

**MEMOIRE**

En vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

**THESE**

Pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Intérêt d'une consultation pharmaceutique dans la prise en charge  
des interactions médicamenteuses des patients de plus de 65 ans  
recevant un traitement médical pour cancer.**

Soutenus le 21 mai 2013

Par

**Marie DUMONT**

Interne en Pharmacie de l'INTER-REGION SUD

**JURY :**

|                     |                                          |      |
|---------------------|------------------------------------------|------|
| <i>Présidente :</i> | Mme le Professeur Sylvie HANSEL-ESTELLER | PUPH |
| <i>Assesseurs :</i> | Mr le Professeur Antoine THYSS           | PUPH |
|                     | Mr le Docteur Frédéric PEYRADE           | PH   |
|                     | Mme le Docteur Emmanuelle BESREST        | PH   |
|                     | Mme le Docteur Laurence VERGELY          | PH   |



**MEMOIRE**

En vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

**THESE**

Pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Intérêt d'une consultation pharmaceutique dans la prise en charge  
des interactions médicamenteuses des patients de plus de 65 ans  
recevant un traitement médical pour cancer.**

Soutenus le 21 mai 2013

Par

**Marie DUMONT**

Interne en Pharmacie de l'INTER-REGION SUD

**JURY :**

|                     |                                          |      |
|---------------------|------------------------------------------|------|
| <i>Présidente :</i> | Mme le Professeur Sylvie HANSEL-ESTELLER | PUPH |
| <i>Assesseurs :</i> | Mr le Professeur Antoine THYSS           | PUPH |
|                     | Mr le Docteur Frédéric PEYRADE           | PH   |
|                     | Mme le Docteur Emmanuelle BESREST        | PH   |
|                     | Mme le Docteur Laurence VERGELY          | PH   |

## **REMERCIEMENTS**

*Aux personnes de mon jury :*

*A Madame le Professeur HANSEL-ESTELLER*, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre riche enseignement et pour votre investissement auprès des internes. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

*A Frédéric*, je te remercie de m'avoir orienté sur ce sujet et de m'avoir permis de mener ce projet à bien. Merci pour ta disponibilité et pour l'intérêt que tu as porté à mon travail.

*A Monsieur le Professeur THYSS*, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre intérêt et votre participation active à ce travail.

*A Emmanuelle*, je te remercie pour m'avoir permis de mener ce projet à bien. Travailler avec toi a été un réel plaisir. Merci pour ta disponibilité, ta confiance et pour toutes les responsabilités que tu m'as données.

*A Laurence*, je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour les 6 mois de stage passés à l'UPCO, au cours desquels j'ai beaucoup appris.

A toutes les personnes qui ont participé à ce travail,

*A Christine* : je te remercie pour tout le temps que tu as passé à la constitution du dossier d'appel d'offre relatif à ce projet.

*A Emmanuel CHAMOREY, Marc ETTAICHE, Yann CHATEAU, Bénédicte GAVOILLE* : Merci pour le temps que vous avez passé sur ce projet.

*A tous les médecins oncologues du CAL* : je vous remercie pour votre participation active et pour tous les patients que vous m'avez adressés au cours de ces 4 mois.

*A toutes les personnes que j'ai rencontré au cours de mon internat*

*A Anne* : je te remercie pour la très bonne formation que tu m'as donnée, qui m'a servi pour mes différents stages d'internat et qui me servira tout au long de ma carrière professionnelle. Merci pour tout ce que tu m'as appris lors de mes 2 premiers semestres d'internat. Merci pour le soutien que tu m'as apporté et les conseils que tu m'as donnés.

*A Annabelle, Audrey, Maxime, Philippe, Jérôme, Christine et Mme MILHAVET* : je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris et transmis au cours de mes différents semestres d'internat. Merci pour tous vos bons conseils.

*A toute l'équipe du CRPV de Nice* : Je vous remercie pour votre accueil chaleureux à mon retour de maternité. Merci pour votre soutien dans la dernière ligne droite de ce travail et plus particulièrement à Bernadette. Merci pour la formation que vous me transmettez.

*Aux préparateurs de la pharmacie Lapeyronie - ADV, de l'UPCO, d'Euromédecine et du CAL :* Je vous remercie pour votre bonne humeur aux cours de mes différents stages.

*A Aurélie :* Je te remercie pour m'avoir appris à repérer « les doubles espaces » ! Merci pour tous les bons moments partagés.

*A tous mes co-internes et amis : Zaza, Brice, Del, Manue, Sylvain, Régine, Nathalie, Caro ... :* Je vous remercie pour tous les moments partagés à l'hôpital et en dehors, lors de mes différents semestres montpelliérains. Merci pour votre gentillesse et votre amitié.

*A mes amis gymnastes et entraîneurs : Aless, Mélanie, Manue, Marion, Manon, Marie, Hélène, Méli, Sylvie, Jenna, Laureenne, Véronique, Fred ... :* Je vous remercie pour tous ces moments partagés sur les praticables et dans les gymnases de la France entière.

*A mes amis de la TS6 et de pharma : Kro, Ad, Yvain, Sandra, Alexis, Dip, Maj'... :* Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble lors de ces différentes années d'études. Vous avez tous à votre façon rendu ces années beaucoup plus sympathiques.

*A Marine et Erika :* Je vous remercie pour tous les moments privilégiés et insolites que nous avons passés à Lou Clapas et dans les différents gymnases de la France entière. Merci pour votre présence et votre gentillesse.

*A Marie :* J'ai rencontré au cours de cet internat plusieurs amis et tu en fais partie. Je te remercie pour tous les bons moments que nous avons et que nous allons passer ensemble.

*A May :* Je te remercie pour ton amitié et pour tous les instants passés ensemble. Je n'oublierai jamais nos moments de révision et de rire passé dans ta chambre au grenier !

*A Perrine :* Je ne te remercierai jamais assez d'avoir mis Nico sur ma route. Merci pour ton amitié et pour tous les moments passés ensemble.

*A mes blondes et leur doudou : Marie, Marine, Alain et Guillaume :* Vous faites partis des amis que l'internat m'a permis de rencontrer. Je vous remercie pour votre présence et votre soutien sans faille. Merci pour le logement montpelliérain lors des sessions de cours. Merci pour toutes les soirées et week-end passés ensemble aux 4 coins de la France. Vous me manquez beaucoup depuis mon retour sur la cote d'azur.

*A toute ma famille et belle-famille* : Je vous remercie pour tous pour vos encouragements.

*A mon père, mes 4 beaux-parents, ma belle-sœur, mes demi-frères, mes grands-parents et à tatie* : Je vous remercie pour tout. Merci de m'avoir toujours encouragée, supportée, et aimée. Merci d'être là à chaque moment important de ma vie.

*A ma maman et ma sœur* : Je vous remercie pour TOUT, vous avez toujours été là pour moi : dans les bons comme dans les mauvais moments. Je vous dois beaucoup et je ne vous en remercierai jamais assez.

*A Nolan, mon fils* : Merci pour tous tes sourires qui illuminent ma vie chaque jour.

*A Nicolas mon mari* : Merci pour ta présence et ton soutien quotidien au cours de ces 10 dernières années. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi. Merci pour tout l'amour que tu m'apportes. Je te dédie ainsi qu'à Nolan ce travail, avec tout mon amour.

