

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2022

THESES 2022 / TOU3 / 2071

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenue après soutenance du

Mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie
Hospitalière

Présentée et soutenue publiquement par

Thibaut BARSAGOL

Né le 08 mai 1987 à Toulouse

**Evaluation de la prévalence des interactions médicamenteuses
pharmacocinétiques avec les anticancéreux oraux en pratique
courante.**

Date de soutenance : 12 octobre 2022

Directeur de thèse : Mr le Docteur Florent PUISSET

JURY

Président : Mme le Docteur Fabienne THOMAS

1er assesseur : Mme le Docteur Fanny LEENHARDT

2ème assesseur : Mme le Docteur Valérie BASSOUA

3ème assesseur : Mr le Docteur Vincent BOUIX

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

A notre présidente de thèse,

Madame le Docteur Fabienne Thomas,

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en présidant le jury de cette thèse. Nous vous exprimons notre vive reconnaissance et notre profond respect.

Au jury de thèse,

Madame le Docteur Fanny Leenhardt,

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail et de siéger parmi les membres du jury. Veuillez croire en l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

Au jury de thèse,

Madame le Docteur Valérie Bassoua,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de siéger parmi les membres du jury. Nous nous souviendrons de votre gentillesse et de votre excellent encadrement que vous nous avez apporté lors de notre internat. Nous vous témoignons au travers de ce travail notre profonde gratitude et notre plus profond respect.

Au jury de thèse,

Monsieur le Docteur Vincent Bouix,

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous nous portez en siégeant parmi les membres du jury. Nous vous exprimons toute notre considération.

Au directeur de thèse,

Monsieur le docteur Florent Puisset,

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir diriger cette thèse et d'avoir montré le plus grand intérêt à son élaboration. Nous vous témoignons au travers de ce travail notre profonde gratitude et notre plus profond respect.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, sans qui je ne serais pas là ou j'en suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien infaillible, vos conseils et votre dévouement sans limite. Mersi pour vautre reлектurre 2 7 taise !!!

A mon frère, Guillomus Maximus pour ton caractère sans lequel je n'aurais pas pu devenir celui que je suis.

A ma Marion, qui est la plus belle rencontre que toutes ces années m'ont apporté. Allez bisous 😊

A ma famille, pour ces bons moments partagés ensemble. Je garderai toujours une pensée pour ceux qui nous ont quitté.

A ma deuxième famille, pour votre gentillesse et votre soutien durant toutes ces années. Je ne vous remercierai jamais assez.

A mes fidèles compagnons, « avec vous tout n'est qu'ordre et beauté, luxe calme et volupté. Et inversement ».

Aux amis rencontrés durant ces années pharmacie, pour ces bons moments passés et futurs.

A Xavier et à l'équipe de l'hôpital de Montauban qui m'ont chaleureusement accueilli et encadré.

A Emilie, pour m'avoir enseigné les rouages du métier de pharmacien hospitalier.

A Ludovic et la fabuleuse équipe de Valence d'Agen avec qui c'est toujours un plaisir de travailler.

A Chloé pour sa précieuse aide pour l'analyse des statistiques de cette thèse.

A Raspoutine pour son soutien à côté du clavier.

Table des matières :

Table des matières :	7
Liste des abréviations :	9
Liste des figures :	10
Liste des tableaux :	11
Introduction.....	12
PARTIE 1 : Interactions médicamenteuses et anticancéreux oraux :	14
I. Lutte contre le cancer et rôle du pharmacien	14
1) Cancer et stratégies de lutte :	14
2) Complexité de recherche des interactions médicamenteuses :	16
II. Interactions médicamenteuses données générales.....	18
1) Interactions pharmacodynamiques :	18
2) Interactions pharmacocinétiques :	20
III. Interactions médicamenteuses en oncologie:	29
1) Patients atteints de cancer : une population à risque d'interactions médicamenteuses : ...	29
2) Prévalence des interactions médicamenteuses des anticancéreux oraux :	30
PARTIE 2 : Evaluation du risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques chez 753 patients :	31
I. Introduction :	31
II. Patients et méthodes :	31
1) Recueil de données :	31
2) Analyses des interactions :	32
3) Analyses statistiques :	32
III. Résultats	34
1) Descriptif de la population observée :	34
2) Description des anticancéreux de la population étudiée :	37
3) Description des co-médications prescrites :	38
4) Interactions médicamenteuses description générale dans la population étudiée :	40
5) Détails des IM retrouvées :	44
IV. Discussion :	51
1) Contexte :	51
2) Méthodologie :	52
3) Données épidémiologiques :	53
4) Polymédication :	53
5) Traitements :	54
6) Prévalences :	55

V. Perspectives :.....	57
Bibliographie :.....	58
Annexes	66
Annexe 1 : Classement ATC simplifié des anticancéreux utilisés pour les analyses :	67
Annexe 2 : Tableau des pathologies :.....	68
Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des interactions avec les cytochromes et la P-gP :.....	69
1) Tableau récapitulatif des substrats des cytochromes et de la PgP :.....	69
2) Tableau récapitulatif des inhibiteurs des cytochromes et de la PgP :.....	78
3) Tableau récapitulatif des inducteurs des cytochromes et de la PgP :.....	83

Liste des abréviations :

5-FU : 5-fluorouracile

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARA-II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ATC : Anatomical Thérapeutique Chemical (classification anatomique, thérapeutique et chimique)

ATK : Anticancéreux

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

BDP : Base de Données Patients

CL : Clairance

COMED : Co-médication

CYP : Cytochrome P 450

ECG : Electrocardiogramme

EI : Effet Indésirable

F : Coefficient de Biodisponibilité

FDA : Food Drug Administration

Fu : Fraction libre

ICa : Inhibiteur Canaux calcique

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IK : Inhibiteur Kinase

IM : Interaction Médicamenteuse

IND : Inducteur

INH : Inhibiteur

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IUCT : Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse

PA : Principe Actif

P-gp : Permeability glycoprotein

pH : Potentiel hydrogène

OATP : Organic Anion Transporting Polypeptides

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

Liste des figures :

Figure 1 : Évolution des taux d'incidence et de mortalité « Tous cancers » selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine ³	14
Figure 2 : Évolution de mise à disposition des molécules anticancéreuses par voie orale ⁶	15
Figure 2 bis : Répartition des chimiothérapies orales en 2015 ⁶	15
Figure 3 : Transporteurs exprimés au niveau de l'épithélium intestinal et flux de ceux-ci ³⁸	22
Figure 4 : Exemples d'IM au niveau des transporteurs P-gp et BCRP ⁴⁹	23
Figure 5 : Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique suite à l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme ⁵⁸	25
Figure 6 : Proportion des médicaments utilisés en clinique métabolisés par les isoformes du CYP450 et facteurs influençant la variabilité. Les facteurs de variabilité sont indiqués avec les sens possibles d'influence (↑, augmentation de l'activité; ↓, diminution de l'activité; ↑ ↓, augmentation et diminution de l'activité). Les facteurs controversés sont indiqués entre parenthèses.....	26
Figure 7 : Transporteurs exprimés dans les cellules épithéliales des tubules rénaux proximaux et flux de ceux-ci ³⁸	28
Figure 8 : Transporteurs exprimés au niveau des hépatocytes ³⁸	28
Figure 9 : Représentation de la répartition des groupes pathologies en fonction de l'âge (avec Grp 1 : tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés, Grp 2 : seins et organes génitaux féminins, Grp 3 : os, peau, mésothélium, endothélium et tissus mous, Grp 4 : voies urinaires, Grp 5 : cerveau, œil et système nerveux central, Grp 6 : organes respiratoires, Grp 7 : organes digestifs, Grp 8 : glandes endocrines, Grp 9 : organes génitaux masculins).....	35
Figure 10 : Représentation du nombre de traitements associés aux anticancéreux par patient (Nbre_Comed) en fonction de l'âge (en année) avec droite de régression linéaire. Le patient moyen a 65 ans et 6 co-médications.....	36
Figure 11 : Représentation du nombre de co-médications (nbre_comed) par patient pour chaque groupe de pathologies cancéreuses (Grp 1 : tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés, Grp 2 : seins et organes génitaux féminins, Grp 3 : os, peau, mésothélium, endothélium et tissus mous, Grp 4 : voies urinaires, Grp 5 : cerveau, œil et système nerveux central, Grp 6 : organes respiratoires, Grp 7 : organes digestifs, Grp 8 : glandes endocrines, Grp 9 : organes génitaux masculins).....	36
Figure 12 : Répartition des classes d'anticancéreux prescrits par patient.....	37
Figure 13 : Répartition du nombre moyen de co-médications par patient présentant (IM) ou non (Rien) au moins une IM.....	41

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Niveaux de contraintes définis par l'ANSM	17
Tableau 2 : Exemples de médicaments allongeant le QT ³¹ :	19
Tableau 3 : Propriétés physicochimiques d'anticancéreux oraux ³⁵	21
Tableau 4 : Récapitulatif de la population observée :	34
Tableau 5 : Listes des anticancéreux prescrits par patient et proportion globale :	38
Tableau 6 : Distribution des prescriptions par classe médicamenteuse ATC	39
Tableau 7 : Répartition des types d'interactions :	40
Tableau 8 : Répartition du nombre de co-médications (n) avec la présence ou non d'au moins une IM dans les prescriptions de chaque patient (IM = au moins une interaction, Rien = aucune IM relevée).	41
Tableau 9 : Analyses du risque de chaque classes thérapeutiques d'engendrer des IM d'ordre pharmacocinétique :	42
Tableau 10 : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique (modèle final) avec Odds ratio de la présence ou non d'IM chez les 753 patients en fonction des paramètres : âge, nombre anticancéreux, polymédication et traitements :	43
Tableau 11 : Résultats de l'analyse multivariée par regression logistique (modèle final) avec Odds ratio de la présence ou non d'IM en fonction des classes thérapeutiques utilisées chez les patients traités par IK :	43
Tableau 12 : Description générale des anticancéreux victimes d'interactions :	45
Tableau 13 : Description des co-médications responsables d'interactions :	46
Tableau 14 : Description des co-médications victimes d'interactions :	48

Introduction

Durant les années 2000, l'évolution des traitements anticancéreux a été marquée par l'essor des thérapies ciblées orales. Ces médicaments pris de manière continue représentent une modification majeure des parcours de soins avec une prise en charge plus ambulatoire et moins hospitalière. Il est aujourd'hui indéniable que ces nouveaux traitements ont apporté une amélioration dans la qualité de vie des patients. Pour que l'efficacité thérapeutique soit optimale, l'adhésion des patients doit être maximale. Ils sont les seuls maîtres de l'administration des traitements contrairement aux thérapeutiques intraveineuses qui sont gérées par le personnel soignant. Ces thérapies orales posent de nouvelles questions aux professionnels de santé dans l'accompagnement. En effet, ces molécules sont pourvoyeuses d'interactions médicamenteuses, notamment au niveau pharmacocinétique. Celles-ci, peuvent diminuer l'effet anticancéreux recherché, mais également donner naissance à des effets indésirables et ainsi influencer l'adhésion du patient aux traitements. La détection des interactions par les pharmaciens est donc un point clé dans la réussite du soin.

Les différentes sources d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique sont mal connues des pharmaciens d'officine, or l'analyse de celles-ci fait partie de leurs missions d'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux. Il convient, pour cela, de mettre en place des collaborations entre pharmaciens hospitaliers et officinaux. En outre, la dynamique de mise sur le marché de nouvelles molécules est telle qu'en oncologie la plupart des traitements prescrits sont des médicaments nouveaux pour lesquels nous manquons de recul : les informations sur les risques d'interactions médicamenteuses sont peu renseignées dans les bases de données classiquement utilisées. Il est nécessaire de croiser plusieurs sources de données ce qui rend l'exercice d'analyse potentiellement chronophage pour le pharmacien. La question est donc de savoir s'il existe des profils de patients sous anticancéreux oraux avec des co-prescriptions à risque d'IM. Cette étude a pour objectif d'observer si, au sein d'une population de malades de cancer, certains patients sont plus à même d'avoir des IM de ce type, permettant ainsi à l'avenir de cibler les efforts d'analyse d'interaction et de lien ville-hôpital à mettre en œuvre chez ces patients à risques d'IM.

Dans une première partie, nous nous pencherons sur l'évolution de la prise en charge des patients cancéreux en définissant le rôle du pharmacien dans l'analyse des traitements, des diverses difficultés inhérentes à cette fonction en raison de la multitude d'interactions médicamenteuses existantes. Puis, nous ferons un point sur les résultats des diverses études de prévalences des effets indésirables suite à des interactions médicamenteuses.

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer la prévalence des interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes et du transporteur glycoprotéine P (P-gp) entre anticancéreux oraux et co-médications.

PARTIE 1 : Interactions médicamenteuses et anticancéreux oraux :

I. Lutte contre le cancer et rôle du pharmacien

En France, on observe actuellement une diminution de la mortalité globale. Si jusqu'en 2004, la première cause de mortalité était les maladies cardiovasculaires, depuis, ce sont les tumeurs ^{1,2}.

1) Cancer et stratégies de lutte :

Le taux de décès imputable à un cancer a tendance à diminuer ces dernières décennies de manière générale. Cependant, l'incidence des cancers augmente depuis les années 80 (cf figure 1)³. Cela s'explique par l'évolution de la médecine en terme de dépistage et de thérapeutique mais aussi par une augmentation et un vieillissement de la population française. Une part est également attribuable à l'évolution des modes de vie qui peuvent être sujets à une plus grande exposition à des substances cancérogènes.

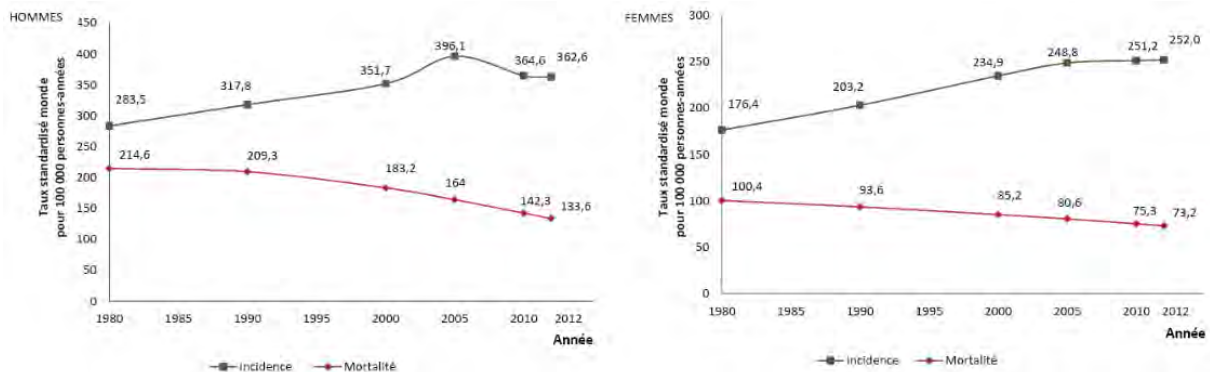


Figure 1 : Évolution des taux d'incidence et de mortalité « Tous cancers » selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine ³.

En 2003, le premier plan cancer est lancé. Celui-ci formalise le fondement de la prise en charge des cancers. Deux autres, en 2009 et en 2014, renforcent les premières mesures prises tout en élargissant et consolidant la notion de multidisciplinarité dans la prise en charge et en accentuant la place du patient comme acteur du soin⁴. En février 2021, le gouvernement annonce la mise en place du 4^{ème} plan⁵. Ces différentes mesures montrent l'importance de l'implication de la France dans la lutte contre la maladie.

Ce combat est largement aidé par les évolutions scientifiques au niveau de la compréhension des cancers, du diagnostic et de la thérapeutique. Depuis ces vingt dernières années, l'évolution thérapeutique montre un développement croissant des anticancéreux oraux et notamment des

thérapies ciblées (Cf figure 2 et 2bis) ⁶ qui ont supplanté pour certaines pathologies les traitements de première intention existant ⁷⁻⁹. Le troisième plan cancer valorise l'usage des thérapeutiques orales ¹⁰. « D'ici à 2025, la proportion de traitements médicamenteux par voie orale devrait passer des 25 % actuels à 50 %, et les chimiothérapies intraveineuses dans le cancer du sein, diminuer de 25 % » ¹¹.

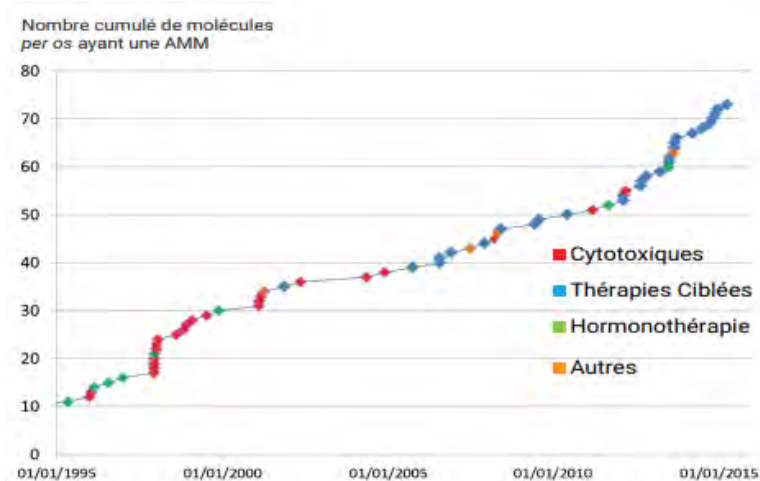


Figure 2 : Évolution de mise à disposition des molécules anticancéreuses par voie orale ⁶.

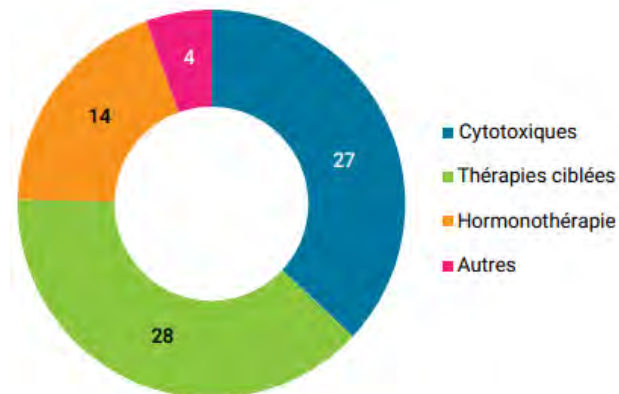


Figure 2 bis : Répartition des chimiothérapies orales en 2015 ⁶.

La prise en charge par voie orale qui n'est pas seulement une simple alternative thérapeutique à la voie injectable doit permettre d'améliorer la qualité de vie du malade. En effet, elle est moins traumatisante, plus confortable et permet une autonomisation de ce dernier en le rendant acteur du traitement ¹².

Toutefois, cette approche nécessite une restructuration de l'offre de soin. Exception faite de certaines molécules, la prise en charge par voie orale se déroule au long court afin de stabiliser la pathologie, avec une prise en charge moins centrée sur l'hôpital avec un patient qui, devant gérer seul son traitement à domicile, sera amené à solliciter les acteurs de premiers recours tels que son médecin

traitant ou son pharmacien. Il est alors essentiel que le patient soit suffisamment informé pour comprendre la prise en charge tant au niveau thérapeutique qu'au niveau du suivi. La coordination entre les différents professionnels de santé est nécessaire au bon déroulement des soins.

Le pharmacien, par son statut d'expert du médicament, joue un rôle majeur dans cette offre de soins. Il assure la conformité de la prise en charge pharmaceutique et l'éducation thérapeutique du patient.

2) Complexité de recherche des interactions médicamenteuses :

L'analyse d'ordonnances et la détermination d'incohérences passent par une connaissance des IM. Pour cela, en plus de ses acquis, le pharmacien se réfère à différentes sources d'informations, des bases de données en ligne ou en livres. La limite des livres réside notamment dans la difficulté de les mettre à jour¹³. L'usage de l'outil informatique est donc nécessaire. Déjà en 1999, Rick A. Weideman et Al. ont démontré la supériorité de ce système sur l'homme à détecter les IM¹⁴. Depuis, les systèmes numériques ont largement évolué et se sont développés dans les établissements de santé. Cependant, le nombre d'informations délivrées par les logiciels de prescription peut être trop important, peu pertinent et celles-ci sont souvent ignorées¹⁵. Pour améliorer la justesse de son analyse, le pharmacien jongle entre différentes bases de données.

