6%	2	4.1%
<b>Inhibiteur</b>	1	1.1%	0	0.0%	1	2.0%

**Tableau 5 : proportion de patients (%) présentant au moins une interaction en fonction du nombre de prescriptions catégorisées**

Type d'interaction	Population globale N=88			Population avec CT au cours du séjour N=49		
	≥ 3 prescriptions	<3 prescriptions	p	≥ 3 prescriptions	<3 prescriptions	p
Théorique de tout type	84	23	<0,0001	78	23	0,001
Théorique CI-AD	24	15	0,72	22	15	0,71
Observée de tout type	15	0	0,36	14	0	0,31
Observée CI-AD	3	0	1,00	NR	NR	NR