## **TABLE DES MATIERES**

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Liste des abréviations.....</b>                                                         | <b>10</b> |
| <b>Introduction.....</b>                                                                   | <b>11</b> |
| <b>1. Polymédication, traitements anti-cancer et interactions<br/>médicamenteuses.....</b> | <b>12</b> |
| <b>1.1 Patients âgés et médicament.....</b>                                                | <b>13</b> |
| 1.1.1 Vieillessement de la population.....                                                 | 13        |
| 1.1.2 La polymédication.....                                                               | 14        |
| 1.1.2.1 Définition et étiologies.....                                                      | 14        |
| 1.1.2.2 Epidémiologie .....                                                                | 14        |
| 1.1.2.3 Conséquences pour le patient .....                                                 | 15        |
| 1.1.2.4 Polymédication et cancer .....                                                     | 16        |
| 1.1.3 L'observance .....                                                                   | 17        |
| 1.1.3.1 Définition.....                                                                    | 17        |
| 1.1.3.2 Critères d'évaluation de l'observance .....                                        | 17        |
| 1.1.3.3 Critères influençant l'observance .....                                            | 17        |
| 1.1.3.4 Epidémiologie française.....                                                       | 19        |
| 1.1.3.5 Conséquences sur le traitement.....                                                | 19        |
| 1.1.4 La iatrogénie.....                                                                   | 19        |
| 1.1.4.1 Définition.....                                                                    | 19        |
| 1.1.4.2 Epidémiologie .....                                                                | 19        |
| <b>1.2 La pathologie cancéreuse et ses traitements.....</b>                                | <b>20</b> |
| 1.2.1 Du développement de la cellule cancéreuse au cancer .....                            | 20        |
| 1.2.2 Les chiffres du cancer.....                                                          | 23        |
| 1.2.3 Les différents traitements médicamenteux prescrits dans le cadre d'un cancer .....   | 24        |
| 1.2.3.1 Les chimiothérapies .....                                                          | 25        |
| 1.2.3.2 Les thérapies ciblées .....                                                        | 30        |
| 1.2.3.3 L'hormonothérapie .....                                                            | 33        |
| 1.2.3.4 Les médicaments adjuvants aux TMAC .....                                           | 34        |
| 1.2.4 Les principes des traitements médicamenteux anti-cancer .....                        | 36        |
| <b>1.3 Les interactions médicamenteuses .....</b>                                          | <b>37</b> |
| 1.3.1 Différentes interactions médicamenteuses.....                                        | 37        |

|                                                                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.3.1.1 Pharmacodynamiques .....                                                                                                      | 37        |
| 1.3.1.2 Pharmacocinétiques .....                                                                                                      | 37        |
| 1.3.2 Conséquences biologiques des interactions médicamenteuses.....                                                                  | 39        |
| 1.3.3 Différents niveaux d'interactions médicamenteuses.....                                                                          | 40        |
| 1.3.4 Conséquences pour les patients et la société .....                                                                              | 40        |
| 1.3.5 Interactions médicamenteuses et TMAC chez le patient âgé.....                                                                   | 41        |
| <b>2. Etude prospective: Intérêt d'une consultation pharmaceutique dans la prise en charge des interactions médicamenteuses. ....</b> | <b>42</b> |
| <b>2.1 Description de l'étude .....</b>                                                                                               | <b>43</b> |
| 2.1.1 Objectif .....                                                                                                                  | 43        |
| 2.1.2 Méthodologie .....                                                                                                              | 44        |
| 2.1.2.1 Schéma de l'étude .....                                                                                                       | 44        |
| 2.1.2.2 Description du déroulement de l'étude .....                                                                                   | 45        |
| 2.1.2.3 Critères d'inclusion et de non inclusion .....                                                                                | 46        |
| 2.1.2.4 Période de réalisation .....                                                                                                  | 46        |
| 2.1.2.5 Modalités de recueil des données.....                                                                                         | 46        |
| 2.1.2.6 Données recueillies.....                                                                                                      | 47        |
| 2.1.3 Analyses statistiques .....                                                                                                     | 48        |
| <b>2.2 Résultats .....</b>                                                                                                            | <b>49</b> |
| 2.2.1 Analyse de la population.....                                                                                                   | 49        |
| 2.2.1.1 Caractéristiques épidémiologiques de la population.....                                                                       | 49        |
| 2.2.1.2 Situation thérapeutique .....                                                                                                 | 52        |
| 2.2.2 Analyse pharmaceutique .....                                                                                                    | 56        |
| 2.2.2.1 Interactions médicamenteuses .....                                                                                            | 56        |
| 2.2.2.1.1 Patients avec au moins une interaction médicamenteuse .....                                                                 | 56        |
| 2.2.2.1.2 Relation entre la présence d'au moins une interaction médicamenteuse et différents paramètres.....                          | 58        |
| 2.2.2.1.3 Interactions médicamenteuses détectées .....                                                                                | 68        |
| 2.2.2.1.4 Type interactions médicamenteuses détectées.....                                                                            | 69        |
| 2.2.2.1.5 Molécules les plus impliquées et toxicités potentielles .....                                                               | 73        |
| 2.2.2.2 Observance .....                                                                                                              | 76        |
| 2.2.2.3 Action pharmaceutique et conséquences.....                                                                                    | 77        |
| 2.2.3 Survenue d'une toxicité induite par une interaction médicamenteuse .....                                                        | 79        |
| <b>2.3 Discussion .....</b>                                                                                                           | <b>83</b> |
| 2.3.1 Analyse des caractéristiques de la population étudiée .....                                                                     | 83        |
| 2.3.1.1 Caractéristiques épidémiologiques .....                                                                                       | 83        |



|                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.3.1.2 Situation thérapeutique .....                                                                           | 83         |
| 2.3.2 Analyse pharmaceutique .....                                                                              | 84         |
| 2.3.2.1 Interactions médicamenteuses .....                                                                      | 84         |
| 2.3.2.1.1 Patients avec au moins une interaction médicamenteuse .....                                           | 84         |
| 2.3.2.1.2 Relation entre la présence d'au moins une interaction médicamenteuse et<br>différents paramètres..... | 84         |
| 2.3.2.1.3 Interactions médicamenteuses détectées .....                                                          | 85         |
| 2.3.2.1.4 Type d'interactions médicamenteuses .....                                                             | 85         |
| 2.3.2.1.5 Molécules les plus impliquées.....                                                                    | 86         |
| 2.3.2.2 Observance .....                                                                                        | 87         |
| 2.3.2.3 Intervention pharmaceutique et conséquences .....                                                       | 87         |
| 2.3.2.4 Survenue d'une toxicité.....                                                                            | 88         |
| 2.3.4 Limites de l'étude.....                                                                                   | 89         |
| 2.3.5 Améliorations possibles dans la méthode .....                                                             | 90         |
| 2.3.6 Elargissements possibles de l'étude .....                                                                 | 91         |
| <b>3. Conclusion .....</b>                                                                                      | <b>92</b>  |
| <b>Bibliographie.....</b>                                                                                       | <b>93</b>  |
| <b>Liste des figures .....</b>                                                                                  | <b>99</b>  |
| <b>Liste des tableaux.....</b>                                                                                  | <b>101</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                                                                                            | <b>103</b> |
| <b>Annexe 1 : note informative au patient.....</b>                                                              | <b>104</b> |
| <b>Annexe 2 : compte rendu type de la consultation pharmaceutique .....</b>                                     | <b>105</b> |
| <b>Annexe 3 : grille de recueil pour la consultation pharmaceutique .....</b>                                   | <b>106</b> |