Le thésaurus des interactions médicamenteuses est un référentiel fourni par l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et de produits de santé (ANSM). « Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de : provoquer ou majorer des effets indésirables, ou entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements. »¹⁶.

Il y est défini des niveaux de contraintes d'utilisation donnés en fonction de la gravité de l'interaction et la conduite à tenir en fonction de ceux-ci. (cf Tableau 1)

Tableau 1 : Niveaux de contraintes définis par l'ANSM¹⁶ :

Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement. Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

En plus de ce thésaurus, d'autres référentiels existent :

- Résumé des caractéristiques du produit en accès sur la base de données publiques du médicament¹⁷.
- Les différentes bases de données gouvernementales des agences de santé de différents pays
- Les bases de données décrites par des centres universitaires hospitaliers (Hôpitaux universitaires de Genève)¹⁸ ou par d'autres organismes (Drug dosing predictions, Drugs.com, DrugBank)¹⁹⁻²¹
- Revue Prescrire, le site GPR²², le site thériaque²³, le vidal²⁴
- Les informations données par les centres régionaux de pharmacovigilance, par les sociétés savantes, comme celle de pharmacie oncologique (SFPO)²⁵
- Les articles scientifiques publiés régulièrement.

L'ensemble de ces sources révèlent une quantité importante d'informations. Une confrontation de celles-ci serait un travail pertinent mais très contraignant en raison des objectifs différents de chacune et des relatives discordances pouvant exister^{13,26}.

Le pharmacien doit tenir compte de l'objectif de chacune des sources auxquelles il fait appel. Ce travail de recherche est rendu plus complexe par le fait que certaines sources sont soumises à licence et qu'aucune base de données de référence n'est clairement identifiée notamment pour les interactions d'ordre pharmacocinétique. L'analyse des IM et l'identification de médicaments à risque doivent donc être discutées au cas par cas²⁶. Comme le montre le rapport national d'étude de l'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé, ce travail d'identification d'un risque d'IM en plus d'être chronophage peut être difficilement applicable dans certains établissements de santé où les moyens humains sont moindres²⁷.

Les IM présentent différents mécanismes qu'il est important de relever pour mesurer l'impact de celles-ci et prévenir les possibles risques délétères.

II. Interactions médicamenteuses données générales

Lorsque plusieurs substances sont prises en même temps ou de manière successive chez un même patient, l'une peut affecter l'activité thérapeutique d'une ou plusieurs des autres administrées. C'est ainsi que se définit l'interaction médicamenteuse (IM). Les IM peuvent être classées en deux groupes : les IM d'ordre pharmacodynamique et les IM d'ordre pharmacocinétique ²⁸.

Le résultat de cette interaction peut se traduire par un effet indésirable (EI), par une absence d'effet clinique particulier ou par un effet thérapeutique recherché.

1) Interactions pharmacodynamiques :

La pharmacodynamie s'intéresse aux effets d'un principe actif (PA) sur l'organisme. Elle étudie l'interaction entre la substance active et la cible de celle-ci. Une interaction pharmacodynamique correspond à une modification de l'effet d'une molécule. Le résultat est soit une augmentation soit une diminution de celui-ci. L'IM peut se produire soit au niveau de la cible elle-même par compétition soit par action sur des cibles dont les effets physiologiques s'entrecroisent ²⁹.

Ainsi, certains traitements sont connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) qui se traduit au niveau clinique par un risque de tachycardie ventriculaire particulière, la torsade de pointe. Ce phénomène peut entraîner des risques d'instabilité hémodynamique sévère conduisant au décès. Le risque d'apparition de cet EI est augmenté lors de la prise simultanée de plusieurs médicaments ayant cette caractéristique ou lors d'une interaction pharmacocinétique augmentant les concentrations plasmatiques d'une molécule allongeant le QT. Généralement, les molécules responsables sont les anti-arythmiques de la classe Ia, Ic, III ainsi que les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines, certains antiviraux et antifongiques (cf tableau n°2) ²⁹⁻³¹. Par ailleurs, certains inhibiteurs de protéine kinase, le Crizotinib, le Lapatinib, le Nilotinib, le Pazopanib, le Sorafenib, le Sunitinib, le Vandetanib et le Vemurafenib, ont également cette propriété ³². La survenue de cet EI pour ces derniers est cependant rare aux doses thérapeutiques. Néanmoins, des cas de torsade de pointe ont été observés pour le Pazopanib, le Sunitinib et le Vandetanib. Cet EI a été observé pour un patient traité par de l'Amiodarone et du Pazopanib ³².

Tableau 2 : Exemples de médicaments allongeant le QT ³¹:

Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet particulierité	Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet particulierité
Médicaments à risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des torsades de pointe (TdP))			Clozapine	Clopin Léponex	Antipsychotique
Amiodarone	Cordarone	Antiarythmique	Dronédarone	Multaq	Antiarythmique
Chloroquine	Nivaquine	Antimalarique	Foscarnet	Foscavir	Antiviral: VIH
Clarithromycine	Klacid	Antibiotique	Lévofloxacine	Tavanic	Antibiotique
Chlorpromazine	Chlorazin	Antipsychotique/ antiémétique	Lithium	Litarex, Lithiofor Priadel retard Quilonorm/ retard	Antimaniaque
Dompéridone	Motilium	Antinauséux	Octréotide	Sandosatin	Analogue de la somatostatine
Dropéridol	Dropéridol Sintetica	Antiémétique/antagoniste dopaminergique	Ondansétron	Zofran	Antiémétique
Erythromycine	Erythrocin Eryaknen	Antibiotique; procinétique	Quétiapine	Seroquel	Antipsychotique
Halopéridol	Haldol	Antipsychotique	Rispéridone	Risperdal	Antipsychotique
Ibutilide	Corvert	Antiarythmique	Tacrolimus	Prograf	Immunosuppresseur
Méthadone	Kétalgine Méthadone Streuli	Opiacé	Tamoxifène	Nolvadex, Tamec 20	Antiœstrogène
Moxifloxacine	Avalox	Antibiotique	Vardénafil	Levitra	Inhibiteur phosphodiesterase
Pentamidine	Pentacarinat	Anti-infectieux	Venlafaxine	Efexor	Antidépresseur
Quinidine	Cardioquin	Antiarythmique	Voriconazole	Vfend	Antifongique
Sotalol	Sotalex	Antiarythmique	Médicament avec risque conditionnel de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des TdP, mais seulement dans certaines conditions (surdosage, interactions...))		
Médicament avec possible risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue peut prolonger le QT, mais pas d'évidence d'un risque augmenté de TdP lors d'une utilisation adéquate du médicament)			Ciprofloxacine	Ciproxine	Antibiotique
Alfuzosine	Xatral	Alpha I -bloqueur	Citalopram	Seropram	Antidépresseur
Amantadine	Symmetrel PK-Merz	Dopaminergique	Fluconazole	Diflucan	Antifongique
Atazanavir	Reyataz	Inhibiteur de la protéase: VIH	Fluoxétine	Fluctine	Antidépresseur
Azithromycine	Zithromax	Antibiotique	Sertraline	Zoloft	Antidépresseur
Chloral hydrate	Nervifène	Sédatif, hypnotique	Triméthoprim/ sulfaméthoxazole	Bactrim	Antibiotique

Dans certains cas, les IM pharmacodynamiques sont utilisées en toute connaissance pour limiter les effets de certaines substances ou au contraire pour en augmenter l'effet :

- le flumazénil ayant une forte affinité pour le même récepteur que les benzodiazépines est utilisé comme antidote de celles-ci
- le levofolinate potentialise l'activité du 5-fluorouracile (5-FU) en stabilisant le complexe formé par le 5-FU et la thymidylate synthétase.

2) Interactions pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique étudie le devenir d'une substance active suite à son administration dans l'organisme. Elle se caractérise en 4 étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du produit (ADME). Dans ce type d'IM, les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament sont modifiées par un autre. Dès lors, deux conséquences sont possibles : une diminution de la concentration de l'un des médicaments conduisant à un possible échec thérapeutique, ou, une augmentation de l'exposition de l'une des substances majorant le risque de toxicité de celle-ci.

a) Absorption :

L'absorption correspond au « processus par lequel un médicament déposé à la surface d'un tissu parvient à la circulation systémique »^{33,34}.

La fraction de substance atteignant la circulation sanguine est quantifiée par la biodisponibilité (F). Ainsi, si la voie est intraveineuse, la molécule administrée est totalement disponible donc $F = 100\%$ mais pour les autres voies (orale, intramusculaire, sous-cutanée etc...) celle-ci varie selon le mode d'administration et les propriétés physico-chimiques de la molécule, $F \leq 100\%$. Il sera ici seulement question de la voie orale.

L'absorption orale peut être altérée par :

- Des modifications de la solubilité moléculaire par changement de l'acidité gastrique (prise d'anti-acides) ou par formation de complexes insolubles (chélation avec des ions métalliques)

Si l'on s'intéresse au pH du milieu, un acide faible non ionisé en milieu acide est absorbé au niveau de l'estomac. Une modification de l'acidité gastrique provoquera une diminution de la résorption comme on peut l'observer lors de la prise d'antiacide. Certaines thérapies ciblées orales ont une solubilité pH-dépendante (cf tableau 3). Par exemple, le Gécitinib a une solubilité de 21mg/mL à $\text{pH} = 1$ et inférieure à 0,001mg/mL à $\text{pH} = 7$ ³⁵. « Dans un essai réalisé auprès de volontaires sains dont le pH gastrique a été maintenu au-dessus de 5, l'exposition au Gécitinib a été réduite de 47%, vraisemblablement liée à une solubilité réduite du Gécitinib dans l'estomac »³⁶. De ces observations est née l'hypothèse que ce type d'IM pouvait être annulé lors de la prise de substance acide. Ainsi le cola, une boisson acide, s'il est pris en même temps que l'Erlotinib qui a également une solubilité pH-dépendante, conduit à une augmentation de l'absorption de celui-ci chez des patients traités par un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) en comparaison avec une prise du médicament avec un verre d'eau. Par contre, l'effet du cola est marginal chez les patients non traités par IPP³⁷.

La prise de substance modifiant le pH gastrique joue un rôle majeur dans la solubilité des médicaments et donc de leurs biodisponibilités. De plus, il est important de noter que la variation de pH suite à la prise d'anti-acide peut évoluer en amplitude et dans le temps³⁵. Dans ce contexte de modification de la solubilité des inhibiteurs kinases lors de la prise d'anti-acide, le thésaurus des interactions médicamenteuses indique ces associations à « prendre en compte » comme à risque de diminution de la biodisponibilité des inhibiteurs kinases¹⁶.

Tableau 3 : Propriétés physicochimiques d'anticancéreux oraux³⁵

Drug	MW	pKa	Solubility	pH-dependent solubility	BCS/BDDCS class	Reference
Dasatinib	488.01	3.1, 6.8, and 10.8	18 mg/ml at pH 2.6 to <0.001 mg/ml at pH 7.0 at 24 °C	Yes	II	13
Erlotinib	393.44	5.4	Very slightly soluble (HCl salt)—maximal solubility of ~0.4 mg/ml occurs at pH ~2	Yes	II	63
Everolimus	958.25	NA	The solubility in aqueous media is <0.01% (0.1 mg/ml) across the pH range 2–10	No	III/I	39
Gefitinib	446.90	5.4 and 7.2	Solubility decreases from 21 mg/ml at pH 1.0 to <0.001 mg/ml at pH 7	Yes	II	19
Imatinib	493.60	7.7	Freely soluble (100–1,000 mg/ml) up to pH 5.5, the solubility reduces at higher pH; lowest solubility 1 mg/ml	NA	II	64,65
Lapatinib	581.06	NA	Solubility in water is 0.007 mg/ml and in 0.1 N HCl (pH 1) is 0.001 mg/ml	Yes	IV/II	66
Nilotinib	565.98	2.1 and 5.4	Slightly soluble (1–10 mg/ml) at pH 1.0, very slightly soluble (0.1–1 mg/ml) in water, at pH 2.0 and pH 3.0, and practically insoluble (<0.1 mg/ml) in buffer solutions of pH ≥ 4.5	Yes	IV/II	28
Pazopanib	437.53	2.1, 6.4, and 10.2	0.65 mg/ml at pH 1.1 and practically insoluble (<0.1 mg/ml) at pH >4	Yes, but no documented effect	II	30
Sorafenib	464.82	NA	Ranges from 0.00034 mg/ml at pH 1.0 to 0.00013 mg/ml at pH 4.5	NA	II	34
Sunitinib	398.47	9.0	25 mg/ml at pH 1.2–6.8 and reduces at higher pH values	Yes	IV/I	38
Vandetanib	475.36	5.2 and 9.4	The maximum dose strength (300 mg) is soluble in water at pH 6 and below. Solubility decreases at higher pH	Probably not clinically applicable	II	42
Crizotinib	450.34	5.6 and 9.4	Solubility decreases from >10mg/ml to < 0.1 mg/ml over the pH range 1.6–8.2	Yes	II or IV/II	44
Vemurafenib	489.93	NA	Solubility is <0.00026 mg/ml across the pH range 1–7.5	No	IV/II	45
Vismodegib	412.30	3.8	Solubility decreases from 0.99 mg/ml at pH 1 to 0.001 mg/ml at pH 7	Yes	II	46
Axitinib	386.47	4.8	Solubility decreases from 1.8 mg/ml at pH 1.1 to 0.0002 mg/ml at 7.8	Probably not clinically applicable	II	50

^aList of targeted anticancer agents drawn from agents currently approved by the US Food and Drug Administration as of 9 March 2012.

BCS, Biopharmaceutics Classification System; BDDCS, Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System; MW, molecular weight; NA, not applicable.

- Des interactions au niveau des transporteurs présents dans le tractus gastro intestinal.

Dans l'organisme, il existe différents transporteurs membranaires ayant un rôle dans l'efflux comme la glycoprotéine P (P-gp) ou le transporteur Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), et dans l'influx des substances comme les transporteurs polypeptides d'anions organiques (OATP) (cf figure 3).

La P-gp et le BCRP participent à l'efflux de nombreux xénobiotiques et notamment des anticancéreux. Ces derniers sont décrits comme des facteurs de résistance aux chimiothérapies. En effet, en refoulant activement les substances substrats, ils confèrent une chimiorésistance aux cellules en diminuant la concentration de ces molécules au niveau intracellulaire. Au niveau du tractus digestif, ils diminuent l'absorption des médicaments pris par voie orale et excrètent les molécules de la circulation systémique vers la lumière du tube digestif³⁸. Il a été observé que l'afatinib administré par voie orale

à des souris génétiquement modifiées dénuées de ces transporteurs présente une meilleure biodisponibilité. En effet, l'exposition plasmatique a été augmentée de 4,2 fois par l'absence de BCRP, de 2,4 fois par l'absence de P-gp et de 7 fois par l'absence des deux transporteurs par rapport aux souris sauvages³⁹. Une modification de l'activité de ces transporteurs par une activation ou inhibition peut donc changer considérablement l'absorption.

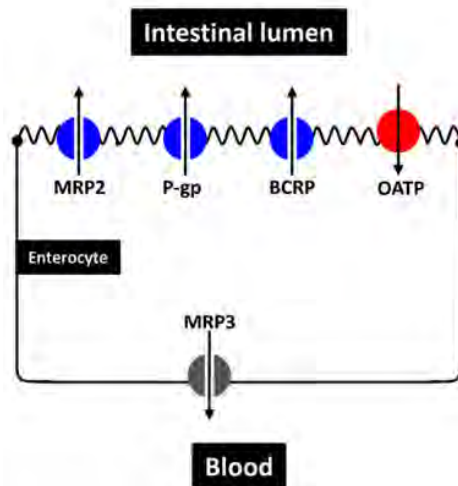


Figure 3 : Transporteurs exprimés au niveau de l'épithélium intestinal et flux de ceux-ci³⁸.

- La prise alimentaire qui peut provoquer une solubilisation des médicaments par la sécrétion de sels biliaires :

Les repas riches en graisse peuvent augmenter l'AUC et exposent les patients à un risque de surdosage. Cela a été observé avec le Nilotinib dont l'AUC a augmenté de 82% pour les sujets sains et de 50% pour les sujets atteints de leucémie myéloïde chronique. Cela a également été rapporté pour le Lapatinib et l'Abiratérone⁴⁰⁻⁴². A contrario pour certaines molécules, l'alimentation n'influe pas sur l'absorption de celles-ci, comme c'est le cas pour le Sunitinib⁴³.

Il est à noter que la biodisponibilité ne dépend pas que de l'absorption orale. Des mécanismes d'élimination pré-systémique, qui ont lieu dans la lumière du tube digestif par des enzymes, mais aussi au niveau des entérocytes et lors de l'effet de premier passage hépatique, peuvent limiter la biodisponibilité des médicaments.

b) *Distribution* :

La distribution correspond à la diffusion de la substance dans l'organisme pour aller à sa cible. Pour que le médicament puisse agir, celui-ci doit être sous une forme libre dans le plasma sanguin ³⁴. En fonction de ses propriétés physico-chimiques, un médicament pourra plus ou moins se lier aux protéines plasmatiques et donc être plus ou moins disponible pour la cible. Les modifications de fractions libres (Fu) peuvent donc en théorie être responsables d'une modification de l'effet mais comme elles sont également associées à des modifications de clairance (CL) systémique ou pré-systémique (augmentation de CL avec Fu), une variation de Fu n'est *a priori* pas associée à une variation de l'aire sous la courbe des concentrations libres et donc de l'effet ⁴⁴. Il est intéressant d'évoquer le cas du Sorafénib. Ce médicament est connu pour être fortement lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine ⁴⁵. Il a été mis en évidence une corrélation inverse entre le taux d'albumine et la CL du Sorafénib. La CL de cette molécule serait étroitement liée à sa Fu ⁴⁶.

La distribution peut varier suite aux interactions pouvant exister au niveau des transporteurs cellulaires. La P-gp est présente également au niveau de barrières hémato-tissulaires comme les barrières hémato-encéphaliques ou hémato-urinaires. Une modification de l'activité de celle-ci conduit à un bouleversement de la distribution et de l'élimination des substances qui en sont substrats ³⁸. En effet, si un xénobiotique est un inhibiteur de ce transporteur, les substrats ne seront plus efflués et s'accumuleront dans les cellules et dans l'organisme. L'administration concomitante d'Elacridar, un inhibiteur des transporteurs de médicaments d'efflux, et de Vandétanib améliore la pénétration cérébrale du Vandétanib chez la souris. Ce résultat a également été retrouvé avec une co-administration d'Everolimus et de Vandétanib ⁴⁷. De plus, on relève dans la littérature que le Vandétanib annule et inverse la résistance des cellules cancéreuses pour la Doxorubicine en inhibant l'activité de la P-gp ⁴⁸. La figure 4 détaille quelques interactions potentielles impliquant la P-gp et le BCRP.

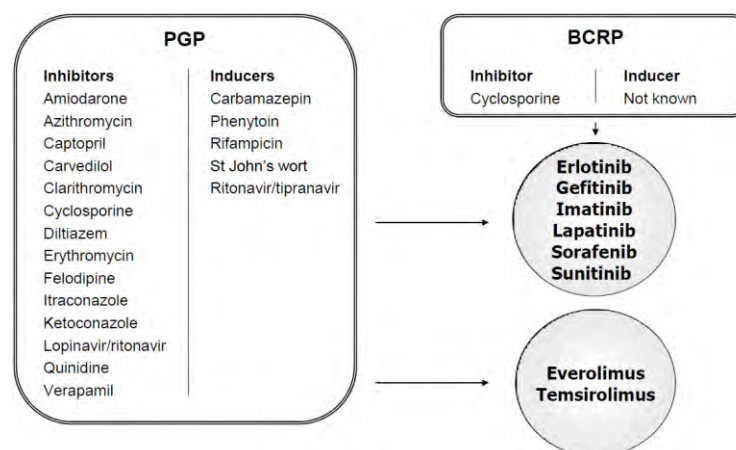


Figure 4 : Exemples d'IM au niveau des transporteurs P-gp et BCRP ⁴⁹.

c) Métabolisme :

Le métabolisme est l'ensemble des processus de transformation de la matière et de l'énergie. Cette biotransformation se déroule principalement au niveau hépatique et fait appel à divers systèmes enzymatiques. Elle a pour objectif de rendre les xénobiotiques plus hydrophiles et donc plus solubles pour faciliter leurs éliminations par les organes excréteurs, voies biliaires ou rénales. Cette modification peut aboutir à une inactivation ou activation de la molécule ou bien à des métabolites pouvant être actifs ou inactifs ³⁴. Par exemple, l'Enzalutamide a deux métabolites, le N-desmethyl enzalutamide qui est actif et qui présente des propriétés pharmacodynamiques similaires à la substance initiale et un dérivé de l'acide carboxylique qui lui est inactif ⁵⁰. L'Everolimus présente six métabolites principaux. Ceux-ci ont un effet cent fois plus faible que la molécule initiale. Ce médicament est donc considéré comme seul responsable de l'activité pharmacologique ⁵¹.