## Liste des abréviations

|                  |                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>%:</b>        | Pourcentage                                                         |
| <b>&lt;:</b>     | Inférieur                                                           |
| <b>&gt;:</b>     | Supérieur                                                           |
| <b>ADN:</b>      | Acide désoxyribonucléique                                           |
| <b>ANSM:</b>     | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| <b>ATP:</b>      | Adénosine triphosphate                                              |
| <b>AVK:</b>      | Anti vitamine K                                                     |
| <b>CAL:</b>      | Centre Antoine-Lacassagne                                           |
| <b>Cl créat:</b> | Clairance rénale de la créatinine                                   |
| <b>CNAMTS:</b>   | Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés      |
| <b>CYP:</b>      | Cytochrome P450                                                     |
| <b>EGF:</b>      | Epidermal growth factor                                             |
| <b>ENEIS:</b>    | Enquête national des évènements indésirables liés aux soins         |
| <b>HBPM:</b>     | Héparines de bas poids moléculaire                                  |
| <b>HEDIS:</b>    | Health plan employer data and information set                       |
| <b>HER:</b>      | Human epidermal growth factor receptor                              |
| <b>IM:</b>       | Interaction(s) médicamenteuse(s)                                    |
| <b>INCa:</b>     | Institut National du Cancer                                         |
| <b>INR:</b>      | International Normalized Ratio                                      |
| <b>INSEE:</b>    | Institut national de la statistique et des études économiques       |
| <b>InVS:</b>     | Institut de veille sanitaire                                        |
| <b>IP:</b>       | Intervention(s) pharmaceutique(s)                                   |
| <b>IV:</b>       | Intraveineux                                                        |
| <b>m-TOR:</b>    | Mammalian target of rapamycin                                       |
| <b>Max:</b>      | Maximum                                                             |
| <b>Min:</b>      | Minimum                                                             |
| <b>Nb:</b>       | Nombre                                                              |
| <b>PDGF:</b>     | Platelet derived growth factor                                      |
| <b>Ph +:</b>     | Philadelphie positif (gène)                                         |
| <b>RCP:</b>      | Réunion de concertation pluridisciplinaire                          |
| <b>SNC:</b>      | Système nerveux central                                             |
| <b>TEO:</b>      | Test d'évaluation d'observance                                      |
| <b>TMAC:</b>     | Traitement médicamenteux anti-cancer                                |
| <b>VEGF:</b>     | Vascular endothelial growth factor                                  |

# Introduction

Le vieillissement de la population est, entre autre, responsable d'une augmentation du nombre de patients polymédiqués ainsi que d'une augmentation constante de l'incidence des cancers. Lorsqu'un cancer est diagnostiqué chez un patient âgé déjà multitraité et que l'instauration d'un traitement médicamenteux anti-cancer (TMAC) s'avère nécessaire, le nombre de médicaments qui lui est administré augmente encore et avec lui le risque d'interactions médicamenteuses (IM)<sup>1</sup>.

La iatrogénie médicamenteuse, due en partie aux interactions entre différentes molécules, est une cause non négligeable d'hospitalisation chez les patients âgés, dont une grande partie serait évitable<sup>2</sup>. Cette iatrogénie, évitable par une meilleure prise en charge thérapeutique, est dommageable pour le patient lui-même, son entourage et pour la collectivité puisqu'elle implique une augmentation des dépenses de soins.

Dans ce contexte, une consultation pharmaceutique destinée aux personnes de plus de 65 ans avant l'instauration d'un TMAC a été mise en place. Elle a pour but d'évaluer les IM via une analyse des différentes prescriptions de chaque patient. Ainsi, les interactions au sein du traitement personnel seront repérées et une alerte sera donnée aux médecins afin de les réduire. Les interactions potentielles entre le traitement au long cours et le protocole de TMAC à venir seront anticipées et le rapport bénéfice/risque mieux appréhendé, au cas par cas.

Dans la première partie de ce travail, notre attention sera portée sur la polymédication des personnes de plus de 65 ans dans un contexte de cancer. Tout d'abord, nous nous intéresserons à la polymédication : ses origines et ses conséquences. Puis, nous détaillerons la pathologie cancéreuse : sa genèse et ses traitements. Enfin, nous rappellerons les différents mécanismes des interactions médicamenteuses et leurs conséquences.

Dans une deuxième partie, nous présenterons l'étude prospective menée au Centre Antoine-Lacassagne de Nice, objet de notre travail dont l'objectif principal est d'évaluer la fréquence des IM en onco-gériatrie.

# **1. Polymédication, traitements anti-cancer et interactions médicamenteuses**

## **1.1 Patients âgés et médicament**

### **1.1.1 Vieillessement de la population**

Selon l'Insee la population française est en constante progression. Au 1<sup>er</sup> janvier 2013, 65,8 millions d'habitants résident en France contre un peu plus de 60 millions en 2000<sup>3</sup>. Cette hausse est due en partie à l'augmentation du nombre de personnes âgées, sous le double effet de l'allongement de l'espérance de vie et du vieillissement des générations « baby-boom ». En effet, en France entre 1981 et 2011, l'espérance de vie à la naissance a augmenté de 8 ans pour les hommes et de 6,5 ans pour les femmes<sup>4</sup>. En 2011, les personnes de 65 ans ou plus représentent 16,8% de la population française contre 15,9% en 2001<sup>5</sup>.

La population gériatrique, définie comme regroupant les personnes de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans polypathologiques<sup>2</sup>, est plus fragile. En effet, en vieillissant l'organisme subit des modifications. Ces dernières mènent d'une part, à une augmentation du risque de développer diverses pathologies (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, etc.) et d'autres part, à des changements physiologiques (réduction de la fonction rénale, perte ostéo-musculaire et gain adipeux, hypoprotidémie, etc.) qui peuvent avoir des conséquences sur l'action et l'administration des médicaments<sup>2</sup>.

### 1.1.2 La polymédication

#### 1.1.2.1 Définition et étiologies

La polymédication est définie comme étant la prise concomitante de plusieurs médicaments. Selon les auteurs, le nombre minimum de médicaments retenus pour définir ce terme varie de 3 à 5<sup>6,7</sup>. Ces prescriptions multiples sont le plus souvent légitimes et leurs pratiques augmentent avec l'âge du patient.

Les principales causes de la polymédication sont<sup>8</sup> :

- *L'association de plusieurs co-morbidités.*
- *Le recours à différents médecins sur une même période* : ce point peut être critique surtout si les médecins ne sont pas informés des autres prescriptions en cours. Dans ce cas le rôle du pharmacien est primordial pour éviter les IM graves.
- *Le recours fréquent à l'automédication et aux compléments alimentaires.*
- *La cascade médicamenteuse* : ceci correspond à la prescription de médicaments dans le but de diminuer les effets indésirables d'autres médicaments. Ce type de prescription en chaîne n'est pas rare et ce, principalement chez les personnes âgées fragilisées qui peuvent réagir différemment de la population générale à certaines molécules.

#### 1.1.2.2 Epidémiologie

Les patients de plus de 65 ans prennent en moyenne 3,6 à 7,5 médicaments par jour<sup>9-11</sup> dont environ la moitié est prescrite dans un but préventif : antihypertenseurs, anticoagulants, etc<sup>12</sup>. Dans une étude européenne dont les patients avaient entre 74 et 84 ans, 34 à 68% d'entre eux consommaient plus de 6 molécules différentes par jour<sup>13</sup>.

Les données de la CNAMTS (caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) indiquent qu'en 2001 les plus de 65 ans consommaient 39% des médicaments alors qu'ils ne représentaient que 15,9% de la population française<sup>14</sup>. En 2011, la dépense consacrée à cette même partie de la population représente 44 % des remboursements de la sécurité sociale<sup>15</sup>.

### 1.1.2.3 Conséquences pour le patient

La polymédication a différentes conséquences chez les patients.

Diminution de l'observance<sup>16</sup> : trop de molécules et de schémas de prise différents se chevauchent, d'où une grande difficulté pour les patients à suivre leur traitement de manière optimale au quotidien. A partir d'une prise de 5 médicaments différents le taux d'observance descend sous les 50%<sup>6</sup> avec une sélection des molécules prises par les patients. Cette non observance induit une diminution de l'action thérapeutique des médicaments.

Augmentation du risque d'interactions médicamenteuses : ce risque augmente rapidement avec le nombre de molécules consommées. Selon Grattagliano *et al.*, le risque d'interactions potentielles est de l'ordre de 40% si 5 médicaments sont associés et devient supérieur à 80% lorsque le patient prend 7 molécules différentes ou plus<sup>17</sup>.

Augmentation des risques d'effets indésirables : plus le patient prend de médicaments plus le risque de voir apparaître un effet indésirable augmente. Ces effets indésirables sont dus pour une partie aux interférences entre les pathologies existantes mais aussi aux interactions entre les différents médicaments<sup>18,19</sup>. En effet, un effet indésirable survient chez<sup>20</sup> :

- 4 % des patients prenant 5 médicaments par jour.
- 10 % des patients prenant entre 6 et 10 médicaments par jour.
- 28 % des patients prenant entre 11 et 15 médicaments par jour.
- 54 % des patients prenant plus de 16 médicaments par jour.

La lutte contre cette polymédication et les risques encourus par le patient se fait à deux niveaux :

- *Au niveau médical*, le médecin se doit de réévaluer régulièrement la balance bénéfique/risque de chaque médicament et d'éliminer ceux qui deviennent inutiles. Il doit également hiérarchiser les objectifs thérapeutiques afin de prioriser l'utilisation de certains traitements.
- *Au niveau pharmaceutique*, le pharmacien doit vérifier l'ordonnance dans son intégralité et prendre en compte l'ensemble du traitement du patient lorsque celui est suivi par plusieurs médecins. Il doit aussi expliquer au patient l'intérêt de minimiser l'automédication sans conseil médical ou pharmaceutique.

#### 1.1.2.4 Polymédication et cancer

Dans un contexte de cancer, plusieurs études internationales suggèrent que la polymédication est fréquente chez les patients âgés<sup>12,21-25</sup>. En Angleterre, une enquête incluant 100 patients de plus de 65 ans avec un cancer métastatique, rapporte une consommation quotidienne moyenne de 7 médicaments (min 1 - max 17)<sup>12</sup>. Au Canada, 92% des plus de 65 ans prennent plus de 5 molécules, lors du dépistage de leur cancer et ce, avant même le début de leur TMAC (cohorte de 112 patients). La moitié d'entre eux ont eu un effet secondaire médicamenteux de grade modéré à sévère<sup>21</sup>. Une étude américaine répertorie une polymédication similaire, avec une moyenne de 5,5 médicaments prescrits par ordonnance, pour 96% des patients inclus, dans les 3 jours qui précèdent un nouveau cycle de TMAC. En plus de ces molécules, 71% d'entre eux prennent en moyenne 2,2 médicaments en automédication et 69% prennent également des vitamines, des compléments alimentaires ou de la phytothérapie<sup>22</sup>. Parmi ces traitements considérés comme anodins par les patients, et donc non déclarés aux oncologues au moment des consultations, certains interagissent avec les TMAC. C'est le cas, par exemple, de l'*Hypericum perforatum* (Millepertuis), inducteur du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P, qui réduit les taux plasmatiques de l'imatinib ou de l'irinotecan, diminuant ainsi leur activité<sup>26</sup>. Cette prise de médicaments « alternatifs » est une pratique courante chez les patients atteint d'un cancer<sup>26,27</sup>. La plupart du temps, les raisons de cette prise de molécules hors prescription médicale sont une recherche d'amélioration de la qualité de vie notamment par la réduction des symptômes et des effets secondaires, une volonté de combattre le cancer de manière naturelle, ou encore de prendre part activement dans la lutte contre cette maladie<sup>23,28,29</sup>.



### **1.1.3 L'observance**

#### **1.1.3.1 Définition**

L'observance est définie comme le degré de concordance entre les recommandations des professionnels de santé et le comportement des patients. Ce qui se traduit, lorsque l'observance est maximale, par une prise des traitements avec une assiduité et une régularité optimale, par les patients.

#### **1.1.3.2 Critères d'évaluation de l'observance**

L'observance est un paramètre difficilement mesurable mais plusieurs techniques existent et permettent de l'évaluer :

- *Subjective* : questionnaire patient : Test d'évaluation de l'observance (TEO) de Girerd<sup>30,31</sup>.
- *Objective* : le patient rapporte les boîtes de médicaments. Un rapport nombre de médicaments prescrits sur nombre de médicaments consommés peut alors être fait.
- *Biologique* : dosage du taux plasmatique du médicament, dosage de marqueurs biologiques.

#### **1.1.3.3 Critères influençant l'observance**

L'observance médicamenteuse est influencée par quatre facteurs :

- *Cognitif* : compréhension par le patient de sa maladie et de son traitement. Les informations données par le personnel de santé sont donc très importantes puisqu'elles permettent d'améliorer cette composante. Les motivations et attentes du patient vis-à-vis de son traitement ont aussi un rôle majeur pour l'observance future. Les croyances du patient peuvent influencer sur l'aspect cognitif de l'observance.
- *Comportemental* : la « routinisation » des prises et l'intégration du traitement dans le quotidien influe sur cette composante de l'observance.
- *Psychologique* : aptitude à suivre un traitement selon des composantes émotionnelles. L'anxiété, le stress, l'état émotionnel négatif sont des paramètres qui diminuent les chances d'une observance optimale.

- *Sociale* : un soutien familial ou amical présent ainsi que la qualité de la prise en charge sanitaire et sociale ou au contraire la stigmatisation de la maladie sont des notions à bien prendre en compte par le personnel soignant.

L'observance est un paramètre qui évolue au cours du temps. En fonction des différents événements de la vie d'un patient, l'observance peut être modifiée positivement ou négativement.