Dans les différents systèmes enzymatiques impliqués, les principaux acteurs sont les cytochromes P450 (CYP 450) ⁵². De la cinquantaine d'isoformes identifiés chez l'homme, seuls, une douzaine sont responsables de la métabolisation des médicaments. Et parmi eux, l'isoforme 3A4 est responsable de 50% du métabolisme des médicaments, le 2D6 de 30% ^{52,53}.

Il existe une grande variabilité inter-individuelle d'expression et d'activité des différentes isoenzymes des CYP 450. Une part de cette variabilité peut être expliquée par le fait que l'expression et l'activité des CYP peuvent être influencées par l'effet d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques (cf figure 5) :

- Une inhibition enzymatique résulte essentiellement d'une compétition entre un inhibiteur sur le site catalytique du CYP et un autre substrat qui provoquera une diminution du métabolisme de ce substrat. Il en résulte une diminution de la clairance hépatique du substrat victime de l'interaction entraînant ainsi une accumulation de ses concentrations et donc une potentielle toxicité. En revanche, si le substrat dont le métabolisme est inhibé, est une pro-drogue, la concentration en métabolite actif sera diminuée et entraînera un possible amoindrissement de l'effet recherché ^{16,54}.
- Une induction enzymatique entraîne une augmentation de la quantité d'enzyme par l'activation de la transcription de gène codant pour les cytochromes majorant ainsi la transformation des molécules. Il s'en suit une diminution des concentrations sanguines des molécules substrats des CYP encourageant un risque de sous dosage ou de surdosage si la molécule initiale était une pro drogue ^{16,54}. Il est à noter que le CYP 2D6 n'est pas inductible ⁵⁵⁻⁵⁷.

L'annexe 3 récapitule l'ensemble des interactions observées in vivo et in vitro au niveau des CYP et de la P-gp retrouvées dans les différentes bases de données sus-citées.

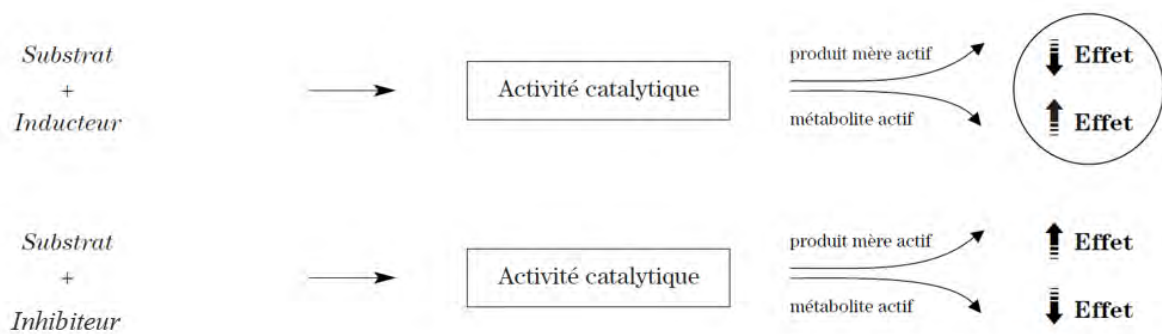


Figure 5 : Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique suite à l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme ⁵⁸.

Le degré de puissance de l'effet inducteur ou inhibiteur sur un CYP diffère d'une molécule à l'autre. L'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) décrit dans ses recommandations 3 niveaux de l'effet produit. La puissance de l'inhibition est définie selon l'augmentation de l'AUC in vivo d'une molécule substrat spécifique de l'enzyme co-administrée avec la substance dite inhibitrice. Si l'AUC de la substance témoin croît de 1,25 fois à moins de 2 fois, l'inhibiteur est considéré comme faible. Si l'augmentation est comprise entre 2 fois l'AUC et moins de 5 fois, celui-ci est dit modéré. Il est catégorisé comme fort si l'AUC du substrat est augmenté d'au moins 5 fois. Les inducteurs sont eux classés en fonction de leurs capacités à diminuer l'AUC des substrats spécifiques. Un inducteur est faible si la diminution de l'AUC est de l'ordre de 20% à 50 %, modéré si celle-ci est dans la tranche 50% à 80% et fort si la réduction est supérieure ou égale à 80% ^{59,60}.

Ces différents niveaux de puissances d'interactions définissent la conduite à tenir. Schématiquement, les interactions « puissantes » sont à proscrire, les modérées déconseillées et les faibles ne sont que des précautions d'emploi. Des modèles, notamment ceux donnés par DDI-predictor, permettent de prédire quantitativement l'impact des interactions médicamenteuses ¹⁹. Par exemple, la rifampicine, un inducteur puissant des CYP 3A4, 2C9, 2C19, 1A2 et 2B6 réduit l'AUC de 85% pour le Gécitinib, de 80 % pour le Nilotinib, 68% pour l'Imatinib, 67% pour l'Erlotinib et 51% pour le Sunitinib ⁶¹. Le thésaurus des IM de l'ANSM déconseille les associations de ces 5 anticancéreux avec cet antibiotique ¹⁶. Dans certains cas, des interactions bien que relevées lors de l'analyse peuvent être maintenues mais un suivi strict est réalisé et une adaptation des doses du médicament victime de l'interaction pourra être réalisée. En effet, des dosages sériques des anticancéreux sont effectués pour adapter les posologies afin qu'il n'y ait pas d'échec thérapeutique. Ainsi, pour le Sunitinib si l'association avec la rifampicine

ne peut être évitée « la dose administrée pourra être augmentée par paliers »⁶² bien qu'en pratique courante tout est fait pour éviter ce type d'association.

D'autre part, la fonction et l'expression des CYP sont sous l'influence de facteurs endogènes : âge, sexe, pathologies, hormones et facteurs génétiques (cf figure 6). Cependant, la pertinence clinique n'est pas totalement démontrée pour ces facteurs de variabilité et ce ne sont pas des facteurs sur lesquels on se base pour adapter les posologies.

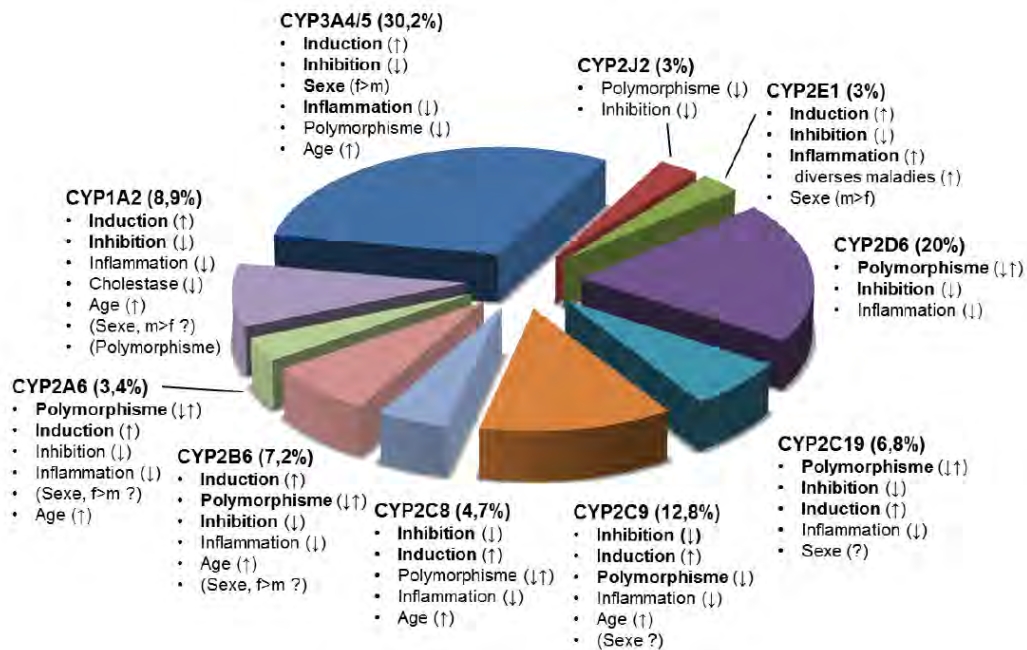


Figure 6 : Proportion des médicaments utilisés en clinique métabolisés par les isoformes du CYP450 et facteurs influençant la variabilité. Les facteurs de variabilité sont indiqués avec les sens possibles d'influence (↑, augmentation de l'activité; ↓, diminution de l'activité; ↑ ↓, augmentation et diminution de l'activité). Les facteurs controversés sont indiqués entre parenthèses.⁶³

En effet par exemple, il est reconnu que l'âge, en particulier aux extrêmes de la vie, a une influence sur la métabolisation des médicaments. Celle-ci est moindre comparativement aux tranches d'âge moyen. Chez les nouveaux nés, le CYP 3A7 est l'isoforme majoritaire à la naissance et son taux diminue au cours du développement⁶⁴. Bien que ce CYP présente une ressemblance génétique étroite avec le CYP 3A4 et partage de nombreux substrats, le CYP 3A7 est connu pour être bien moins actif sur le plan catalytique⁶⁴. Cela entraîne de potentielles différences dans l'efficacité et la toxicité des traitements par rapport à un patient adulte. La faible capacité de métabolisation, chez le nouveau-né et le nourrisson, est due à une immaturité des CYP dont les taux se normalisent dans les premières années de la vie⁶⁴. Chez la personne âgée, il a été rapporté une diminution d'expression de CYP 3A et 2E1 à la différence des CYP 1A2 et 2C⁶⁵. Globalement, la clairance et le volume de distribution de nombreuses

substances sont minoritairement diminués à cause d'une diminution de l'activité enzymatique mais plus à cause de la co-administration de plusieurs médicaments et d'une diminution du volume du foie et du débit sanguin hépatique ⁶⁶. De manière générale, l'effet de l'âge n'est pas pris en compte en clinique car celui-ci est peu significatif sauf en pédiatrie ⁶⁷.

d) Elimination :

Cette dernière étape s'effectue principalement par deux voies : la voie rénale et la voie hépatique ³⁴. Les voies d'élimination pulmonaire, fécale, salivaire, lacrymale et lactée sont minoritaires et ne seront pas évoquées ici.

L'élimination rénale est le résultat de trois phénomènes, la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire⁶⁸.

- Le glomérule est un filtre non-sélectif pour les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 70 000 daltons chez le sujet sain ce qui concerne les médicaments pris par voie orale. Cette filtration s'effectue de manière passive et le filtrat résultant ne contient pas de protéine. Seule la F_u des médicaments peut être éliminée par cette voie. A ce niveau, toutes substances capables de modifier le flux sanguin glomérulaire entraîneront une modification de l'élimination. Il en est de même pour les molécules qui modifient la liaison aux protéines plasmatiques. En effet, si un médicament déplace un autre du site de liaison à la protéine plasmatique le taux de F_u du deuxième augmente et par conséquent son élimination aussi.
- La réabsorption tubulaire fait intervenir des mécanismes de diffusion passive et des transports actifs. La diffusion passive dépend de la liposolubilité et de l'état d'ionisation des substances. Les molécules ionisées et hydrosolubles sont excrétées. Ces deux paramètres sont sous l'influence du pH de l'urine. L'alcalinisation de urines favorise la réabsorption des bases faibles en réduisant leurs ionisations et accroît l'élimination des acides faibles en induisant leur ionisation. A contrario, l'acidification de celles-ci majore l'élimination des bases et augmente la réabsorption des acides. Les transporteurs impliqués dans la réabsorption tubulaire sont similaires à ceux précédemment cités et les effets induits par des interagissants sont exactement les mêmes.
- La sécrétion tubulaire est un phénomène se déroulant grâce à des systèmes de transport actif (cf figure 7). Ces transporteurs, comme vu précédemment, peuvent subir l'action de molécules provoquant une induction ou inhibition.

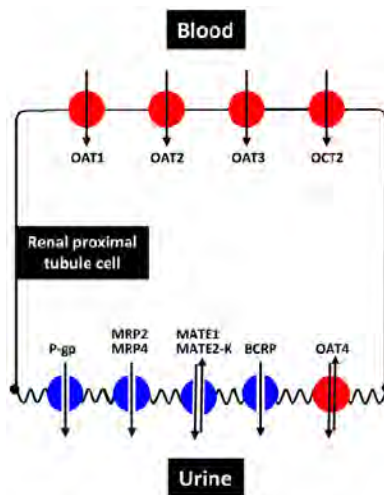


Figure 7 : Transporteurs exprimés dans les cellules épithéliales des tubules rénaux proximaux et flux de ceux-ci ³⁸.

Les facteurs de variabilité de l'élimination rénale sont donc multiples : insuffisance rénale, diminution du débit sanguin rénal (insuffisance cardiaque), modification de la Fu, pH de l'urine, âge, interactions médicamenteuses.

L'élimination par la voie hépatique met en jeu deux mécanismes, la métabolisation (cf c) Métabolisme) et la sécrétion biliaire. Cette dernière permet d'éliminer les substances métabolisées, en composés conjugués ou non par les hépatocytes dans les fèces. Ce phénomène peut être contrebalancé par le cycle entéro-hépatique. Les substances déversées dans le duodénum par la bile peuvent être réabsorbées et rejoindre la circulation générale ⁶⁸. Ce processus est à l'origine de l'effet rebond que l'on retrouve pour certains médicaments. L'élimination biliaire est un processus actif faisant intervenir différents récepteurs qui ont déjà été évoqués plus haut (cf figure 8). Les conséquences d'IM retrouvées ici sont exactement les mêmes que celles précédemment explicitées.

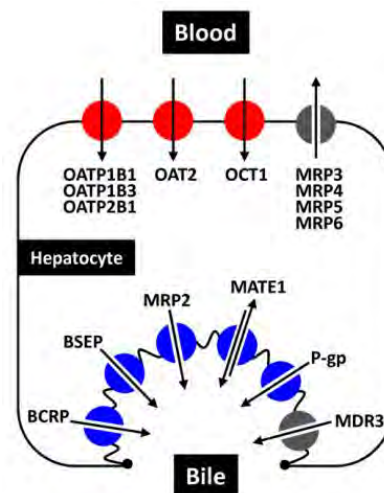


Figure 8 : Transporteurs exprimés au niveau des hépatocytes ³⁸.

III. Interactions médicamenteuses en oncologie:

Les IM en oncologie sont diverses et sont la résultante de divers facteurs. Les données concernant les interactions pharmacocinétiques sont largement fournies dans la littérature et ne cessent de s'accroître. Quelques études décrivent le risque d'interactions médicamenteuses.

1) Patients atteints de cancer : une population à risque d'interactions médicamenteuses :

Il est estimé que 2 % des admissions à l'hôpital sont dues à des effets indésirables causés par les IM ⁶⁹ et qu'approximativement 30 % des patients atteints de cancer courent un risque d'IM ⁷⁰. Les patients atteints de cancer sont une population à risque d'interactions médicamenteuses pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, l'incidence d'apparition de cancer augmente avec l'âge ^{71,72}. 60% des patients ayant un cancer ont plus de 65 ans ⁷³. Il est estimé que 80% des patients de plus de 65 ans ayant un cancer présentent des comorbidités ⁷⁴. Ainsi avec le nombre de comorbidités, le nombre de co-médications s'accroît au fur et à mesure que l'âge augmente. Avant d'être traités pour un cancer, certains d'entre eux sont considérés comme déjà polymédiqués ⁷⁵. Différentes études ont montré que 11% à 96% des patients âgés atteints de cancer ont été exposés à la polymédication ^{75,76}.

Ensuite, le profil pharmacologique et pharmacocinétique complexe des anticancéreux joue un rôle déterminant dans les IM. Par exemple, les inhibiteurs de kinase sont connus pour avoir un métabolisme hépatique important et donc peuvent interagir avec d'autres traitements. En outre, certains d'entre eux, par exemple les cytotoxiques, présentent une balance bénéfice-risque étroite et engendrent un nombre considérable d'effets indésirables. Afin de réduire ces effets, d'autres médicaments sont prescrits. Cela accroît le risque de polymédications et donc d'interactions ^{75,77}.

Au-delà des IM qui peuvent exister entre les traitements prescrits par les médecins, d'autres sont susceptibles de s'ajouter en fonction du mode de vie de chaque patient. Environ 40% des patients cancéreux prennent des médicaments non conventionnels. Cette donnée est souvent sous-estimée par le personnel médical ^{78,79}. Cette médecine non conventionnelle fait appel à la phytothérapie, aux vitamines, à l'homéopathie ou encore à des compléments alimentaires. Bien qu'elle puisse être bénéfique, cette médecine non conventionnelle peut avoir un rôle majeur dans les IM et avoir un impact sur le traitement anticancéreux ⁸⁰⁻⁸³. En plus des thérapeutiques non conventionnelles, certains produits retrouvés dans l'alimentation peuvent jouer également un rôle dans le sur ou sous dosage des molécules ^{37,40-43,82}.

2) Prévalence des interactions médicamenteuses des anticancéreux oraux :

Si les objectifs des études convergent, les méthodologies employées sont différentes. Il est difficile de les comparer.

Les différentes études de prévalences font mention de taux variant de 19% à 72% d'IM chez les patients atteints de cancers ⁸⁴.

Une étude réalisée en 2013 sur la prévalence et la gravité des IM chez 898 patients traités par anticancéreux oraux a révélé la présence de 1359 potentielles IM touchant 46% des patients. Dans 86% des cas, une IM de type pharmacodynamique a été observée induisant une toxicité centrale, gastro-intestinale ou un allongement du QT. De plus, les auteurs ont relevé que les coumariniques et les opioïdes étaient les médicaments les plus fréquemment impliqués et qu'il existait une relation entre polymédication et IM. Ils ont également observé qu'un anticancéreux oral était impliqué dans 14% des cas ⁸⁵.

Une autre étude révèle que dans une cohorte de 249 patients, au moins une IM impliquant un anticancéreux oral était retrouvée chez 107 patients soit 40 à 45% des patients sous anticancéreux selon les groupes de suivi de l'étude. Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont dans cette étude les anticancéreux les plus observés dans les IM comparativement aux autres médicaments anticancéreux ⁸⁶.

Des études s'intéressant aux inhibiteurs tyrosine kinase pointent leurs implications dans le risque d'IM à cause de leurs métabolismes ^{87,88}. D'autre part, une observation faite chez des patients traités par le Sunitinib montre que 8% des patients sont à risque d'IM avec un inhibiteur de CYP 450, 11% avec un inducteur, 53% avec un substrat et 19% avec un substrat de la P-gp ⁸⁹.

Au vu de la population touchée par les cancers et des différentes études révélant que les IM sont fréquentes chez les patients traités par anticancéreux oraux, le pharmacien au moment de son analyse et de la délivrance des traitements doit être vigilant.

PARTIE 2 : Evaluation du risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques chez 753 patients :

I. Introduction :

Depuis 2001, année durant laquelle la première thérapie ciblée orale, l'Imatinib, a été mis sur le marché, la mise à disposition de ce type de thérapie n'a cessé de croître. A la différence des chimiothérapies intraveineuses qui sont généralement administrées en cycle, les thérapies orales sont prises de manière continue. Si le traitement par voie orale permet d'éviter les hospitalisations répétées et d'améliorer la qualité de vie, il rend le patient principal acteur de la réussite de son traitement. Bien que cette voie présente de nombreux avantages, elle s'associe à de nombreuses problématiques. Tout d'abord, elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire pour garantir l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. Ensuite, les interactions médicamenteuses sont plus fréquentes avec les anticancéreux oraux qu'avec les traitements injectables. Celles-ci peuvent se produire par différents mécanismes. Les thérapies orales, notamment les thérapies ciblées, en raison de leurs métabolismes essentiellement hépatique, sont souvent à risque d'interactions pouvant avoir un impact sur le succès du traitement. En effet, l'induction enzymatique des cytochromes P450 et des transporteurs peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique des médicaments anticancéreux mais également ceux traitant les comorbidités. A contrario, l'inhibition augmente le risque d'effets toxiques des traitements et l'apparition d'effets indésirables avec comme conséquences une diminution de la qualité de vie du patient avec un risque de rupture de l'observance ou d'un arrêt médical prématuré de la prise en charge. Bien que les études sur les IM d'ordre pharmacocinétique *in vitro* et *in vivo* soient nombreuses et qu'un certain nombre de modèles prédictifs soient accessibles, on retrouve peu d'études s'intéressant spécifiquement à la prévalence des IM pharmacocinétiques entre anticancéreux oraux et co-médications au niveau des cytochromes et de la P-gp.