L'observance augmente quand<sup>32</sup> :

- La maladie est perçue comme sévère ou dangereuse
- Le traitement est efficace et le patient en ressent un bénéfice
- Le patient a une bonne estime de lui-même
- Le patient est autonome
- Le patient a une attente positive du traitement
- Le patient a une famille compréhensive ou un entourage facilitant

Au contraire l'observance diminue lorsque<sup>32</sup> :

- La maladie est silencieuse
- La maladie nécessite de grands changements de vie
- L'ordonnance est longue et complexe : source d'erreur et de tri
- Le patient consulte différents spécialistes et possède plusieurs ordonnances
- La forme galénique est inadaptée pour le patient
- Le traitement induit de nombreux effets secondaires
- Le patient possède des croyances inappropriées
- Le patient est en déni
- Le patient a des troubles du comportement
- Le patient est en dépression
- Le patient est en conflit familial ou se retrouve seul

#### **1.1.3.4 Epidémiologie française**

L'observance totale au traitement ne serait que de 50% toutes pathologies confondues<sup>32</sup> et des erreurs d'observance sont observées chez 40 à 60% des personnes âgées.

#### **1.1.3.5 Conséquences sur le traitement**

L'inobservance des patients engendre différents problèmes

- Une inefficacité du traitement et ce, malgré les augmentations de posologies
- Une multiplication inutile des explorations à la recherche d'une cause à l'inefficacité du traitement
- Des hospitalisations répétées
- Une moins bonne qualité de vie

### **1.1.4 La iatrogénie**

#### **1.1.4.1 Définition**

Ce mot vient du grec « latros » qui signifie médecin. Se dit d'un trouble ou d'une maladie provoqué par un acte médical ou par les médicaments même en l'absence d'une erreur du médecin.

La iatrogénie médicamenteuse correspond à une réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement.

#### **1.1.4.2 Epidémiologie**

D'après l'enquête ENEIS 2, environ la moitié des effets indésirables graves liés aux soins est due à des produits de santé (médicaments ou dispositifs médicaux) et dans 54% des cas, ils sont considérés comme évitables<sup>33</sup>. D'autres études ont montré que les effets indésirables sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans<sup>34</sup> et que 10 à 20 % d'entre eux conduisent à une hospitalisation<sup>35</sup>.

La iatrogénie induit en France environ 10 000 décès chaque année, dont la moitié serait évitable.

Mais les problèmes d'imputabilité de certains événements iatrogènes et la sous déclaration mènent à penser que ces chiffres sous estiment la réalité. Cette sous estimation est d'autant plus importante, qu'il est difficile pour les médecins de connaître l'ensemble du traitement personnel des patients, principalement quand ces derniers consultent plusieurs autres médecins ou lorsqu'ils ont fréquemment recours à l'automédication ou aux médecines dites alternatives<sup>22,36,37</sup>.

Les médicaments induisant le plus de problème de iatrogénie sont ceux à faible marge thérapeutique : digoxine, certains antibiotiques, anticancéreux, etc.

## **1.2 La pathologie cancéreuse et ses traitements**

### **1.2.1 Du développement de la cellule cancéreuse au cancer**

Le cancer est une maladie qui résulte d'un déséquilibre dans les mécanismes de croissance et de multiplication cellulaire. Une cellule devient cancéreuse lorsque des éléments mutagènes (radiations, produits chimiques, tabac, virus, etc.) altèrent ses gènes. Parfois des facteurs génétiques qu'ils soient héréditaires ou non favorisent ces mutations. Certains facteurs environnementaux peuvent également contribuer à ces mutations : alimentation, pollution, etc. Mais la survenue d'un cancer ne peut pas se résumer à un seul de ces facteurs, il est le résultat de la combinaison de plusieurs d'entre eux<sup>38</sup>.

Dans les cellules ainsi mutées, trois cas de figures peuvent alors se présenter (les 2 premiers sont les plus courant) :

- La cellule détecte la mutation et la répare elle-même.
- La cellule détecte la mutation mais n'est pas en mesure de la réparer et entre en phase d'apoptose.
- La cellule ne détecte pas l'anomalie car ses systèmes de contrôle et de réparation sont eux-mêmes altérés. Dans ce cas, si d'autres mutations induisent une diminution du signal d'apoptose et une augmentation de sa capacité à se répliquer, une multiplication effrénée se met en place et mène à la formation d'une masse tumorale. La tumeur néoformée va alors envahir les tissus de l'organe où elle s'est développée. Les cellules cancéreuses possèdent également la propriété de passer plus aisément dans les vaisseaux sanguins et de migrer vers d'autres organes pour y former des métastases.

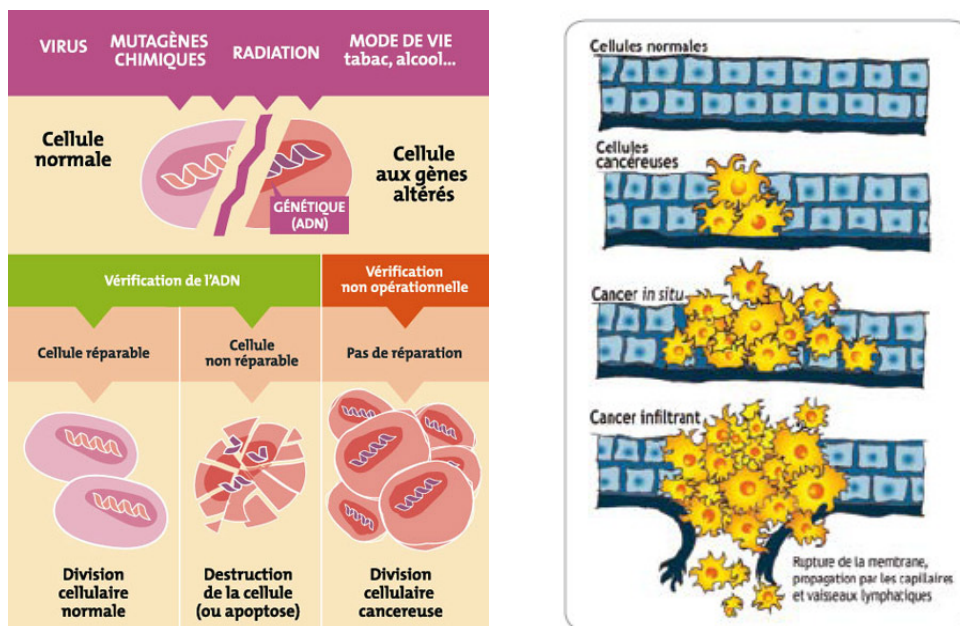


Figure 1 (droite) : Développement d'une cellule cancéreuse<sup>39</sup>  
 Figure 2 (gauche) : Cancérogénèse<sup>40</sup>

Tous les tissus du corps peuvent être touchés par cette anomalie. Mais selon l'endroit, l'évolution et ses caractéristiques, le type de cancer sera différent. Une classification des cancers est donc établie et se base sur le type cellulaire, tissulaire ou l'organe affecté au départ. Quatre grandes familles se distinguent<sup>41</sup> :

- **Carcinomes** : les plus fréquents : 85% des cancers. La genèse du cancer se produit dans les tissus de revêtement interne ou externe de l'organisme : sein, prostate, poumon, peau, colon, etc.
- **Sarcomes** : ils se développent dans les tissus de soutien : os, muscles, etc.
- **Lymphomes** : ils naissent dans les cellules du système immunitaire, le plus souvent dans les ganglions lymphatiques.
- **Leucémies** : ce sont les cancers qui apparaissent dans la moelle osseuse et touchent de ce fait les cellules sanguines.

Le degré d'avancement du cancer est déterminé selon la classification TNM de l'union internationale contre le cancer. Celle-ci permet de déterminer le stade du cancer en fonction de plusieurs critères : la taille de la tumeur (T), l'envahissement des aires ganglionnaires environnantes (N) et la présence ou l'absence de métastases (M). Les critères généraux de classification sont regroupés dans le tableau I. Cette classification est affinée en fonction de la localisation primaire de la tumeur. Le stade de la maladie est ensuite déterminé en fonction du résultat TNM obtenu<sup>42</sup>.

*Tableau I : Classification générale TNM*

| <b>Taille de la tumeur (T)</b>     |                                                                                                                               |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T1</b>                          | Tumeur < 2 centimètres                                                                                                        |
| <b>T2</b>                          | Tumeur comprise entre 2 et 4 centimètres                                                                                      |
| <b>T3</b>                          | Tumeur > 4 centimètres                                                                                                        |
| <b>T4</b>                          | Extension aux structures adjacentes                                                                                           |
| <b>Atteintes des ganglions (N)</b> |                                                                                                                               |
| <b>N0</b>                          | Pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale                                                                               |
| <b>N1</b>                          | 1 ganglion homolatéral < 3 centimètres                                                                                        |
| <b>N2</b>                          | 1 ganglion homolatéral entre 3 et 6 centimètres<br>ou<br>Ganglions homolatéraux, controlatéraux ou bilatéraux < 6 centimètres |
| <b>N3</b>                          | Ganglion > 6 centimètres                                                                                                      |
| <b>Métastases (M)</b>              |                                                                                                                               |
| <b>M0</b>                          | Absence de métastases                                                                                                         |
| <b>M1</b>                          | Présence de métastases                                                                                                        |

Une classification histologique permet ensuite de compléter le bilan.

### 1.2.2 Les chiffres du cancer

D'après les projections de l'Institut National du Cancer (INCa) pour l'année 2011, environ 365 500 nouveaux cas de cancer ont été dépistés en France. Les hommes restent les plus touchés avec 207 000 nouveaux cas, contre 158 500 pour les femmes. L'incidence des cancers augmente au cours de la vie puisque cette même année, 211 743 nouveaux cas ont été détectés chez les plus de 65 ans ce qui représente environ 58% de l'ensemble des cancers<sup>43</sup>.

Les cancers les plus retrouvés chez l'homme sont, dans l'ordre, ceux touchant la prostate, le poumon et l'appareil digestif. Chez la femme, le cancer du sein reste le plus fréquent en incidence devant le cancer colo-rectal et le cancer pulmonaire. En terme de mortalité, ces classements restent semblables pour les deux sexes<sup>44</sup>.

Les derniers chiffres officiellement publiés sont ceux de 2005 (figure 3). La classification des cancers est la même que celle prévue pour 2011, ce qui indique une stabilité de ce classement depuis plusieurs années.

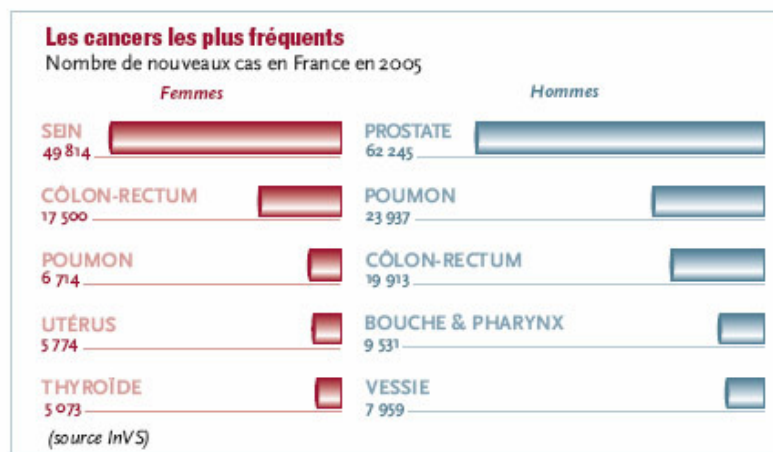


Figure 3 : Classement de l'incidence des cancers en France pour l'année 2005<sup>45</sup>

Il faut tout de même noter que même si l'incidence des cancers augmente continuellement, la mortalité diminue. En effet, ces 25 dernières années le nombre de cancers dépistés chaque année a quasiment doublé alors que le risque d'en mourir a diminué d'environ 25%. Chez la femme, la mortalité par cancer du sein diminue depuis près de 15 ans, alors que pour cette même population on retrouve une augmentation inquiétante de l'incidence et de la mortalité pour le cancer pulmonaire.

Aussi, les cancers les plus agressifs sont en recul tandis que ceux de meilleur pronostic augmentent. Deux explications peuvent être apportées, d'une part le vieillissement de la population et d'autre part le développement du dépistage et de la prévention. Ce dernier point permet une meilleure prise en charge des patients puisque les pathologies cancéreuses sont diagnostiquées de plus en plus tôt<sup>45</sup>.

### **1.2.3 Les différents traitements médicamenteux prescrits dans le cadre d'un cancer**

Différents traitements permettent de soigner les cancers : chirurgie, radiologie ou médicaments. Nous n'évoquerons ici que les traitements médicamenteux hors radiopharmaceutiques.

Plusieurs classes de médicaments sont disponibles<sup>46</sup> :

- *les chimiothérapies* qui agissent sur toutes les cellules de l'organisme avec une action plus marquée sur celles dont le renouvellement est rapide (cellules cancéreuses notamment)
- *les thérapies ciblées* : cette catégorie de médicament est en plein développement et permet de mieux cibler les cellules cancéreuses, par une action directe sur certaines protéines ou certains récepteurs.
- *l'hormonothérapie* utilisable seulement dans les cancers hormono-dépendants (prostate et sein majoritairement)

Afin de prévenir ou de diminuer les toxicités de ces produits, des médicaments adjuvants peuvent être prescrits en association.



### 1.2.3.1 Les chimiothérapies

Les chimiothérapies sont les plus anciens traitements médicamenteux des cancers. Elles peuvent être administrées par voie intraveineuse (majorité des cas) ou par voie orale.

Ces médicaments agissent sur toutes les cellules de l'organisme en empêchant leur multiplication via une action sur les différentes parties du cycle cellulaire.