Nous proposons ici une analyse rétrospective de la prévalence des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques potentielles au niveau des cytochromes et du transporteur P-gp entre les anticancéreux oraux et les traitements associés.

II. Patients et méthodes :

1) Recueil de données :

Les données proviennent de deux centres hospitaliers. Le premier est l'institut universitaire du cancer de Toulouse-Oncopôle (IUCT), et le deuxième est le centre hospitalier de Montauban. Pour le premier,

les données ont été recueillies de 2015 à juillet 2019 dans le cadre d'entretiens patient en rétrocession et d'analyses d'interactions médicamenteuses pour des patients faisant l'objet d'un suivi par une infirmière de coordination. Ces entretiens ont pour but d'explicitier les traitements anticancéreux et d'analyser les possibles interactions médicamenteuses. Ces données ont été relevées par les pharmaciens et internes du service. La deuxième base a été recueillie par la pharmacienne responsable de l'unité de chimiothérapie de Montauban de juin 2018 à juillet 2019 lors d'entretiens pharmaceutiques réalisés auprès des patients considérés comme à risque par les oncologues.

2) Analyses des interactions :

L'analyse des interactions avec les cytochromes et le transporteur P-gp a été faite à partir d'un référentiel (cf annexe 3) créé à partir des données de la littérature et des différentes bases existantes. Cette analyse ne concerne que les médicaments allopathiques. Les cytochromes sélectionnés étaient ceux qui sont le plus responsables de métabolisation des médicaments c'est-à-dire les : 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5^{29,34}. Le transporteur faisant l'objet d'une analyse en routine était la P-gp.

L'algorithme conçu fonctionne en 2 étapes :

- Dans un premier temps il cherche si un médicament est substrat, inhibiteur ou inducteur d'un cytochrome ou de la P-gp.
- Dans un deuxième temps, il indique s'il existe une interaction possible entre deux substances en indiquant leurs effets (substrat + inducteur = interaction et substrat + inhibiteur = interaction), donne le sens d'interaction, co-médication sur anticancéreux ou l'inverse et le type d'interaction : inhibition, induction ou mixte (c'est-à-dire que les médicaments ont un effet inducteur et inhibiteur sur les enzymes).

3) Analyses statistiques :

Les données ont été décrites par les statistiques usuelles :

- Fréquences, pourcentages pour les variables qualitatives
- Médianes, minimum, maximum pour les variables quantitatives.

a) Analyses bi variées

Pour les variables qualitatives, les comparaisons d'effectifs entre les groupes ont été effectuées grâce au test du χ^2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5. Dans le cas contraire, le test utilisé est celui de Fisher. Pour comparer les valeurs moyennes de variables quantitatives selon des variables qualitatives, deux tests ont été utilisés : le test de Wilcoxon et le test Kruskal-Wallis lorsque la variable

qualitative a plus de 2 classes. Les corrélations entre variables quantitatives ont été effectuées par le test de Spearman.

Nous avons ainsi étudié la corrélation entre la présence d'une interaction et les variables suivantes : sexe ; nombre d'anticancéreux prescrits, nombre de co-médications, âge, classe thérapeutique d'anticancéreux, classes thérapeutiques des co-médications.

Les facteurs influençant la polymédication ont également été recherchés parmi les variables suivantes : âge, sexe, pathologie.

Une première analyse bivariée sélectionnait les variables avec une valeur de p inférieures à 0,2, pour être ensuite testées en analyse multivariée.

b) Analyses multivariées :

Les liens entre les différentes variables et la présence d'IM ont été évalués après ajustement par régression logistique. Les modèles initiaux incluaient toutes les variables associées à la survenue d'IM avec une p-value $p < 0,2$. Le modèle final a été obtenu après une procédure pas à pas descendante. La significativité a été fixée à $p < 0,05$.

c) Logiciels utilisés :

- Pour la compilation des données et l'analyse des interactions Excel 2016
- Pour la description des résultats et la création des tableaux et figures : Excel 2016, Jamovi V2.2.5.0 et STATA V14.0
- Pour les analyses statistiques : R V3.6.3 avec Rstudio V1.3.1093 et STATA 14.0

III. Résultats

1) Descriptif de la population observée :

Sur un recueil de 955 patients, 202 patients ont dû être exclus en raison de données manquantes portant sur l'âge, le sexe, la pathologie et le ou les anticancéreux. Au final, des données de 753 patients étaient exploitables (363 hommes et 390 femmes).

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 4. L'âge médian est de 67 ans avec une étendue de 19 à 96 ans. Concernant les co-médications associées, on trouve une étendue de 1 à 19 médicaments avec une médiane à 5 traitements par patient.

Tableau 4 : Récapitulatif de la population observée :

	médian	min	max
Age (ans)	67	19	96
Nombre co-médication (unité)	5	1	19
Sexe	Nombre	%	
Homme (H)	363	48,21	
Femme (F)	390	51,79	
Pathologies	Nombre patient	%	
Tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés	302	40,11%	
Seins et organes génitaux féminins	142	18,86%	
Os, peau, mésothélium, endothélium et tissus mous	109	14,48%	
Voies urinaires	102	13,55%	
Cerveau, œil et système nerveux central	47	6,24%	
Organes respiratoires	29	3,85%	
Organes digestifs	9	1,20%	
Glandes endocrines	8	1,06%	
Organes génitaux masculins	5	0,66%	

On observe une différence d'âge entre les pathologies (p-value $p < 0,01$). Cependant, les étendues de certains groupes sont très larges comme le montre la figure 9.

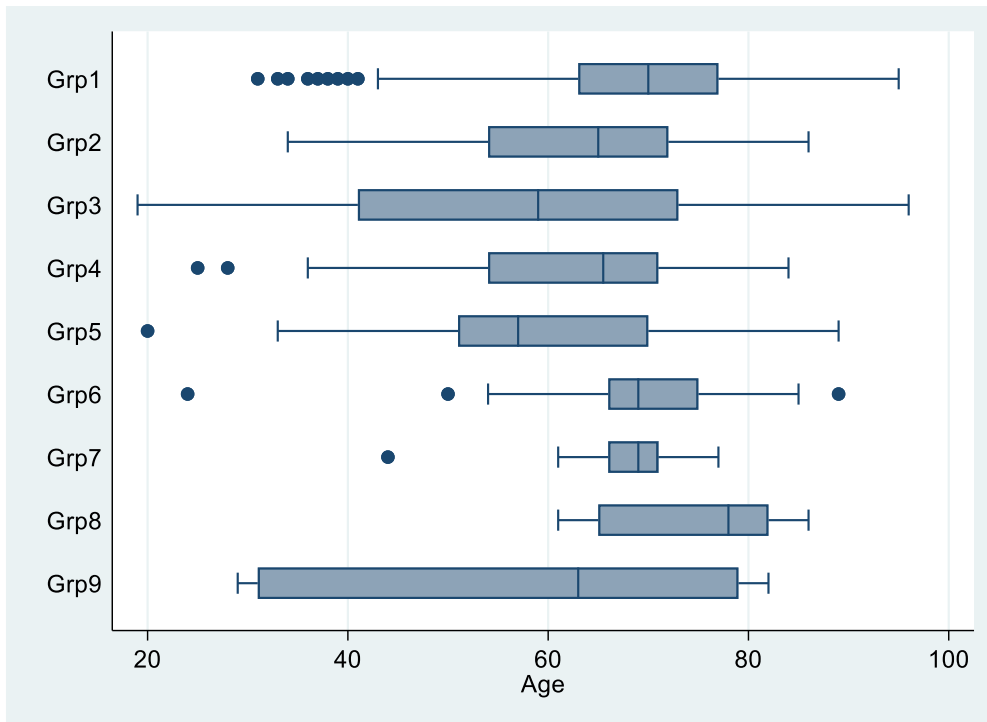


Figure 9 : Représentation de la répartition des groupes pathologies en fonction de l'âge (avec Grp 1 : tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés, Grp 2 : seins et organes génitaux féminins, Grp 3 : os, peau, mésothélium, endothélium et tissus mous, Grp 4 : voies urinaires, Grp 5 : cerveau, œil et système nerveux central, Grp 6 : organes respiratoires, Grp 7 : organes digestifs, Grp 8 : glandes endocrines, Grp 9 : organes génitaux masculins).

Pour étudier les différences entre homme et femme, nous avons exclu des analyses les patients atteints de cancer du sein et des organes génitaux féminins qui représentent 18,86% de la population (3 hommes et 139 femmes) et les patients touchés par les cancers des organes génitaux masculins (5 hommes). Nous observons que l'âge moyen entre homme et femme n'est pas différent l'un de l'autre ($p = 0,286$). Nous retrouvons 469 patients polymédiqués (patient ayant 5 ou plus traitements) soit 77,4% des patients sélectionnés. La proportion de patients polymédiqués n'est pas différente entre les hommes ($n = 283$) et femmes ($n = 186$) ($p = 0,104$). Les patients polymédiqués (âge moyen 66,3 ans +/- 13,8) ont un âge supérieur aux autres (âge moyen 61,2 ans +/- 14,1) ($p < 0,001$).

Il existe une corrélation entre l'âge et le nombre de médicaments. Le coefficient de corrélation est de 0,196 ($p < 0,001$). Le lien est donc faible bien que statistiquement significatif (cf figure 10).

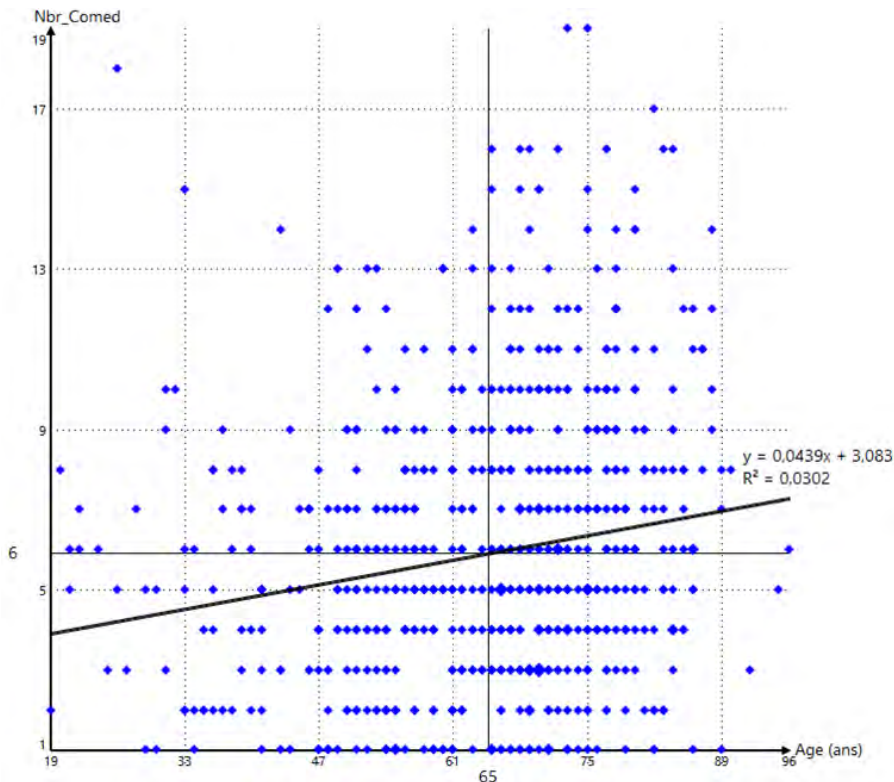


Figure 10 : Représentation du nombre de traitements associés aux anticancéreux par patient (Nbre_Comed) en fonction de l'âge (en année) avec droite de régression linéaire. Le patient moyen a 65 ans et 6 co-médications.

Le nombre moyen de co-médications varie d'une pathologie cancéreuse à l'autre ($p < 0,001$). La figure 11 représente la répartition du nombre de co-médication pour chaque groupe pathologique.

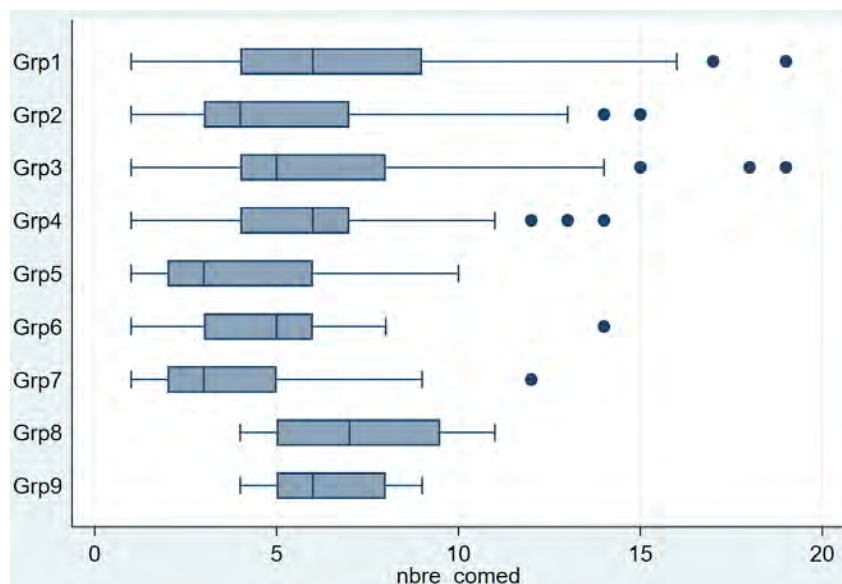


Figure 11 : Représentation du nombre de co-médications (nbre_comed) par patient pour chaque groupe de pathologies cancéreuses (Grp 1 : tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés, Grp 2 : seins et organes génitaux féminins, Grp 3 : os, peau, mésothélium, endothélium et tissus mous, Grp 4 : voies urinaires, Grp 5 : cerveau, œil et système nerveux central, Grp 6 : organes respiratoires, Grp 7 : organes digestifs, Grp 8 : glandes endocrines, Grp 9 : organes génitaux masculins)

2) Description des anticancéreux de la population étudiée :

Pour ces 753 patients, on retrouve 919 anticancéreux prescrits. En effet, certains protocoles font appel à 2 anticancéreux. Cela concerne 166 patients (soit 22,05% de la population). Les inhibiteurs de kinase (IK) sont la classe la plus représentée. 72% des patients sont traités par cette classe thérapeutique (cf figure 12).

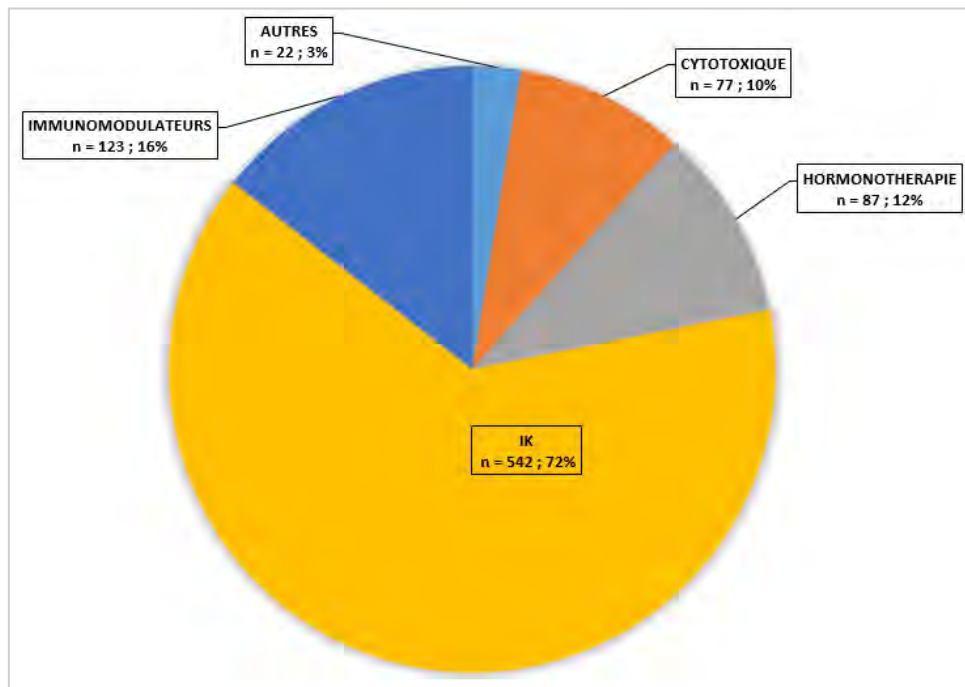


Figure 12 : Répartition des classes d'anticancéreux prescrits par patient.

Dans la population observée, nous observons 56 anticancéreux oraux différents. Le tableau 5 décrit en détail la répartition par patient des anticancéreux.

Tableau 5 : Listes des anticancéreux prescrits par patient et proportion globale :

Anticancéreux	Nombre de patients	%	Anticancéreux	Nombre de patients	%
IBRUTINIB	105	11,43%	IXAZOMIB	4	0,44%
PALBOCICLIB	93	10,12%	LAPATINIB	4	0,44%
LENALIDOMIDE	86	9,36%	CAPECITABINE	3	0,33%
DABRAFENIB	52	5,66%	ENZALUTAMIDE	3	0,33%
EVEROLIMUS	52	5,66%	ERLOTINIB	3	0,33%
TRAMETINIB	51	5,55%	QUIZARTINIB	3	0,33%
SUNITINIB	45	4,90%	REGORAFENIB	3	0,33%
TEMOZOLOMIDE	45	4,90%	SORAFENIB	3	0,33%
PAZOPANIB	39	4,24%	VENETOCLAX	3	0,33%
LETROZOLE	36	3,92%	VISMODEGIB	3	0,33%
IDELALISIB	33	3,59%	CRIZOTINIB	2	0,22%
POMALIDOMIDE	32	3,48%	FLUDARABINE	2	0,22%
FULVESTRANT	24	2,61%	GEFITINIB	2	0,22%
CABOZANTINIB	23	2,50%	LENVATINIB	2	0,22%
EXEMESTANE	22	2,39%	NILOTINIB	2	0,22%
OSIMERTINIB	21	2,29%	PONATINIB	2	0,22%
COBIMETINIB	15	1,63%	PROCARBAZINE	2	0,22%
VEMURAFENIB	13	1,41%	TAMOXIFENE	2	0,22%
IMATINIB	12	1,31%	VANDETANIB	2	0,22%
CYCLOPHOSPHAMIDE	10	1,09%	ABEMACICLIB	1	0,11%
MELPHALAN	10	1,09%	ABIRATERONE	1	0,11%
LOMUSTINE	9	0,98%	ALECTINIB	1	0,11%
OLAPARIB	7	0,76%	BINIMETINIB	1	0,11%
MIDOSTAURINE	6	0,65%	DASATINIB	1	0,11%
NIRAPARIB	6	0,65%	ENCORAFENIB	1	0,11%
THALIDOMIDE	5	0,54%	HYDROXYCARBAMIDE	1	0,11%
AXITINIB	4	0,44%	IVOSIDENIB	1	0,11%
ENASIDENIB	4	0,44%	LORLATINIB	1	0,11%

3) Description des co-médications prescrites :

71,4% des 5416 co-médications prescrites correspondent à 4 familles médicamenteuses : médicaments anti-infectieux, médicaments du système nerveux, médicaments du système cardiovasculaire et du système digestif et métabolisme (tableau 6).

En détail :

- Médicaments du système nerveux : le paracétamol représente 5,51% (n = 301) des prescriptions
- Médicaments de système digestif et métabolique : les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) représentent 5,7% (n = 309) et les laxatifs et stimulants de la motricité intestinale toutes familles confondues 3,64% (n = 197)

- Médicaments du système cardio-vasculaire : les médicaments les plus prescrits sont par ordre décroissant les bêtabloquants (n = 171 soit 3,16%), les statines (n = 140 soit 2,58%), les dihydropyridines (n= 115 soit 2,12%), les sartans (n = 109 soit 2,01%), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (n = 81 soit 1,49%), les diurétiques de l'anse (n = 78 soit 1,44%)
- Médicaments anti-infectieux : valaciclovir (n = 159 soit 2,93%) et cotrimoxazole (n = 146 soit 2,69%) sont les molécules les plus représentées.

Tableau 6 : Distribution des prescriptions par classe médicamenteuse ATC

Médicament par classe ATC	Nombre de prescription (et proportion sur 5416 lignes de prescription)	Nombre de patients
Système nerveux	1281 (23,6%)	479
Système digestif et métabolisme	1029 (19,0%)	432
Système cardio-vasculaire	898 (16,6%)	345
Anti-infectieux (usage systémique)	598 (11,0%)	207
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	431 (8,0%)	314
Sang et organes hématopoïétiques	374 (6,9%)	281
Non conventionnel	266 (4,9%)	134
Système respiratoire	171 (3,2%)	94
Système musculo-squelettique	126 (2,3%)	89
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	92 (1,7%)	70
Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	54 (1,0%)	36
Organes sensoriels	53 (1,0%)	32
Dermatologie	41 (0,8%)	36
Divers	10 (0,2%)	7
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	6 (0,1%)	6

134 patients (77 femmes et 57 hommes) usent de thérapeutique non conventionnelle soit 17,8% de la population observée. Il n'existe pas de différence significative entre homme et femme d'avoir recours à ce type de traitement ($p = 0,15$).

Même si le nombre d'anticancéreux est uniquement dépendant des combinaisons validées selon les protocoles et non un choix lié au patient ni à ses comorbidités ou co-médications, on remarque que, le nombre de co-médications n'est pas corrélé au nombre d'anticancéreux par patient ($p = 0,39$).

Dans l'étude, les malades ayant deux anticancéreux oraux ne sont pas plus consommateurs de thérapeutiques non conventionnelles que ceux qui ont un seul anticancéreux ($p = 0,57$).

4) Interactions médicamenteuses description générale dans la population étudiée :

a) Analyse descriptive :

399 patients soit 53% de la population observée, ont au moins une interaction médicamenteuse entre une co-médication et un anticancéreux.

Dans le modèle choisi pour analyser le type, caractère et sens des interactions, il existe 8 combinaisons d'interactions possibles :

- CYP_IND_ATK_COMED : action inductrice (IND) au niveau d'un cytochrome (CYP) de l'anticancéreux sur la co-médication (ATK_COMED).
- P-GP_IND_ATK_COMED : action inductrice au niveau du transporteur P-gp (P-GP) de l'anticancéreux sur la co-médication.
- CYP_INH_ATK_COMED : action inhibitrice (INH) au niveau d'un cytochrome de l'anticancéreux sur la co-médication.
- P-GP_INH_ATK_COMED : action inhibitrice au niveau du transporteur P-gp de l'anticancéreux sur la co-médication.
- CYP_IND_COMED_ATK : action inductrice au niveau du cytochrome de la co-médication sur l'anticancéreux (COMED_ATK).
- P-GP_IND_COMED_ATK : action inductrice au niveau du transporteur P-gp de la co-médication sur l'anticancéreux.
- CYP_INH_COMED_ATK : action inhibitrice au niveau du cytochrome de la co-médication sur l'anticancéreux.
- P-GP_INH_COMED_ATK : action inductrice au niveau du transporteur P-gp de la co-médication sur l'anticancéreux.

Le tableau 7 décrit la répartition des IM en fonction du système impliqué (enzyme ou transporteur), de leurs types (inducteur ou inhibiteur) et de leurs sens (COMED sur ATK ou l'inverse) par patient. Le total est supérieur au nombre de patients ayant au moins une IM (n = 399) car un patient peut présenter plus d'une IM. Les IM principales sont de type inhibitrices sur cytochrome, la majoritaire étant due à l'action d'un anticancéreux.

Tableau 7 : Répartition des types d'interactions :

Type IM	Nombre de patients avec IM (% sur N total des patients)	Proportion par rapport au total des IM
CYP_INH_ATK_COMED	203 (26,9%)	32,27%
CYP_INH_COMED_ATK	131 (17,4%)	20,83%
CYP_IND_ATK_COMED	113 (15,0%)	17,97%
P-GP_INH_ATK_COMED	64 (8,5%)	10,17%
P-GP_INH_COMED_ATK	55 (7,3%)	8,74%
CYP_IND_COMED_ATK	31 (4,1%)	4,93%
P-GP_IND_ATK_COMED	27 (3,6%)	4,29%
P-GP_IND_COMED_ATK	5 (0,66%)	0,79%

b) Etude des facteurs associés à un risque d'interaction médicamenteuse :

i. Analyses bivariées :

- Sexe :

185 hommes (soit 51% d'entre eux) et 214 femmes (soit 55% d'entre elles) ont au moins une IM. Il n'existe pas de différence significative entre homme et femme d'avoir plus d'IM ($p = 0,28$).

- Age :

Les analyses ne montrent pas de lien entre l'âge et la présence ou non d'interactions ($p = 0,17$).

- Nombre d'anticancéreux prescrits :

Les patients ayant deux anticancéreux prescrits sont plus enclins à avoir des IM. 83% ($n = 138$) d'entre eux ont au moins une IM dans leurs prescriptions contre 44% ($n = 261$) des patients ayant un anticancéreux ($p < 0,001$).

- Nombre de co-médications :

Les patients présentant une IM ont significativement plus de co-médications que ceux qui n'en présentent pas comme on l'observe dans la figure 13. De même, le risque d'apparition d'IM semble majoritaire pour les patients ayant plus de 4 co-médications (cf tableau 8) ($p < 0,001$).

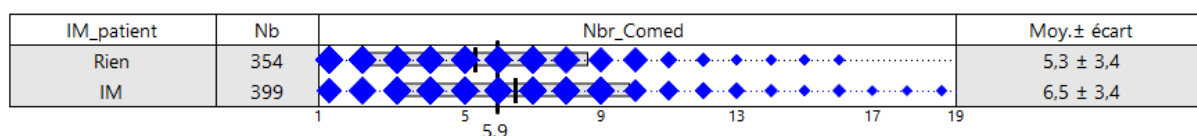


Figure 13 : Répartition du nombre moyen de co-médications par patient présentant (IM) ou non (Rien) au moins une IM.

Tableau 8 : Répartition du nombre de co-médications (n) avec la présence ou non d'au moins une IM dans les prescriptions de chaque patient (IM = au moins une interaction, Rien = aucune IM relevée).

Nombre de co-médications	Présence ou non d'IM		Total
	Rien	IM	
$n > 12$	12 (32%)	26 (68%)	38
$10 \leq n \leq 12$	35 (47%)	39 (53%)	74
$7 \leq n \leq 9$	69 (39%)	108 (61%)	177
$4 \leq n \leq 6$	108 (41%)	155 (59%)	263
$0 \leq n \leq 3$	130 (65%)	71 (35%)	201
Total	354	399	753

- Classe thérapeutique :

Les patients traités par IK ont plus de risque d'avoir des IM. A l'opposé, ceux traités par immunomodulateurs sont ceux qui présentent le moins de risque. Comme on l'observe dans le tableau 9, il n'existe pas de différences significatives d'avoir ou pas des IM pour certaines classes thérapeutiques en analyse bi variées. On notera que la forte représentation des IK dans notre population peut jouer sur l'interprétation des résultats.

Tableau 9 : Analyses du risque de chaque classes thérapeutiques d'engendrer des IM d'ordre pharmacocinétique :

Classes thérapeutiques		Présence ou non d'IM		P-value	Odds Ratio
		Rien (n=354)	IM (n=399)		
ANTICANCEREUX	Autres	6 (1,7%)	16 (4%)	0,06	2,42
	Cytotoxiques	58 (16%)	19 (4,8%)	<0,001	0,26
	Hormonothérapie	23 (6,5%)	64 (16%)	<0,001	2,75
	IK	195 (55%)	347 (87%)	<0,001	5,44
	Immunomodulateurs	97 (27%)	26 (6,5%)	<0,001	0,18
CO-MEDICATIONS	Anti-infectieux (usage systémique)	122 (34%)	84 (21%)	<0,001	0,51
	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	10 (2,8%)	26 (6,5%)	0,018	2,40
	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	4 (1,1%)	2 (0,5%)	0,428	0,44
	Dermatologie	16 (4,5%)	20 (5%)	0,75	1,11
	Divers	4 (1,1%)	3 (0,75%)	0,71	0,66
	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	159 (45%)	155 (39%)	0,092	0,78
	Organes sensoriels	20 (5,6%)	12 (3%)	0,073	0,52
	Sang et organes hématopoïétiques	131 (37%)	150 (38%)	0,87	1,03
	Système cardio-vasculaire	139 (39%)	206 (52%)	<0,001	1,65
	Système digestif et métabolisme	187 (53%)	245 (61%)	0,018	1,42
	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	30 (8,5%)	40 (10%)	0,46	1,20
	Système musculo-squelettique	24 (6,8%)	65 (16%)	<0,001	2,68
	Système nerveux	182 (51%)	297 (74%)	<0,001	2,75
	Système respiratoire	33 (9,3%)	61 (15%)	0,013	1,76

ii. Analyses multivariées :

Afin d'étudier les facteurs indépendamment associés au risque d'IM, nous avons réalisé une analyse multivariée. Nous avons étudié le risque d'IM en fonction de l'âge, du nombre d'anticancéreux, de la polymédication, et des classes d'anticancéreux et co-médications utilisées (Tableau 10). Cette analyse confirme que les nombres d'anticancéreux et de co-médications pris par les patients sont significativement associés au risque d'IM. Le risque d'IM est 5 fois plus élevé pour un patient ayant deux anticancéreux et 2,7 fois plus important pour un patient polymédiqué. D'autre part, nous

observons l'impact important sur le risque d'IM des anticancéreux de la classe Autres et des IK (majoration du risque de 14,4 et 6,7 fois). De plus, trois classes de co-médications sont significativement associées à un risque d'IM : les antinéoplasiques et agents immunomodulateurs, les médicaments du système musculo-squelettique et les médicaments du système nerveux.

Tableau 10 : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique (modèle final) avec Odds ratio de la présence ou non d'IM chez les 753 patients en fonction des paramètres : âge, nombre anticancéreux, polymédication et traitements :

	Odds Ratio	Intervalle confiance (IC 95%)	P-value (p)
Nombre d'anticancéreux dans prescription (1 ou 2)	4,95	3,06 – 7,98	p < 0,001
Polymédication (au moins 5 traitements pris, anticancéreux compris)	2,67	1,76 – 4,04	p < 0,001
Autres	14,38	4,81 – 43,02	p < 0,001
IK	6,71	4,32 – 10,42	p < 0,001
Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	3,26	1,37 – 7,68	0,007
Système musculo-squelettique	1,84	1,03 – 3,22	0,034
Système nerveux	2,55	1,77 – 3,69	p < 0,001

Au vu de la forte représentation des IK dans la population et du potentiel biais engendré, nous avons répété cette analyse multivariée parmi la sous-population des patients traités par IK uniquement (Tableau 11). Le nombre d'anticancéreux et la polymédication sont toujours significativement associés aux risques d'IM, tout comme les médicaments du système nerveux. Les médicaments du système cardiovasculaires non observés précédemment comme facteur de risque d'IM le sont pour les patients sous IK.

Tableau 11 : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique (modèle final) avec Odds ratio de la présence ou non d'IM en fonction des classes thérapeutiques utilisées chez les patients traités par IK :

	Odds Ratio	Intervalle Confiance (IC 95%)	P-value (p)
Nombre d'anticancéreux dans prescription (1 ou 2)	3,58	2,17 – 5,91	p < 0,001
Polymédication (au moins 5 traitements pris, anticancéreux compris)	1,98	1,23 – 3,18	0,005
Système cardio-vasculaire	1,92	1,26 – 2,93	0,002
Système nerveux	3,52	2,32 – 5,35	p < 0,001

5) Détails des IM retrouvées :

a) Description générale des types et sens des IM par ligne de prescription :

Afin de déterminer quels sont les médicaments à risque d'interactions, nous ne raisonnerons plus en termes de patient mais en nombre de lignes d'associations. Nous avons défini une association comme le regroupement d'un anticancéreux et d'une co-médication. Nous avons analysé l'impact que pouvait avoir chaque médicament l'un sur l'autre au niveau des CYP et de la P-gp. Sur 5416 associations analysées, 1018 soit 18,8% d'entre elles présentent une IM. Nous avons défini 3 sens d'interaction pour lesquels nous observons les résultats suivants :

- 168 interactions des co-médications sur les CYP et/ou la P-gp ont une répercussion sur les anticancéreux. Dans celles-ci, 86,9% des co-médications (146 interactions) ont un effet inhibiteur sur un CYP et/ou la P-gp, 12,5% (21 interactions) ont un effet inducteur et 0,6% (1 interaction) ont des effets mixtes c'est-à-dire qu'une association présente à la fois des caractéristiques inductrices et inhibitrices.
- 772 interactions des anticancéreux ont un impact sur les co-médications. 63,1% d'entre elles (487 interactions relevées) sont dues à un effet inhibiteur sur un CYP et/ou la P-gp de la part des anticancéreux, 31,3% (242 interactions) ont un effet inducteur et 5,6% (43 interactions) sont mixtes.
- 78 interactions de sens mixte (c'est-à-dire des interactions croisées portant sur l'action de la co-médication sur l'anticancéreux et sur l'action de l'anticancéreux sur la co-médication).

Pour les prochaines analyses, nous nous concentrerons uniquement sur les deux premiers sens et nous ne tiendrons pas compte du type d'interactions mixte de chaque sens étudié. Au total, 122 interactions sont donc exclues.

b) Co-médications responsables d'interactions médicamenteuses et conséquences :

Nous observons que sur les 56 anticancéreux retrouvés au niveau global, 29 d'entre eux sont victimes de l'IM des co-médications et 11 sont uniquement retrouvés dans ce sens. Le tableau 12 décrit les anticancéreux victimes d'IM. Pour chacun d'entre eux, nous explicitons le nombre de lignes de prescriptions dans lesquelles ils ont été retrouvés, le nombre total de lignes où une IM a été relevée et le nombre de lignes où ils sont victimes ainsi que la proportion par rapport au global des IM.

Tableau 12 : Description générale des anticancéreux victimes d'interactions :

Anticancéreux	Nombre de lignes de prescription	Nombre total d'IM relevées	Nombre d'IM dans lesquelles les anticancéreux sont victimes
AXITINIB	29	6	4 (66,67%)
CABOZANTINIB	145	33	10 (30,3%)
COBIMETINIB	93	22	7 (31,82%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	72	30	9 (30%)
DABRAFENIB	296	154	2 (1,3%)
ENASIDENIB	20	10	1 (10%)
ERLOTINIB	16	2	1 (50%)
EVEROLIMUS	247	13	13 (100%)
EXEMESTANE	98	2	2 (100%)
FULVESTRANT	139	2	2 (100%)
GEFITINIB	17	5	2 (40%)
IBRUTINIB	641	37	33 (89,2%)
IDELALISIB	225	78	3 (3,85%)
IXAZOMIB	19	3	3 (100%)
LETROZOLE	212	5	5 (100%)
LOMUSTINE	34	17	1 (5,88%)
MIDOSTAURINE	36	18	1 (5,56%)
NIRAPARIB	24	1	1 (100%)
OLAPARIB	34	7	1 (14,29%)
OSIMERTINIB	103	52	3 (5,77%)
PALBOCICLIB	487	199	1 (0,5%)
PAZOPANIB	233	115	5 (4,35%)
POMALIDOMIDE	266	13	13 (100%)
PONATINIB	12	3	2 (66,67%)
SUNITINIB	253	12	12 (100%)
TAMOXIFENE	12	3	3 (100%)
TRAMETINIB	290	24	24 (100%)
VENETOCLAX	14	2	1 (50%)
VISMODEGIB	27	2	2 (100%)

38 molécules de co-médications sont impliquées dans les interactions jouant sur le métabolisme des anticancéreux. Les médicaments du système cardio-vasculaire (67 interactions relevées), du système digestif et métabolique (37 IM retrouvées), du système nerveux (33 IM observées) et les anti-infectieux (23 IM) sont les principales molécules interagissantes (95,2% des cas). Au sein de chacune des classes, certaines molécules ne sont impliquées que dans ce sens d'interaction. Le tableau 13 reprend l'ensemble des co-médications responsables d'IM sur les anticancéreux, celles-ci ont été répertoriées en fonction des classes et en fonction de leurs proportions d'interaction dans le sens étudié.

Tableau 13 : Description des co-médications responsables d'interactions :

Co-médications	Nombre de lignes de prescription	Nombre total d'IM relevées	Nombre d'IM dans lesquelles les co-médications sont initiatrices
AMIODARONE	21	19	10 (52,6%)
AMLODIPINE	60	45	24 (53,3%)
CARBAMAZEPINE	4	4	1 (25%)
CICLOSPORINE	2	1	1 (100%)
CIMETIDINE	1	1	1 (100%)
CIPROFLOXACINE	6	6	6 (100%)
CITALOPRAM	7	4	2 (50%)
CLOPIDOGREL	20	16	1 (6,25%)
DEXAMETHASONE	97	11	5 (45,5%)
DILTIAZEM	9	9	8 (88,9%)
DOXYCYCLINE	2	2	2 (100%)
DULOXETINE	4	1	1 (100%)
ESCITALOPRAM	32	15	3 (20%)
ESOMEPRAZOLE	91	31	2 (6,45%)
FLECAÏNIDE	9	2	1 (50%)
FLUCONAZOLE	5	4	4 (100%)
FLUOXETINE	7	7	4 (57,1%)
HALOPERIDOL	10	6	3 (50%)
IRBESARTAN	47	22	12 (54,5%)
LANSOPRAZOLE	30	20	11 (55%)
METOCLOPRAMIDE	84	4	4 (100%)
MIDAZOLAM	2	2	1 (50%)
NICARDIPINE	9	4	1 (25%)
NIFEDIPINE	1	1	1 (100%)
OMEPRAZOLE	91	33	9 (27,3%)
PANTOPRAZOLE	87	40	9 (22,5%)
PAROXETINE	24	11	7 (63,6%)
POSACONAZOLE	3	3	1 (33,3%)
PRISTINAMYCINE	2	1	1 (100%)
QUETIAPINE	4	4	3 (75%)
SERTRALINE	9	7	3 (42,9%)
SIMVASTATINE	34	16	6 (37,5%)

Co-médications	Nombre de lignes de prescription	Nombre total d'IM relevées	Nombre d'IM dans lesquelles les co-médications sont initiatrices
SULFAMETHOXAZOLE	147	13	9 (69,2%)
TELMISARTAN	9	3	3 (100%)
TICAGRELOR	1	1	1 (100%)
TOPIRAMATE	2	2	2 (100%)
VENLAFAXINE	15	11	3 (27,2%)
VERAPAMIL	6	4	1 (25%)

Nous observons que certaines co-médications touchent un grand nombre d'anticancéreux différents. L'Amlodipine est responsable d'interaction sur 9 anticancéreux et l'Irbesartan sur 6 anticancéreux. Nous remarquons également que le métabolisme de l'Ibrutinib est impacté par 16 co-médications différentes et celui du Trametinib par 10 co-médications.

c) Co-médications victimes d'interactions médicamenteuses et conséquences :

Les observations que nous avons faites révèlent que sur les 327 associations dont la co-médication est victime, 32 anticancéreux sont responsables. Nous remarquons que les 25 IK impliqués interviennent dans 94% des IM. Pour 7 anticancéreux, les interactions relevées ne se déroulent que dans ce sens.

94 co-médications sont touchées par les anticancéreux et 47 d'entre elles sont uniquement retrouvées comme victimes des anticancéreux. La grande majorité de ces molécules sont des médicaments du système nerveux (348 IM), des médicaments du système digestif et métabolique (116 IM) et du système cardiovasculaire (101 IM). Dans une moindre mesure, sont également impactées les hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines (57 IM) et les médicaments du sang et organes hématopoïétiques (46 IM). Ces 5 classes de co-médications victimes sont retrouvées dans 91,6% des IM dues aux anticancéreux. Le tableau 14 retranscrit l'ensemble des co-médications touchées par les IM dues aux anticancéreux.