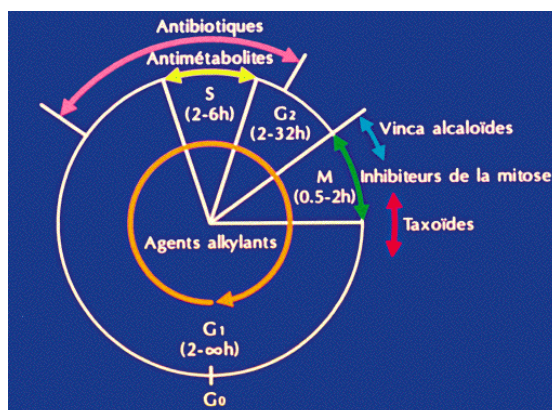


Figure 4 : Cible de l'action des chimiothérapies sur les différentes phases du cycle cellulaire<sup>47</sup>

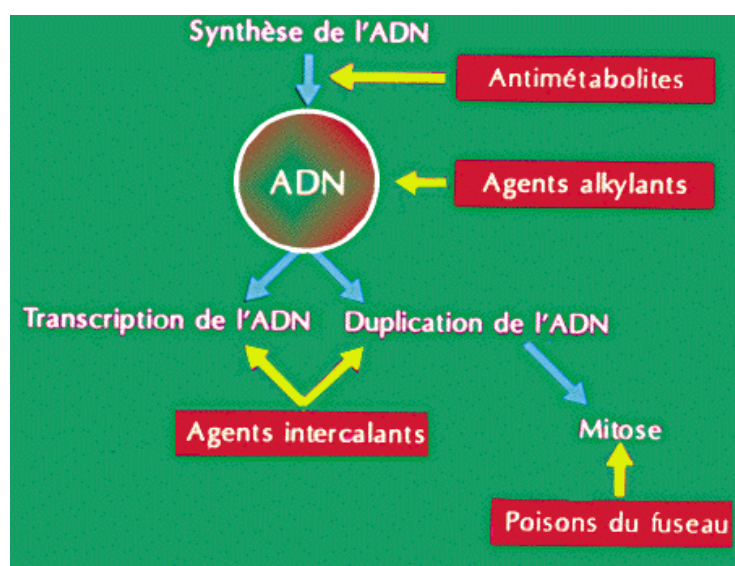


Figure 5 : Cibles de l'action des agents intercalants, agents alkylants, antimétaboliques et poisons du fuseau<sup>47</sup>

Médicaments formant des adduits covalents avec l'ADN (Alkylants) : Ces agents induisent l'ajout d'un groupement alkyle sur les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN ce qui provoque la mort cellulaire.

- *Moutarde à l'azote* : chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide, et melphalan
- *Aziridine* : thiotepa et mitomycine C
- *Nitroso-urées* : carmustine, fotémustine, lomustine
- *Dérivés du platine* : Ils n'ajoutent pas directement de groupement alkyle mais un atome de platine sur l'ADN. Ce sont donc des apparentés aux alkylants : cisplatine, carboplatine et oxaliplatine
- *Autres* : dacarbazine, témozolomide, et bendamustine

Médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN :

- *Inhibiteur de l'ADN topoisomérase I (Camptothécines)* : La topoisomérase I permet une relaxation de l'ADN super enroulé pour permettre sa transcription et coupe transitoirement un brin d'ADN pour permettre cette détorsion. Les camptothécines stabilisent les coupures de l'ADN, ce qui induit la mort cellulaire. Deux molécules appartiennent à cette classe : irinotécan et topotécan.

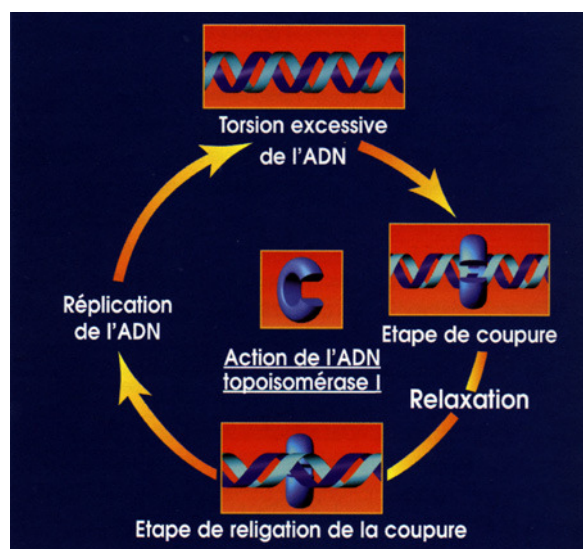


Figure 6 : Mécanisme d'action des topoisomérases I<sup>48</sup>

- *Inhibiteur de l'ADN topoisomérase II* : La topoisomérase II crée des coupures double brin. Les molécules de cette classe stabilisent le clivage, action létale pour la cellule.
  - *Anthracyclines* : daunorubicine, doxorubicine, épirubicine et idarubicine. Des formes liposomales de la doxorubicine et de la daunorubicine ont été développées pour augmenter la spécificité d'action et diminuer leur toxicité cardiaque cumulative.
  - *Epipodophyllotoxine* : étoposide
  - *Autres* : amsacrine et mitoxantrone.
  
- *Autres* : la bléomycine induit des coupures de l'ADN sans intervention des topoisomérases

*Médicaments inhibant la synthèse de l'ADN (Antimétabolites)* : Ces molécules sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des bases nucléiques. Elles vont soit se substituer à ces composants soit inhiber les enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques.

- *Antagonistes foliques* : Les composés de cette classe inhibent différentes enzymes indispensables à la synthèse de l'acide folinique.
  - *Méthotrexate* : inhibiteur de la dihydrofolate réductase.
  - *Raltitrexed* : inhibiteur de la thymidylate synthétase.
  - *Pemetrexed* : antifolate dit « multicibles », puisqu'il agit à la fois sur les enzymes de la synthèse des purines, la thymidylate synthetase et la dihydrofolate réductase.

- *Antagonistes pyrimidiques* : Les composés de cette famille ont des mécanismes d'action différents.
  - *Gemcitabine* : molécule qui inhibe l'élongation des brins d'ADN naissant via ses dérivés phosphates.
  - *Décitabine* : analogue de la cytidine qui s'incorpore dans l'ADN et inhibe l'ADN méthyltransférase, ce qui bloque la cellule en phase S.
  - *5-fluorouracile et sa prodrogue la capécitabine* : composés qui interagissent avec la pyrimidine naturelle et les enzymes de la métabolisation.

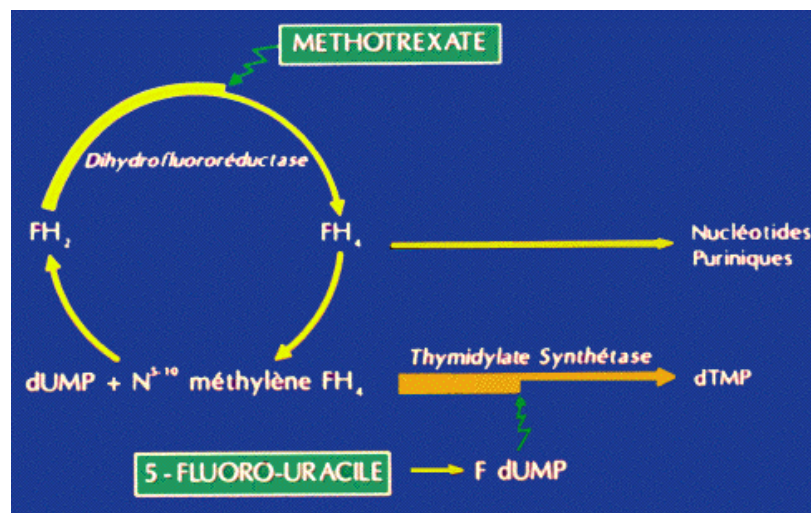


Figure 7 : Cibles de l'action du méthotrexate et du 5-fluorouracile<sup>47</sup>

- *Antagonistes puriques* : Les différentes molécules qui composent cette classe ont toutes une structure et un mécanisme d'action propre.
  - *Mercaptopurine et thioguanine* : ces analogues des bases puriques sont caractérisés par la présence d'atome de soufre à la place de l'atome d'oxygène.
  - *Cladribine* : cette prodrogue transformée dans les cellules s'intègre dans l'ADN pour en inhiber la synthèse.
  - *Pentostatine* : inhibiteur irréversible de l'adénosine déaminase.
  - *Fludarabine* : prodrogue dont le métabolite actif inhibe plusieurs enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN
  - *Clofarabine* : analogue nucléosique de l'adénosine
  - *Nélarabine* : inhibiteur de la purine nucléoside phosphorylase.
- *Autres* : L'hydroxyurée est un inhibiteur de PARP-1