Tableau 14 : Description des co-médications victimes d'interactions :

Co-médication	Nombre de lignes de prescriptions	Nombre total d'IM relevées	Nombre d'IM dans lesquelles les co-médications sont victimes
ACEBUTOLOL	8	1	1 (100%)
ALFUZOSINE	12	3	3 (100%)
ALMOTRIPTAN	3	1	1 (100%)
ALPRAZOLAM	50	18	18 (100%)
AMITRIPTYLINE	28	14	14 (100%)
APIXABAN	19	8	8 (100%)
ATORVASTATINE	54	21	21 (100%)
BILASTINE	7	2	2 (100%)
BISOPROLOL	64	28	28 (100%)
BORTEZOMIB	3	1	1 (100%)
BROMAZEPAM	46	22	22 (100%)
BUDESONIDE	14	4	4 (100%)
BUPRENORPHINE	1	1	1 (100%)
CAFEINE	5	3	3 (100%)
CANDESARTAN	9	3	3 (100%)
CELECOXIB	3	1	1 (100%)
CITALOPRAM	7	4	2 (50%)
CLOBAZAM	7	3	3 (100%)
CLOMIPRAMINE	1	1	1 (100%)
CLONAZEPAM	3	1	1 (100%)
CLOPIDOGREL	20	16	15 (93,75%)
CODEINE	22	4	4 (100%)
COLCHICINE	2	1	1 (100%)
CYAMEMAZINE	6	2	2 (100%)
DESLORATADINE	21	1	1 (100%)
DIAZEPAM	4	2	2 (100%)
DIGOXINE	2	1	1 (100%)
DOLUTEGRAVIR	1	1	1 (100%)
DOMPERIDONE	13	4	4 (100%)
DUTASTERIDE	8	2	2 (100%)
EBASTINE	4	2	2 (100%)
ESCITALOPRAM	32	15	12 (80%)
ESOMEPRAZOLE	91	31	29 (93,55%)
FEBUXOSTAT	1	1	1 (100%)
FENTANYL	33	16	16 (100%)
FLECAÏNIDE	9	2	1 (50%)
FLUINDIONE	27	12	12 (100%)
FLURBIPROFENE	3	2	2 (100%)
FLUTICASONE	7	4	4 (100%)
FLUVASTATINE	1	1	1 (100%)
GLICLAZIDE	22	2	2 (100%)

Co-médication	Nombre de lignes de prescriptions	Nombre total d'IM relevées	Nombre d'IM dans lesquelles les co-médications sont victimes
HALOPERIDOL	10	6	3 (50%)
HYDROXYZINE	10	3	3 (100%)
IBUPROFENE	7	2	2 (100%)
INDACATEROL	10	4	4 (100%)
INDAPAMIDE	5	3	3 (100%)
IRBESARTAN	47	20	8 (40%)
IVABRADINE	3	2	2 (100%)
LANSOPRAZOLE	30	17	6 (35,29%)
LERCANIDIPINE	41	15	15 (100%)
LEVONORGESTREL	4	2	2 (100%)
LOPERAMIDE	16	4	4 (100%)
LORAZEPAM	20	10	10 (100%)
LOSARTAN	10	4	4 (100%)
METHADONE	4	2	2 (100%)
METHYLPREDNISOLONE	9	3	3 (100%)
MIANSERINE	6	2	2 (100%)
MIRTAZAPINE	13	3	3 (100%)
MONTELUKAST	3	1	1 (100%)
NAPROXENE	4	1	1 (100%)
NEBIVOLOL	36	2	2 (100%)
OMEPRAZOLE	91	30	21 (70%)
ONDANSETRON	21	6	6 (100%)
OXYCODONE	86	33	33 (100%)
PANTOPRAZOLE	87	40	31 (77,5%)
PARACETAMOL	301	114	114 (100%)
PAROXETINE	24	10	3 (30%)
PREDNISOLONE	83	31	31 (100%)
PREDNISONNE	55	23	23 (100%)
PROPRANOLOL	17	4	4 (100%)
QUININE	1	1	1 (100%)
RABEPRAZOLE	10	5	5 (100%)
RIVAROXABAN	12	7	7 (100%)
RUPATADINE	1	1	1 (100%)
SALMETEROL	9	5	5 (100%)
SERTRALINE	9	6	3 (50%)
SILDENAFIL	4	2	2 (100%)
SILODOSINE	10	3	3 (100%)
SIMVASTATINE	34	8	2 (25%)
SITAGLIPTINE	16	8	8 (100%)
SULFAMETHOXAZOLE	147	12	3 (25%)
TACROLIMUS	4	1	1 (100%)
TAMSULOSINE	17	5	5 (100%)

Co-médication	Nombre de lignes de prescriptions	Nombre total d'IM relevées	Nombre d'IM dans lesquelles les co-médications sont victimes
TIMOLOL	11	1	1 (100%)
TRAMADOL	74	31	31 (100%)
VALSARTAN	29	3	3 (100%)
VENLAFAXINE	15	10	7 (70%)
VINCRISTINE	5	3	3 (100%)
VINORELBINE	1	1	1 (100%)
WARFARINE	10	4	4 (100%)
ZOLPIDEM	40	12	12 (100%)
ZOPICLONE	61	20	20 (100%)

Parmi les molécules ayant un impact sur les co-médications, le Dabrafénid est celle qui a le plus de victimes, 45 co-médications différentes. Il est suivi du Palbociclib (impact sur 42 co-médications) et du Pazopanib (avec une action sur 40 co-médications différentes). Nous observons que le Paracétamol est la co-médication qui est impactée par le plus d'anticancéreux, 13 en tout. Avec 11 anticancéreux les impactant, le Bisoprolol l'Esoméprazole et la Prednisolone suivent et avec 10 le Bromazepam.

IV. Discussion :

Notre analyse révèle que le risque d'IM pharmacocinétiques sur les CYP et la P-gp est très élevé chez les patients traités par anticancéreux oraux. En effet, 53% des patients de notre cohorte présentent une IM. Le surdosage d'un médicament à cause d'une interaction au niveau des cytochromes est le principal risque encouru. En effet, 26,9% de la population observée court un risque de surdosage des co-médications et 17,4% de celle-ci un risque de surdosage des anticancéreux. Nous avons également vu que 15% des patients sont à risque de sous-dosage des co-médications suite à des interactions des anticancéreux sur les cytochromes. Contrairement à ce que l'on aurait pu penser, le risque d'apparition des IM est indépendant de l'âge dans notre étude. Nous avons pu mettre en évidence un profil de patient à risque d'IM. En effet, un patient polymédiqué dont le protocole anticancéreux fait appel à une association de deux anticancéreux a un très fort risque d'avoir des IM et d'autant plus si celui-ci est traité par IK et par un médicament appartenant à la classe thérapeutique du système cardiovasculaire. En outre, d'autres facteurs influencent le risque d'interactions médicamenteuses comme l'utilisation de la classe anticancéreuse autre et les médicaments du système musculo-squelettique.

1) Contexte :

Les anticancéreux oraux, notamment la classe des thérapies ciblées, sont largement utilisés aujourd'hui. La plupart de ces traitements ont un métabolisme hépatique impliquant les cytochromes et également des transporteurs. Ils sont donc sujets aux interactions médicamenteuses en tant que victimes mais aussi en tant qu'investigateurs. Il est d'une importance cruciale de les connaître afin de les prédire et d'améliorer la prise en charge pharmaceutique des patients traités par des anticancéreux oraux. Cette étude observationnelle tente d'apporter une vision globale sur les IM pharmacocinétiques et une aide au pharmacien dans le choix d'analyses des prescriptions des patients qui ont potentiellement plus de risques d'être sujets à ce type d'IM. En effet, le pharmacien rencontre diverses difficultés. La première que nous avons également rencontrée pour cette étude, est le manque d'exhaustivité des bases de données et la soumission à licence de certaines. Les outils comme les RCP, les ouvrages médicaux (Vidal®, Thériaque® ...), PubMed, DDI-predictor... renseignent sur les IM mais pas sur toutes ni de la même manière et peuvent conduire à des divergences^{13,26}. Cela rend l'analyse d'autant plus difficile en termes de bénéfice/risque pour le patient²⁶. Ensuite, ce travail d'analyse est très chronophage et ne peut être que difficilement envisageable dans certaines structures où les moyens humains dans les pharmacies à usage intérieur sont faibles et où le pharmacien n'a pas de temps consacré à des consultations pharmaceutiques²⁷. Nous avons constaté

également qu'il existe peu d'études de prévalence sur les interactions pharmacocinétiques au niveau des cytochromes et de la P-gp. Cette étude s'inscrit donc dans une volonté de sensibiliser les pharmaciens sur ce type d'IM qui sont mal connues et d'essayer d'aider celui-ci pour la priorisation des entretiens pharmaceutiques en tentant de déterminer un profil patient plus à risque. Elle révèle les difficultés d'un pharmacien pour mener à bien une analyse pharmaceutique objective et l'intérêt de porter un projet global entre les différents centres hospitaliers pour harmoniser les méthodes et renforcer le lien-ville hôpital.

2) Méthodologie :

Les données ont été recueillies dans deux centres et par différents acteurs, on ne peut exclure des différences de modalité de recueil. Il existe donc potentiellement un biais d'exhaustivité dans les recueils initiaux dans les deux centres.

Les références utilisées pour réaliser les analyses d'interactions sont basées indifféremment sur des études *in vivo* ou *in vitro*. Il existe donc un risque de surestimer des interactions cliniquement non pertinentes. En outre, la notion de puissance d'inhibition ou d'induction n'a pas été prise en compte. Nous avons donc une photo du risque global des interactions sans approche du niveau de risque. Compte-tenu des données recueillies en pratique courante, certaines informations étaient manquantes comme la posologie journalière. Nous avons considéré que l'ensemble des patients prenaient l'intégralité des prescriptions simultanément. Il serait intéressant, au cours d'un suivi patient régulier, de différencier le caractère (chronique ou non) et la posologie de chaque traitement afin d'évaluer au mieux l'influence de ceux-ci au niveau des interactions médicamenteuses.

Pour réaliser les analyses statistiques multivariées, nous avons été confronté à des problèmes de colinéarité. Pour pallier aux redondances statistiques, nous avons exclu des modèles les variables présentant des facteurs d'inflations de la variance supérieur à 7 ce qui nous a permis d'obtenir pour chacune des deux analyses des facteurs inférieurs à 4 et proche de 1. Par exemple, la colinéarité était très marquée pour la présence d'hormonothérapie et pour le nombre d'anticancéreux chez les patients prenant des IK. Certains protocoles anticancéreux pour le traitement du cancer du sein et de la prostate font appels à l'association IK et hormonothérapie et notre recrutement révèle un nombre important de patients traités par ce type d'association. Nous avons donc exclu l'hormonothérapie de notre modèle puisque si nous étudions le nombre d'anticancéreux seul nous analysons forcément l'association suscitée. Ces choix d'exclusion ont été fait sur la logique et non sur des données référencées.

Ces différents choix nous ont permis d'établir une observation simple qui pourra être approfondie avec des outils adaptés.

3) Données épidémiologiques :

Au niveau épidémiologique, nous retrouvons des données correspondant aux caractéristiques des pathologies cancéreuses en France ^{3,90}. Cependant, le sexe ratio est inversé ici et il n'existe pas de différence d'âge entre homme et femme alors que l'âge médian est supérieur chez les femmes dans les données épidémiologiques ⁹⁰.

Au niveau des pathologies, nous retrouvons une large population de patients atteints de cancers hématologiques (40,11%) en regard à d'autres études où les taux sont nuls ou en dessous de 20 %^{85,91-93}. Les patients atteints de cancer pulmonaire (3,85%) sont largement sous représentés dans notre étude comparativement à d'autres où le taux moyen de ces patients est de 20%. Il en est de même pour les cancers digestifs et prostatiques ⁹¹⁻⁹³. Cela s'explique par le fait que des spécialités d'hématologie étaient délivrées en rétrocession sur la période analysée. Certains traitements sont sous-estimés ici par rapport à une population générale d'oncologie car l'étude ne comprend que des patients qui ont eu un entretien pharmaceutique avec un pharmacien hospitalier dans le cadre d'une délivrance en rétrocession ou lors d'une analyse pharmaceutique suite à la demande d'un oncologue hospitalier. En outre, la délivrance des traitements anticancéreux sort de plus en plus de la réserve hospitalière et notamment pour les thérapies ciblées.

La dispersion des âges selon la pathologie cancéreuse bien que statistiquement significative ne nous apporte pas d'informations claires. En effet, les écarts d'âge retrouvés dans chaque groupe sont tels qu'ils se recoupent entre eux. Une plus grande cohorte avec une sélection moins restrictive de patient serait plus représentative afin de déterminer des tranches d'âge par pathologie.

4) Polymédication :

Nous avons défini un patient polymédiqué comme un patient ayant 5 ou plus traitements, anticancéreux compris. La population observée présente une forte polymédication avec une corrélation faible entre l'augmentation de l'âge et du nombre de co-médications ce qui tend à rejoindre les observations déjà relevées dans différentes études ^{74,75}. Le taux retrouvé de 77,4% de patients polymédiqués correspond aux observations dans certaines études en cancérologie dont les taux vont au-delà de 90% des patients ^{75,76}, bien que d'autres évoquent des taux plus faibles ⁹⁴. Les

données ici peuvent être biaisées du fait de la méthodologie de recrutement des patients. En effet, ceux-ci ont été vus lors d'entretien car ils étaient déjà considérés comme à risque d'avoir des IM. Ils étaient donc déjà potentiellement fortement polymédiqués.

Après avoir sélectionné les cancers pouvant toucher aussi bien les hommes que les femmes, nos résultats montrent que les hommes sont autant polymédiqués que les femmes et que les patients polymédiqués sont plus âgés. Ces données sont importantes pour l'évaluation du risque d'IM et la sélection des patients dans le choix des entretiens pharmaceutiques. Il serait intéressant d'étudier précisément comment évolue la polymédication par tranche d'âge et en fonction du genre et quelles sont les médications impliquées pour des patients atteints de cancers. En effet, une étude révèle qu'au sein d'une population de personnes âgées (hors oncologie), les femmes de moins de 80 ans consomment plus de médicaments que les hommes de la même tranche d'âge alors que la consommation des hommes en traitement augmente après 80 ans⁹⁵. Une autre révèle que c'est avant 70 ans que les femmes consomment plus de médicaments⁹⁶. On ne retrouve actuellement pas d'études de ce phénomène en oncologie.

5) Traitements :

La répartition observée des anticancéreux prescrits montre une prédominance des thérapies ciblées qui sont aujourd'hui largement démocratisées et qui deviennent les thérapies de choix dans le traitement de certains cancers^{4,6-9}. Au niveau des co-médications, nous retrouvons un large panel de traitements (traitement cardiovasculaire, digestif et métabolique, du système nerveux central...) qui sont en cohérence avec les comorbidités d'une population âgée. Le taux de thérapies alternatives observées, 17,8% des patients, est faible en comparaison des chiffres donnés dans la littérature, de 40 à 50% selon les études^{78,79,83}. Ce résultat confirme bien que les patients informent peu le personnel médical de leur consommation de ces thérapeutiques⁸³. Autre fait intéressant, nous remarquons que les patients recevant deux anticancéreux ne sont pas plus consommateurs de co-médications ni de médecines alternatives alors que l'inverse aurait pu être supposé notamment pour contrer les effets indésirables des chimiothérapies. Cependant, notre population est largement traitée par des thérapies ciblées qui sont connues pour être mieux supportées que les chimiothérapies cytotoxiques.

6) Prévalences :

L'étude présente une prévalence importante des IM pharmacocinétiques en cancérologie. Nous avons vu que 53% des patients ont au moins une interaction d'ordre cinétique impliquant les anticancéreux oraux. Cette donnée est largement supérieure à une étude néerlandaise précédemment menée où 14% des IM ayant un impact cliniquement pertinent impliquent des anticancéreux oraux⁸⁵, et à une autre qui montre que 42,9% des patients sous anticancéreux oraux sont touchés par une IM⁸⁶. Une étude chinoise, bien que ne se concentrant pas uniquement sur les interactions au niveau des cytochromes et de la P-gp, conclut que les IM pharmacocinétiques sont potentiellement dangereuses dans 87,5% des cas, alors que la prévalence des IM (d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique) qu'ils observent est de 2%⁹³. La variabilité de la prévalence entre les différentes études peut être attribuée aux différentes méthodologies utilisées : les critères d'inclusion et d'exclusion, les populations étudiées et leurs caractéristiques, les paramètres de l'étude, la présence ou l'absence de services de pharmacie clinique, le modèle de prescription, les médicaments impliqués et la sensibilité de détection des interactions médicamenteuses des bases de données. La forte prévalence des IM identifiées dans notre étude exige une réflexion sur la question des potentielles interactions chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie orale. Le résultat obtenu est purement théorique car certaines interactions pharmacocinétiques relevées ici n'ont été observées qu'*in vitro* et le retentissement clinique n'est pas démontré voire considéré comme nul. En effet, si l'on prend l'exemple du paracétamol que nous avons répertorié comme substrat du CYP 1A2 et du 3A4. Une IM a été relevée dès lors que celui-ci était prescrit en même temps qu'un inhibiteur et/ou inducteur de ces cytochromes. Cependant, au niveau clinique les molécules interagissant avec celui-ci sur ces cytochromes ont peu d'impact sur sa métabolisation finale. Cela illustre la limite d'utiliser des bases de données répertoriant les caractéristiques pharmacocinétiques, la recherche d'exhaustivité de ces bases conduit à surestimer les risques d'interaction ou du moins à relever des interactions non cliniquement pertinentes. Toutefois, à l'époque l'idée de réaliser des analyses d'interaction était d'être le plus exhaustif possible en repérant tous les risques possibles y compris les interactions qui n'étaient pas à priori pertinentes. L'approche aujourd'hui a changé et se focalise sur les interactions les plus pertinentes.

D'autre part, nous observons que quel que soit le sens d'interactions (anticancéreux sur co-médication ou co-médication sur anticancéreux) l'inhibition enzymatique est le principal type d'interaction et notamment au niveau des cytochromes. Cela s'explique par le métabolisme des anticancéreux oraux et notamment des inhibiteurs de kinase, comme l'ont démontré différentes études⁸⁷⁻⁸⁹, qui sont majoritairement représentées ici. Le risque d'IM est majoré pour les patients ayant 2 anticancéreux et pour ceux qui sont polymédiqués. Nos résultats corroborent les observations faites par d'autres études

en oncologie^{85,93}. De plus, nous confirmons que certains traitements sont plus enclins à provoquer des IM d'ordre pharmacocinétique. Concernant les anticancéreux, deux classes ressortent largement : les IK et la classe autre. Cependant, le résultat obtenu de cette dernière est surestimé. En effet, elle regroupe plusieurs traitements qui ont des mécanismes différents. Par exemple, le Vismodegib est un inhibiteur de la voie Hedgehog et l'Olaparib un inhibiteur de la poly (ADP-Ribose) polymérase (PARP). Nous avons fait le choix de les regrouper afin de limiter le nombre de classes thérapeutiques pour pouvoir avoir un nombre de patients suffisant pour réaliser les analyses statistiques. Il serait intéressant à l'avenir d'étudier précisément l'implication de ces médicaments. La forte implication des IK dans la survenue d'IM par rapport aux autres anticancéreux de notre étude rejoint l'observation faite dans une étude espagnole⁸⁶. Nous avons relevé dans les co-médications que les médicaments du système nerveux présentent un risque élevé d'IM à la fois pour la population étudiée et pour les patients traités par IK. Cette donnée peut être biaisée à cause du nombre important de patient prenant du paracétamol.

L'observation des médicaments à risque faite dans la dernière partie de l'étude, nous permet d'avoir une vision globale sans déterminer des puissances de risque. Une étude sur un plus grand nombre de patients est nécessaire.

V. Perspectives :

Notre étude ne se concentre que sur une partie des possibles IM existantes. Elle a permis de mettre en évidence un profil patient traité par anticancéreux oral à risque d'IM pharmacocinétique et de bousculer l'idée que l'âge du patient est un facteur de risque d'apparition d'IM en cancérologie. D'autre part, elle justifie par la vision d'ensemble qu'elle apporte la nécessité de réaliser un suivi en pratique courante des facteurs influençant l'efficacité des traitements mais également leurs tolérances. Dans celle-ci, nous avons voulu être le plus exhaustif possible. Aujourd'hui, l'approche est différente et se concentre sur les IM les plus pertinentes. Au regard, de la pluralité des paramètres entrant en jeu dans les IM, la recherche de celles-ci doit donc être faite au cas par cas.

En considération de l'ensemble des missions de routine du pharmacien clinicien, peu de temps est octroyé pour ces analyses qui sont aujourd'hui encore très chronophages. Des outils et des algorithmes doivent être développés pour l'aider. En effet, il existe une multitude de sources d'informations mais aucune n'est clairement identifiée comme la référence des IM d'ordre pharmacocinétique que nous avons relevées. D'autre part, une réflexion doit être faite sur un schéma décisionnel clair et reproductible pour déterminer les patients à risque d'IM. Pour cela, une coopération entre les différents établissements de santé de référence doit être faite ce qui permettra à terme de compiler un nombre de données conséquent qui révélera des tendances significatives.

Aujourd'hui, les thérapies anticancéreuses orales placent le patient comme principal acteur de sa prise en charge thérapeutique. Il est le seul maître de l'administration contrairement à la voie injectable qui est maîtrisée par les professionnels de santé. La non adhésion de celui-ci peut conduire à une inefficacité du traitement et engendrer des coûts économiques supplémentaires non négligeables. La révolution apportée par les nouvelles thérapeutiques anticancéreuses orales justifie un positionnement du pharmacien clinicien au plus proche du patient. Celui-ci relaye les différentes informations qu'il recueille et améliore la prise en charge. Cependant, même si, aujourd'hui il est entré dans les mœurs que les pharmaciens hospitaliers contactent les pharmaciens de ville pour obtenir un maximum d'informations, le système doit être amélioré avec une centralisation des délivrances en ville facilement accessible aux pharmaciens cliniciens pour gagner en efficacité et en exhaustivité.

Bibliographie :

1. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 12 novembre 2019, n°29-30 Surveillance de la mortalité par cause médicale en France : les dernières évolutions. Accessed October 30, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-12-novembre-2019-n-29-30-surveillance-de-la-mortalite-par-cause-medicale-en-france-les-dernieres-evolutions>
2. SPF. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. Numéro thématique. Surveillance épidémiologique des causes de décès en France. Accessed October 30, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/les-causes-medicales-de-deces-en-france-en-2004-et-leur-evolution-1980-2004.-numero-thematique.-surveillance-epidemiologique-des-causes-de-deces-en>
3. INCA - Les cancers en France. Accessed October 30, 2021. https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
4. Les Plans cancer - Stratégie de lutte contre les cancers en France. Accessed October 30, 2021. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer>
5. A D, A D. La France se dote pour la première fois d'une stratégie de lutte contre les cancers sur dix ans. Ministère des Solidarités et de la Santé. Published October 30, 2021. Accessed October 30, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/la-france-se-dote-pour-la-premiere-fois-d-une-strategie-de-lutte-contre-les>
6. Note d'analyse sur la chimiothérapie orale du cancer - Chimiothérapie. Accessed October 30, 2021. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-orale-du-cancer>
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457
8. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527
9. Im SA, Mukai H, Park IH, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol*. 2019;(5):1-19. doi:10.1200/JGO.18.00173
10. Le Plan cancer 2014-2019 - Les Plans cancer. Accessed October 30, 2021. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
11. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés. Accessed October 30, 2021. <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>
12. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: Oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(9_Supplement_5):S4-S7. doi:10.2146/ajhp070035

13. Mathieu N. *Interactions médicamenteuses: de la théorie à la réalité*. UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1; 2008. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731839>
14. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(15):1524-1529. doi:10.1093/ajhp/56.15.1524
15. Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2006;13(2):138-147. doi:10.1197/jamia.M1809
16. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM. Accessed October 30, 2021. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
17. Accueil - Base de données publique des médicaments. Accessed October 30, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
18. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp).pdf. Accessed October 30, 2021. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
19. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version. Accessed October 30, 2021. <https://www.ddi-predictor.org/>
20. Drugs.com | Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Drugs.com. Accessed October 30, 2021. <https://www.drugs.com/>
21. Drug Interaction Checker | DrugBank Online. Accessed October 30, 2021. <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>
22. Accueil. SiteGPR. Accessed October 30, 2021. <http://sitegpr.com/fr/>
23. Thériaque. Accessed October 30, 2021. <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
24. VIDAL Hoptimal. Accessed October 30, 2021. <https://hoptimal.vidal.fr/session/index.html>
25. Fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux. SFPO ONCOLIEN. Accessed November 1, 2021. <https://oncolien.sfpo.com/>
26. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, et al. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. *Presse Médicale*. 2008;37(4):654-664. doi:10.1016/j.lpm.2007.08.012
27. RAPPORT_NATIONAL_SECURIMED.pdf. Accessed October 31, 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/RAPPORT_NATIONAL_SECURIMED.pdf
28. Interactions médicamenteuses. Accessed October 31, 2021. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
29. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. 2017. *Revue Prescrire*. Published 2017. Accessed November 1, 2021. <https://apimed->

pl.org/contenu/uploads/2019/12/Eviter-effets-ind%C3%A9sirab-interactions_med_Prescrire_2017.pdf

30. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. Revue Prescrire. Published 2017. Accessed November 1, 2021. <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/08/Petit-manuel-de-pharmacovigilance-et-pharmacologie-clinique-Prescrire.pdf>
31. Zürcher JP, Schlaepfer J, Waeber G, Pasquier M. Le QT long acquis. *Rev Médicale Suisse*. Published online August 28, 2013:1538-1542.
32. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on Cardiac Repolarisation (QT Interval). *Drug Saf*. 2013;36(5):295-316. doi:10.1007/s40264-013-0047-5
33. Montastruc JL, Rascol O, Sommet A, et al. Lexique de pharmacologie médicale 2020. *Fac Med TOULOUSE*.:135.
34. Moulin M, Coquerel A. *Pharmacologie*. 2e éd. Masson; 2002.
35. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):203-213. doi:10.1038/clpt.2012.73
36. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - IRESSA 250 mg, comprimés pelliculés. Accessed November 2, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_fr.pdf
37. van Leeuwen RWF, Peric R, Hussaarts KGAM, et al. Influence of the Acidic Beverage Cola on the Absorption of Erlotinib in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1309-1314. doi:10.1200/JCO.2015.65.2560
38. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants of Drug Disposition and Effects. Michel MC, ed. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):944-966. doi:10.1124/pr.113.007518
39. van Hoppe S, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) transport afatinib and restrict its oral availability and brain accumulation. *Pharmacol Res*. 2017;120:43-50. doi:10.1016/j.phrs.2017.01.035
40. Tanaka C, Yin OQP, Sethuraman V, et al. Clinical Pharmacokinetics of the BCR–ABL Tyrosine Kinase Inhibitor Nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(2):197-203. doi:10.1038/clpt.2009.208
41. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, et al. Effects of Food on the Relative Bioavailability of Lapatinib in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1191-1196. doi:10.1200/JCO.2008.18.3285
42. Attard G, Reid AHM, Yap TA, et al. Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4563-4571. doi:10.1200/JCO.2007.15.9749
43. Bello CL, Sherman L, Zhou J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in

- healthy subjects: *Anticancer Drugs*. 2006;17(3):353-358. doi:10.1097/00001813-200603000-00015
44. Heuberger J, Schmidt S, Derendorf H. When is Protein Binding Important?*. *J Pharm Sci*. 2013;102(9):3458-3467. doi:10.1002/jps.23559
 45. Jain L, Woo S, Gardner ER, et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours: Population pharmacokinetics of sorafenib. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):294-305. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03963.x
 46. Tod M, Mir O, Bancelin N, et al. Functional and Clinical Evidence of the Influence of Sorafenib Binding to Albumin on Sorafenib Disposition in Adult Cancer Patients. *Pharm Res*. 2011;28(12):3199-3207. doi:10.1007/s11095-011-0499-1
 47. Minocha M, Khurana V, Qin B, Pal D, Mitra AK. Co-administration strategy to enhance brain accumulation of vandetanib by modulating P-glycoprotein (P-gp/Abcb1) and breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) mediated efflux with m-TOR inhibitors. *Int J Pharm*. 2012;434(1-2):306-314. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.028
 48. Jovelet C, Bénard J, Forestier F, Farinotti R, Bidart JM, Gil S. Inhibition of P-glycoprotein functionality by vandetanib may reverse cancer cell resistance to doxorubicin. *Eur J Pharm Sci*. 2012;46(5):484-491. doi:10.1016/j.ejps.2012.03.012
 49. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(1):179-196. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.08.007
 50. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT - Xtandi 40 mg, capsule molle. Accessed November 15, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_fr.pdf
 51. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - AFINITOR. Accessed January 26, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_fr.pdf
 52. Kaniklidis C. Drug Interactions in Oncology - Review. Published online May 1, 2019. https://www.researchgate.net/publication/248702917_Drug_Interactions_in_Oncology_-_Review
 53. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). Accessed November 15, 2021. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
 54. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Médecine Interne*. 2010;31(2):170-179. doi:10.1016/j.revmed.2009.07.009
 55. Eichelbaum M, Mineshita S, Ohnhaus E, Zekorn C. The influence of enzyme induction on polymorphic sparteine oxidation. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(1):49-53. doi:10.1111/j.1365-2125.1986.tb02879.x

56. Glaeser H, Drescher S, Eichelbaum M, Fromm MF. Influence of rifampicin on the expression and function of human intestinal cytochrome P450 enzymes. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):199-206. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02265.x
57. Gerets HHJ, Tilmant K, Gerin B, et al. Characterization of primary human hepatocytes, HepG2 cells, and HepaRG cells at the mRNA level and CYP activity in response to inducers and their predictivity for the detection of human hepatotoxins. *Cell Biol Toxicol*. 2012;28(2):69-87. doi:10.1007/s10565-011-9208-4
58. Michaud V, Turgeon J. L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450 : de la fiction à la réalité. *Pharmactuel*. 2003;36(2). Accessed November 15, 2021. <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/448>
59. FDA. Clinical Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. Published online January 2020. Accessed December 28, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-interactions-relevant-regulatory-guidance-and-policy-documents>
60. Research C for DE and. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. FDA. Published online May 26, 2021. Accessed December 28, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
61. Klümpen HJ, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):251-260. doi:10.1016/j.ctrv.2010.08.006
62. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - SUTENT. Accessed April 27, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_fr.pdf
63. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
64. Li H, Lampe JN. Neonatal cytochrome P450 CYP3A7: A comprehensive review of its role in development, disease, and xenobiotic metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2019;673:108078. doi:10.1016/j.abb.2019.108078
65. George J, Byth K, Farrell GC. Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(5):727-730. doi:10.1016/0006-2952(95)00192-3
66. Parkinson A. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199(3):193-209. doi:10.1016/j.taap.2004.01.010
67. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):680-690. doi:10.1592/phco.29.6.680
68. Sherwood L, Lockhart A. *Physiologie humaine*. 2e éd. De Boeck; 2006.

69. Miranda V, Fede A, Nobuo M, et al. Adverse Drug Reactions and Drug Interactions as Causes of Hospital Admission in Oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):342-353. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.11.014
70. Riechelmann R, Girardi D. Drug interactions in cancer patients: A hidden risk? *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2):77. doi:10.4103/2279-042X.179560
71. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers. Accessed February 15, 2022. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
72. Risk Factors: Age - National Cancer Institute. Published April 29, 2015. Accessed February 15, 2022. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
73. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):117-142. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.007
74. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on Comorbidity and Cancer in Older Patients: Approaches to Expand the Knowledge Base. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1147-1151. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.1147
75. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(5):346-353. doi:10.1016/j.jgo.2016.07.010
76. Sweiss K, Calip GS, Wirth S, Rondelli D, Patel P. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use is highly prevalent in multiple myeloma patients and is improved by a collaborative physician–pharmacist clinic. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):536-542. doi:10.1177/1078155219851550
77. Corcoran null. Polypharmacy in the Older Patient With Cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 1997;4(5):419-428.
78. Davis EL, Oh B, Butow PN, Mullan BA, Clarke S. Cancer Patient Disclosure and Patient-Doctor Communication of Complementary and Alternative Medicine Use: A Systematic Review. *The Oncologist*. 2012;17(11):1475-1481. doi:10.1634/theoncologist.2012-0223
79. Cheng YY, Hsieh CH, Tsai TH. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. *J Food Drug Anal*. 2018;26(2):S88-S95. doi:10.1016/j.jfda.2018.01.003
80. Fabre E, Thomas-Schoemann A, Blanchet B. Letter to the editor regarding the paper by Loquai C et al. 'Use of complementary and alternative medicine: a multicenter cross-sectional study in 1089 melanoma patients.' *Eur J Cancer*. 2017;85:158-159. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.035
81. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res*. 2017;118:82-92. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.038
82. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Romero-Jiménez R, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an

issue to take into account. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(11):2319-2330.
doi:10.1007/s00432-016-2190-8

83. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer*. 2004;90(2):408-413.
doi:10.1038/sj.bjc.6601560
84. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009;20(12):1907-1912. doi:10.1093/annonc/mdp369
85. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1071-1078.
doi:10.1038/bjc.2013.48
86. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(3):e12463. doi:10.1111/ecc.12463
87. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e315-326.
doi:10.1016/S1470-2045(13)70579-5
88. Shao J, Markowitz JS, Bei D, An G. Enzyme-Transporter-Mediated Drug Interactions with Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Pharm Sci*. 2014;103(12):3810-3833.
doi:10.1002/jps.24113
89. Kruse V, Somers A, Van Bortel L, De Both A, Van Belle S, Rottey S. Sunitinib for metastatic renal cell cancer patients: observational study highlighting the risk of important drug-drug interactions. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):259-265. doi:10.1111/jcpt.12134
90. Panorama des cancers en France édition 2021. Accessed February 25, 2022. https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf
91. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1251-1259. doi:10.1007/s11096-014-0029-4
92. Streicher C, Daulange A. Implementation of pharmacist consultations as part of a multidisciplinary consultation program for patients with oral anticancer agent: A descriptive study. *Eur J Oncol Pharm*. 2018;1(2):e0003. doi:10.1097/OP9.000000000000003
93. Wang H, Shi H, Wang Y, et al. Potentially Hazardous Drug-Drug Interactions Associated With Oral Antineoplastic Agents Prescribed in Chinese Tertiary Care Teaching Hospital Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol*. 2022;13:808848.
doi:10.3389/fphar.2022.808848
94. Turner JP, Shakib S, Singhal N, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1727-1734. doi:10.1007/s00520-014-2171-x

95. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics*. 2011;66(11):1867-1872. doi:10.1590/S1807-59322011001100004
96. Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(3):197-202. doi:10.1007/s002280050445

Annexes

Annexe 1 : Classement ATC simplifié des anticancéreux utilisés pour les analyses :

Classe ATC simplifiée	DCI	
AUTRES	ENASIDENIB	
	IVOSIDENIB	
	IXAZOMIB	
	OLAPARIB	
	VENETOCLAX	
	VISMODEGIB	
CYTOTOXIQUE	CAPECITABINE	
	CYCLOPHOSPHAMIDE	
	FLUDARABINE	
	HYDROXYCARBAMIDE	
	LOMUSTINE	
	MELPHALAN	
	PROCARBAZINE	
	TEMOZOLOMIDE	
	VINCRISTINE	
	VINORELBINE	
HORMONOTHERAPIE	ABIRATERONE	
	ENZALUTAMIDE	
	EXEMESTANE	
	FULVESTRANT	
	LETROZOLE	
	TAMOXIFENE	
Inhibiteur protéines kinases (IK)	ABEMACICLIB	LENVATINIB
	ALECTINIB	LORLATINIB
	AXITINIB	MIDOSTAURINE
	BINIMETINIB	NILOTINIB
	CABOZANTINIB	NIRAPARIB
	COBIMETINIB	OSIMERTINIB
	CRIZOTINIB	PALBOCICLIB
	DABRAFENIB	PAZOPANIB
	DASATINIB	PONATINIB
	ENCORAFENIB	QUIZARTINIB
	ERLOTINIB	REGORAFENIB
	EVEROLIMUS	SORAFENIB
	GEFITINIB	SUNITINIB
	IBRUTINIB	TRAMETINIB
	IDELALISIB	VANDETANIB
	IMATINIB	VEMURAFENIB
	LAPATINIB	
	IMMUNOMODULATEURS	LENALIDOMIDE
POMALIDOMIDE		
THALIDOMIDE		

Annexe 2 : Tableau des pathologies :

Localisation majeure	Localisation mineure
Cerveau, œil et système nerveux central	cerveau
Glandes endocrines	thyroïde
	colorectal
Organes digestifs	foie et voies biliaires
	gastro-intestinal
	pancréas
Organes génitaux masculins	prostate
	testicule
Organes respiratoires	poumons
Seins et organes génitaux féminins	organes génitaux féminins
	seins
Tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés	-
Voies urinaires	reins
	vessie
	os
Os, peau, mésothélium, endothélium et tissus mous	peau
	mésothélium
	tissus mous

Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des interactions avec les cytochromes et la P-gP :

1) Tableau récapitulatif des substrats des cytochromes et de la P-gP :

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
abemaciclib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
acebutolol	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
acenocoumarol	SUB	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
acide mefenamique	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
afatinib	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
agomelatine	SUB	-	-	SUB	SUB	-	-	-	-
albendazole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
alectinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
alfentanil	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
alfuzosine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
aliskirene	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
alitretinoïne	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
almotriptan	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
alprazolam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
alprazolam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ambrisentan	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
amiodarone	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
amitriptyline	SUB	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	SUB
amlodipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
amprenavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
anagrelide	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
apixaban	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
aprepitant	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
aripiprazole	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
artemether	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
asenapine	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
atazanavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
atomoxetine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
atorvastatine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
avanafil	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
axitinib	SUB	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
bilastine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
binimetinib	SUB	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB
bisoprolol	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
boceprevir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
bortezomib	SUB	-	-	SUB	SUB	SUB	-	SUB	-
bosentan	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
bosutinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
brigatinib	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
bromazepam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
bromocriptine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
budesonide	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
buprenorphine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
bupropion	SUB	SUB	-	SUB	-	-	SUB	SUB	-
bupirone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
busulfan	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
cabazitaxel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
cabergoline	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
cabozantinib	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
cafeine	SUB	-	-	-	-	-	SUB	SUB	-
candesartan	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
carbamazepine	SUB	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
carvedilol	SUB	-	-	SUB	-	SUB	-	SUB	SUB
celecoxib	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
celiprolol	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
ceritinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
chlorpheniramine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
ciclosporine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
cilostazol	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
cinacalcet	SUB	-	-	-	-	-	-	SUB	-
cisapride	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
citalopram	-	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	-
clarithromycine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
clindamycine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
clobazam	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
clobazam	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
clomipramine	SUB	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
clonazepam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
clopidogrel	SUB	SUB	-	-	SUB	-	-	SUB	-
clozapine	SUB	-	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB
cobicistat	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
cobimetinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
codeine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
colchicine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
conivaptan	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
cotrimoxazole	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
crizotinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
cyamemazine	SUB	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
cyclophosphamide	-	SUB	-	SUB	-	-	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
dabigatran	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
dabrafenib	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
daclatasvir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
dapoxetine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
darifenacine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
darunavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
dasabuvir	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
dasatinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
daunorubicine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
delavirdine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
desipramine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
desloratadine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
desogestrel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
dexamethasone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
dextromethorphan	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
diazepam	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
diazepam	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
diclofenac	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
dienogestrel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
digoxine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
dihydroergotamine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
diltiazem	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
diphenhydramine	SUB	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	-
disopyramide	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
dihydrocodeine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
docetaxel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
dolutegravir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
domperidone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
donepezil	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
doxepine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
doxorubicine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
dronedarone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
droperidol	SUB	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
drosiprenone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
duloxetine	SUB	-	-	-	-	SUB	-	-	-
dutasteride	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ebastine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
efavirenz	-	SUB	-	-	-	-	-	SUB	-
eletriptan	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
elvitegravir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
enasidenib	SUB	SUB	SUB	SUB	SUB	SUB	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
encorafenib	-	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	SUB
enzalutamide	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
epirubicine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
eplerenone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ergotamine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
erlotinib	SUB	-	SUB	-	-	SUB	-	SUB	SUB
erythromycine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
escitalopram	-	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	-
esomeprazole	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
estazolam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
estradiol	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ethinylestradiol	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
ethosuximide	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB	-
etonogestrel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
etoposide	SUB	-	-	-	-	-	SUB	SUB	-
etoricoxib	SUB	-	-	SUB	SUB	SUB	-	SUB	-
etravirine	-	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
everolimus	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
exemestane	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
febuxostat	SUB	-	SUB	SUB	-	-	-	-	-
felbamate	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB	-
felodipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
fentanyl	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
fesoterodine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
fexofenadine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
fidaxomicine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
finasteride	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
flecainide	SUB	-	-	-	-	SUB	-	-	-
fluindione	SUB	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
fluoxetine	-	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-
flurbiprofene	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
flurnitrazepam	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
fluticasone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
fluvastatine	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
fluvoxamine	SUB	-	-	-	-	SUB	-	-	-
fosamprenavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
frovatriptan	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
fulvestrant	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
galantamine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
gefitinib	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
gestodene	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
glibenclamide	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	SUB
gliclazide	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-	-
glimepiride	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
glipizide	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
granisetron	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
halofantrine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
haloperidol	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
hydrocodone	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
hydroquinidine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
hydroxyzine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ibrutinib	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
ibuprofene	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
idarubicine	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
idelalisib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
ifosfamide	-	SUB	-	-	-	-	-	SUB	-
imatinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
imipramine	-	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	SUB
indacaterol	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
indapamide	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
indinavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
irbesartan	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
irinotecan	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
isavuconazole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
isradipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
itraconazole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
ivabradine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ivacaftor	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ivosidenib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
ixazomib	SUB	SUB	-	-	-	-	-	SUB	SUB
ketoconazole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lacidipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lansoprazole	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	SUB
lapatinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lenvatinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lercanidipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
letrozole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
levofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
levomepromazine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
levonorgestrel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lidocaine	SUB	-	-	-	-	-	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
linagliptine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
lisuride	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lomustine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
loperamide	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	SUB
lopinavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
loratadine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
lorazepam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
lorlatinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
losartan	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
lovastatine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
lumefantrine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
manidipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
maprotiline	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
maraviroc	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
medroxyprogesterone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
mefloquine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
melatonine	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
meloxicam	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
mequitazine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
methadone	SUB	SUB	-	SUB	SUB	-	-	SUB	SUB
methylprednisolone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
metoprolol	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
mexiletine	SUB	-	-	-	-	SUB	-	-	-
mianserine	SUB	-	-	-	-	SUB	-	-	-
midazolam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
midostaurine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
mifepristone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
mirtazapine	SUB	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
mizolastine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
moclobemide	-	-	-	-	SUB	-	-	-	-
modafinil	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
montelukast	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
naproxene	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
nateglinide	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
nebivolol	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
nelfinavir	-	-	-	SUB	SUB	SUB	-	SUB	SUB
nevirapine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
nicardipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
nifedipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
nilotinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
nimodipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
niraparib	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
nitrazepam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
nitrendipine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
norethisterone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
nortriptyline	SUB	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	SUB
olanzapine	SUB	-	-	-	-	SUB	-	-	-
olaparib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
omeprazole	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
ondansetron	SUB	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
osimertinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
oxybutinine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
oxycodone	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
paclitaxel	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	SUB
palbociclib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
palonosetron	SUB	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
pantoprazole	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
paracetamol	SUB	-	-	-	-	-	-	SUB	-
parecoxib	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
paroxetine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
pazopanib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
perampanel	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
perphenazine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
phenobarbital	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-	-
phenytoine	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-	-
pimozide	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
pindolol	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
pioglitazone	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
piperazine	-	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
pirfenidone	SUB	-	-	SUB	SUB	SUB	-	SUB	-
piroxicam	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
pomalidomide	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
ponatinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
posaconazole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
prasugrel	-	SUB	-	SUB	SUB	-	-	SUB	SUB
praziquantel	SUB	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
prednisolone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
prednisone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
proguanil	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
promethazine	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
propafenone	SUB	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
propofol	-	SUB	-	SUB	-	-	-	-	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
propranolol	SUB	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-
prucalopride	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
quetiapine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
quinidine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
quinine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
quizartinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
rabeprazole	-	-	-	-	SUB	-	-	SUB	-
ramelteon	SUB	-	-	-	SUB	-	-	-	-
ranitidine	SUB	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-
ranolazine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
rasagiline	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
reboxetine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
regorafenib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
repaglinide	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	SUB
rifabutine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
rilpivirine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
riluzole	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
riociguat	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
ritonavir	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
rivaroxaban	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
roflumilast	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ropinirole	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
ropivacaïne	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
rosiglitazone	-	-	SUB	SUB	-	-	-	-	-
rupatadine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
ruxolitinib	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
salmeterol	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
saquinavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
saxagliptine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
sertindole	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
sertraline	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
sibutramine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
sildenafil	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
silodosine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
simvastatine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
sirolimus	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
sitagliptine	-	-	SUB	-	-	-	-	SUB	-
sitaxentan	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
sofosbuvir	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
solifenacine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
sorafenib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
sufentanil	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
sulfamethoxazole	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
sunitinib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
tacrolimus	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
tadalafil	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
talazoparib	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
tamoxifene	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
tamsulosine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
telaprevir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
telithromycine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
temsirolimus	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
tenoxicam	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
terbinafine	SUB	-	SUB	SUB	SUB	-	-	SUB	-
terfenadine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
testosterone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
theophylline	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
thioridazine	-	-	-	-	SUB	SUB	-	SUB	-
ticagrelor	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
timolol	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
tiotropium	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
tipranavir	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
tizanidine	SUB	-	-	-	-	-	-	-	-
tolbutamide	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
tolterodine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
topotecan	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
torémifène	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
trabectédine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
tramadol	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
trametinib	-	-	-	-	-	-	-	-	SUB
trazodone	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	-
triazolam	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
triclabendazole	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
trimipramine	-	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-
tropisetron	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-
ulipristal	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
valproate	-	-	-	SUB	SUB	-	-	-	-
valsartan	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
vandetanib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
vardenafil	-	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
vemurafenib	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
venetoclax	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB

DCI	1A2_SUB	2B6_SUB	2C8_SUB	2C9_SUB	2C19_SUB	2D6_SUB	2E1_SUB	3A_SUB	Pgp_SUB
venlafaxine	-	-	-	-	-	SUB	-	SUB	SUB
verapamil	SUB	-	SUB	SUB	-	-	-	SUB	SUB
vinblastine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
vincristine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
vindésine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
vinflunine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
vinorelbine	-	-	-	-	-	-	-	SUB	SUB
vismodegib	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
voriconazole	-	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
warfarine	SUB	-	-	SUB	SUB	-	-	SUB	-
zafirlukast	-	-	-	SUB	-	-	-	-	-
zolmitriptan	SUB	-	-	-	-	-	-	-	SUB
zolpidem	SUB	-	-	SUB	-	-	-	SUB	-
zonisamide	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
zopiclone	-	-	-	-	-	-	-	SUB	-
zuclophenixol	-	-	-	-	-	SUB	-	-	-

2) Tableau récapitulatif des inhibiteurs des cytochromes et de la Pgp :

DCI	1A2_INH	2B6_INH	2C8_INH	2C9_INH	2C19_INH	2D6_INH	2E1_INH	3A_INH	Pgp_INH
abemaciclib	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
abiraterone	-	-	INH	-	-	INH	-	-	-
aciclovir	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
acide pipemidique	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
alectinib	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
amiodarone	-	-	-	INH	-	INH	-	INH	INH
amlodipine	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
amprenavir	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
ananas	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
aprepitant	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
asenapine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
atazanavir	-	-	INH	-	-	-	-	INH	INH
axitinib	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
azithromycine	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
bicalutamide	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
boceprevir	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
bortezomib	-	-	-	INH	INH	-	-	-	-
bosentan	-	-	-	INH	-	-	-	-	-

DCI	1A2_INH	2B6_INH	2C8_INH	2C9_INH	2C19_INH	2D6_INH	2E1_INH	3A_INH	Pgp_INH
bupropion	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
cabozantinib	-	-	INH	INH	-	-	-	-	INH
cannabidiol	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
carvedilol	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
celecoxib	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
ceritinib	-	-	-	INH	-	-	-	INH	-
chardon marie	-	-	INH	INH	-	-	-	INH	-
chloroquine	-	-	-	INH	-	INH	-	-	-
chlorpromazine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
ciclosporine	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
cimetidine	INH	-	-	INH	INH	INH	-	INH	-
cinacalcet	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
ciprofloxacin	INH	-	-	-	-	-	-	INH	-
citalopram	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
clarithromycin	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
clomipramine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
clopidogrel	-	INH	-	INH	INH	-	-	-	-
clotrimazole	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
cobicistat	-	-	-	-	-	INH	-	INH	INH
conivaptan	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
cotrimoxazole	-	-	INH	INH	-	-	-	-	-
crizotinib	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
curcuma	INH	INH	-	-	-	INH	-	INH	-
daclatasvir	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
danazol	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
darunavir	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
dasabuvir	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
dasatinib	-	-	INH	-	-	-	-	INH	-
deferasirox	INH	-	INH	-	-	-	-	-	-
delavirdine	-	-	-	INH	INH	INH	-	INH	-
desogestrel	INH	-	-	-	-	-	-	INH	INH
dihydralazine	INH	-	-	-	-	-	-	INH	-
diltiazem	INH	-	-	-	-	-	-	INH	INH
diphenhydramine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
dipyridamole	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
disulfiram	INH	-	-	INH	-	-	INH	-	-
doxycycline	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
dronedarone	-	-	-	-	-	INH	-	INH	INH
duloxetine	-	-	-	-	-	INH	-	-	INH
efavirenz	-	INH	-	INH	INH	-	-	INH	INH
enasidenib	INH	INH	INH	INH	INH	INH	-	INH	INH

DCI	1A2_INH	2B6_INH	2C8_INH	2C9_INH	2C19_INH	2D6_INH	2E1_INH	3A_INH	Pgp_INH
encorafenib	-	INH	INH	INH	-	INH	-	INH	INH
enoxacine	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
entacapone	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
eribuline	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
erlotinib	-	-	-	INH	INH	-	-	-	INH
erythromycine	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
escitalopram	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
eslicarbazepine	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
esomeprazole	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
ethinylestradiol	INH	-	-	-	INH	-	-	INH	-
etravirine	-	-	-	INH	INH	-	-	-	INH
febuxostat	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
felbamate	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
fenofibrate	-	-	-	INH	INH	-	-	-	-
flecaïnone	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
fluconazole	-	-	-	INH	INH	-	-	INH	-
fluoxetine	INH	-	-	INH	INH	INH	-	INH	INH
fluvastatine	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
fluvoxamine	INH	-	-	INH	INH	INH	-	INH	-
fosamprenavir	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
gefitinib	-	-	-	-	INH	INH	-	-	-
gemfibrozil	INH	-	INH	INH	INH	-	-	-	-
gestodene	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
haloperidol	-	-	-	-	-	INH	-	-	INH
hydroquinidine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
idelalisib	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
imatinib	-	-	INH	INH	-	INH	-	INH	-
indinavir	-	-	-	-	-	INH	-	INH	INH
irbesartan	-	-	-	INH	-	-	-	-	INH
isavuconazole	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
isoniazide	-	-	-	-	INH	-	INH	-	-
itraconazole	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
ivacaftor	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
josamycine	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
ketoconazole	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
lansoprazole	-	-	-	-	INH	-	-	-	INH
lapatinib	-	-	INH	-	-	-	-	INH	INH
leflunomide	-	-	INH	-	-	-	-	-	-
levomepromazine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
lomustine	-	-	-	-	-	INH	-	INH	-
lopinavir	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH

DCI	1A2_INH	2B6_INH	2C8_INH	2C9_INH	2C19_INH	2D6_INH	2E1_INH	3A_INH	Pgp_INH
lorazepam	INH	-	-	-	INH	-	-	-	-
lorlatinib	-	-	-	INH	-	-	-	-	INH
losartan	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
lumefantrine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
manidipine	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
methadone	-	-	-	-	-	INH	-	-	INH
methoxsalene	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
metoclopramide	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
metronidazole	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
mexiletine	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
miconazole	-	-	-	INH	-	-	-	INH	-
midostaurine	INH	-	INH	INH	-	INH	INH	-	INH
moclobemide	INH	-	-	-	INH	INH	-	-	-
modafinil	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
nateglinide	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
nefazodone	-	-	-	-	-	INH	-	INH	-
nelfinavir	-	INH	-	-	-	-	-	INH	INH
nicardipine	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
nifedipine	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
nilotinib	-	-	INH	-	-	INH	-	INH	INH
nitrendipine	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
norfloxacin	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
olaparib	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
omeprazole	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
orange de seville	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
osimertinib	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
oxcarbazepine	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
palbociclib	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
pamplemousse	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
pantoprazole	-	-	-	INH	INH	-	-	-	-
paroxetine	INH	-	-	-	-	INH	-	-	INH
pazopanib	-	-	INH	-	-	INH	-	INH	INH
pefloxacin	INH	-	-	-	-	-	-	-	-
perampanel	-	-	INH	-	-	-	-	-	-
ponatinib	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
posaconazole	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
prasugrel	-	INH	-	-	-	-	-	-	-
pristinamycine	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
promethazine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
propafenone	INH	-	-	-	-	INH	-	-	INH
quetiapine	INH	-	-	INH	INH	INH	-	INH	INH

DCI	1A2_INH	2B6_INH	2C8_INH	2C9_INH	2C19_INH	2D6_INH	2E1_INH	3A_INH	Pgp_INH
quinidine	-	-	-	-	-	INH	-	-	INH
quinine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
ranolazine	-	-	-	-	-	INH	-	INH	INH
reboxetine	-	-	-	-	-	INH	-	INH	INH
régliste	-	INH	-	-	-	-	-	INH	-
regorafenib	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
rilpivirine	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
risperidone	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
ritonavir	-	INH	-	INH	-	INH	-	INH	INH
rizatriptan	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
roxithromycine	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
saquinavir	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
sertraline	INH	-	-	-	-	INH	-	-	INH
simvastatine	-	-	INH	-	-	-	-	-	INH
sitaxentan	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
sorafenib	-	-	INH	INH	-	INH	-	INH	-
stiripentol	INH	-	-	-	INH	-	-	INH	-
sulfamethoxazole	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
telaprevir	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
telithromycine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
telmisartan	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
terbinafine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
thioridazine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
thiotepa	-	INH	-	-	-	-	-	-	-
ticagrelor	-	-	-	-	-	-	-	INH	INH
ticlopidine	INH	INH	-	-	INH	-	-	-	-
tipranavir	INH	-	-	INH	INH	INH	-	INH	INH
topiramate	-	-	-	-	INH	-	-	-	-
triclabendazole	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
trimethoprim	-	-	INH	-	-	-	-	-	-
troleandomycine	-	-	-	-	-	-	-	INH	-
valproate	-	-	-	INH	-	-	-	-	-
vandetanib	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
vemurafenib	INH	-	-	INH	-	-	-	-	-
venetoclax	-	-	INH	INH	-	-	-	-	-
venlafaxine	-	-	-	-	-	INH	-	-	-
verapamil	INH	-	-	-	-	-	-	INH	INH
vinblastine	-	-	-	-	-	-	-	-	INH
voriconazole	-	INH	-	INH	INH	-	-	INH	-
zafirlukast	-	-	-	INH	-	-	-	-	-

3) Tableau récapitulatif des inducteurs des cytochromes et de la Pgp :

DCI	1A2_IND	2B6_IND	2C8_IND	2C9_IND	2C19_IND	2D6_IND	2E1_IND	3A_IND	Pgp_IND
alectinib	-	IND	-	-	-	-	-	-	-
aprepitant	-	-	-	IND	-	-	-	IND	IND
artémisinine	-	-	-	-	IND	-	-	-	-
bexarotène	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
bosentan	-	-	-	IND	IND	-	-	IND	IND
brigatinib	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
carbamazépine	IND	-	-	IND	-	-	-	IND	IND
cobimétinib	IND	-	-	-	-	-	-	-	-
cyclophosphamide	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
dabrafénib	-	IND	IND	IND	IND	-	-	IND	IND
daclatasvir	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
dexaméthasone	-	-	-	IND	-	-	-	IND	IND
efavirenz	-	IND	-	-	-	-	-	IND	-
enasidénib	-	IND	-	-	-	-	-	IND	-
encorafénib	-	IND	-	IND	-	-	-	IND	-
enzalutamide	-	-	-	IND	IND	-	-	IND	-
eslicarbazépine	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
etravirine	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
felbamate	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
fosphénytoïne	IND	-	-	IND	IND	-	-	IND	-
ibrutinib	-	IND	-	-	-	-	-	-	-
ifosfamide	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
isavuconazole	-	IND	-	-	-	-	-	-	-
isoniazide	-	-	-	-	-	-	IND	-	-
ivosidénib	-	-	-	IND	-	-	-	IND	-
lansoprazole	IND	-	-	-	-	-	-	-	-
leflunomide	IND	-	-	-	-	-	-	-	-
lenvatinib	-	-	-	-	-	-	-	IND	IND
lorlatinib	-	IND	-	-	-	-	-	IND	-
metamizole	-	IND	-	-	-	-	-	IND	-
midazolam	-	-	-	-	-	-	-	IND	IND
midostaurine	IND	IND	IND	IND	IND	-	-	IND	-
modafinil	IND	IND	-	-	-	-	-	IND	-
nevirapine	-	IND	-	-	-	-	-	IND	IND
olaparib	IND	IND	-	-	-	-	-	-	-
omeprazole	IND	-	-	-	-	-	-	-	-
osimertinib	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
oxcarbazépine	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
perampanel	-	IND	-	-	-	-	-	IND	-

DCI	1A2_IND	2B6_IND	2C8_IND	2C9_IND	2C19_IND	2D6_IND	2E1_IND	3A_IND	Pgp_IND
phenobarbital	IND	-	-	IND	IND	-	-	IND	IND
phenytoine	-	-	-	IND	IND	-	-	IND	-
primidone	-	-	-	IND	-	-	-	IND	-
rifabutine	-	-	-	-	-	-	-	IND	IND
rifampicine	IND	IND	IND	IND	IND	-	-	IND	IND
ritonavir	-	-	-	-	IND	-	-	-	IND
rufinamide	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
tabac	IND	-	-	-	-	-	IND	-	-
topiramate	-	-	-	-	-	-	-	IND	-
vemurafenib	-	-	-	-	-	-	-	IND	-

Evaluation of the prevalence of pharmacokinetic drug interactions with oral anticancer drugs in routine practice.

Abstract :

The use of oral targeted cancer therapies in routine practice has continued to grow. With these therapies, drug-drug interactions are common and can impact treatment success. Given the small number of studies, we performed a retrospective analysis of pharmacokinetic drug interactions on cytochromes and the P-gp transporter in a cohort of 753 patients treated with oral anticancer drugs. A high prevalence (53%) of drug interactions was observed. These interactions were mainly inhibitory, leading to a risk of overdosing on co-medications and anticancer drugs. The risk of interaction was associated with the number of anticancer drugs in the protocols, with polymedication, with the prescription of kinase inhibitors and cardiovascular drugs.

Evaluation de la prévalence des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les anticancéreux oraux en pratique courante.

Résumé en français :

L'utilisation des thérapies ciblées orales anticancéreuses en pratique courante n'a cessé de croître. Avec ces thérapies, les interactions médicamenteuses sont fréquentes et peuvent avoir un impact sur le succès du traitement. Au regard du faible nombre d'études, nous avons réalisé une analyse rétrospective des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique sur les cytochromes et le transporteur P-gp, au sein d'une cohorte de 753 patients traités par anticancéreux oraux. Il a été relevé une forte prévalence (53%) d'interactions médicamenteuses. Ces interactions étaient majoritairement inhibitrices induisant un risque de surdosage des co-médications et des anticancéreux. Le risque d'apparition d'interaction était associé au nombre d'anticancéreux des protocoles, à la polymédication, à la prescription d'inhibiteurs de kinases et de médicaments du système cardiovasculaire.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Mémoire du Diplôme d'Etudes spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Interactions médicamenteuses – Anticancéreux oraux – Prévalence – Thérapies ciblées anticancéreuses

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : Dr PUISSET Florent