Médicaments interagissant avec la tubuline (poison du fuseau mitotique) : Les microtubules possèdent de nombreuses fonctions dans les cellules (cancéreuses ou non) et notamment au cours de la mitose où leur rôle dans la séparation des chromosomes est primordial. Les médicaments dits « poison du fuseau » agissent à différents niveaux des microtubules et modifient l'équilibre polymérisation/dépolymérisation de ces derniers.

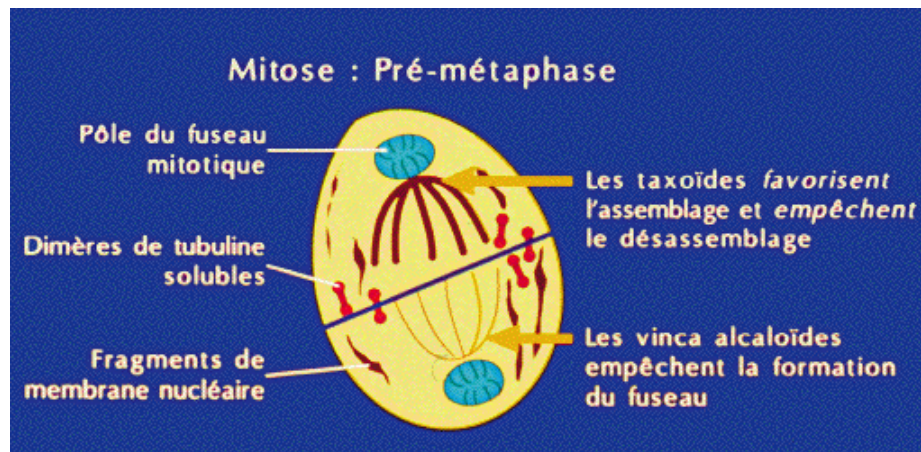


Figure 8 : Cibles de l'action des agents du fuseau<sup>47</sup>

- *Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline (vinca-alcaloïdes)* : Ces composés naturels (vinblastine, vincristine) et hémisynthétiques (vindésine, vinorelbine) arrêtent la division cellulaire en métaphase.
- *Inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline (taxanes)* : Ces molécules bloquent le désassemblage des microtubules, ces derniers s'accumulent dans les cellules et forment des « paquets ». Trois médicaments appartiennent à cette classe : paclitaxel, docétaxel et cabazitaxel.

Autres anticancéreux à visée antiproliférative : D'autres molécules agissant sur d'autres parties du cycle cellulaire existent :

- *L-Asparaginase* qui induit une inhibition de la synthèse protéique par désamination de la L-asparagine.



### 1.2.3.2 Les thérapies ciblées

Avec les avancées de la recherche fondamentale, les mécanismes de développement des cellules cancéreuses sont mieux appréhendés et les protéines impliquées dans ce développement mieux connues. De ce fait, l'industrie pharmaceutique développe de plus en plus de thérapies ciblées qui agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses par l'intermédiaire de récepteurs ou de protéines spécifiques.

*Inhibiteurs de la tyrosine-kinase* : Les tyrosine-kinases transfèrent un phosphate de l'ATP sur une tyrosine, ce qui inhibe la prolifération cellulaire et mène à l'apoptose.

- *Inhibiteur de la tyrosine-kinase ABL* : Les médicaments de cette classe sont dirigés plus spécifiquement contre la protéine hybride BCR-ABL présente dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques Ph<sup>+</sup>. L'imatinib fut développé en premier puis le dasatinib et le nilotinib ont été mis au point pour lutter contre les résistances à l'imatinib. L'imatinib est également actif contre d'autres tyrosine-kinases : cKIT ou PDGF.

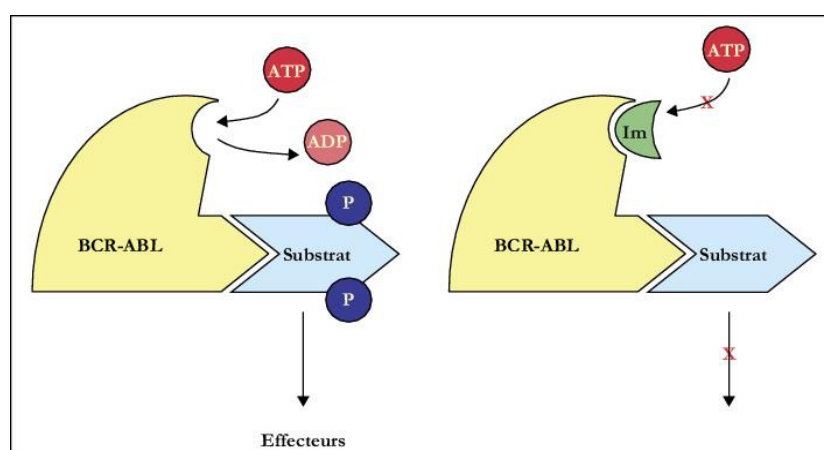


Figure 9 : Mécanisme d'action de l'Imatinib<sup>49</sup>

- *Inhibiteur des récepteurs de la famille de l'Epidermal Growth Factor (EGF)* : Certains composés de cette classe sont des inhibiteurs sélectifs : géfitinib et erlotinib ; d'autres sont des inhibiteurs mixtes des 2 récepteurs HER1 (*Human Epidermal growth factor Receptor*) : lapatinib.
- *Inhibiteur des récepteurs de la famille du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* : Ces composés sont généralement des inhibiteurs multiples capables de reconnaître d'autres tyrosine-kinases : sorafénib, sunitinib et axitinib notamment.

- *Inhibiteur des récepteurs ALK* : Dans cette classe la seule molécule commercialisée est le crizotinib. Elle inhibe de manière sélective les récepteurs ALK et ses variants oncogénétiques ainsi que les récepteurs du facteur de croissance des hépatocytes.

Anticorps monoclonaux : Ces molécules peuvent être d'origine murine, humaine ou être chimérique : murin/humain. Elles possèdent toutes une structure et une cible propre.

- *Cétuximab (Erbix<sup>®</sup>)* : anticorps monoclonal chimérique de type IgG dirigé contre le récepteur EGF impliqué dans la croissance tumorale et l'invasion métastatique.
- *Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>)* : anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre HER2.

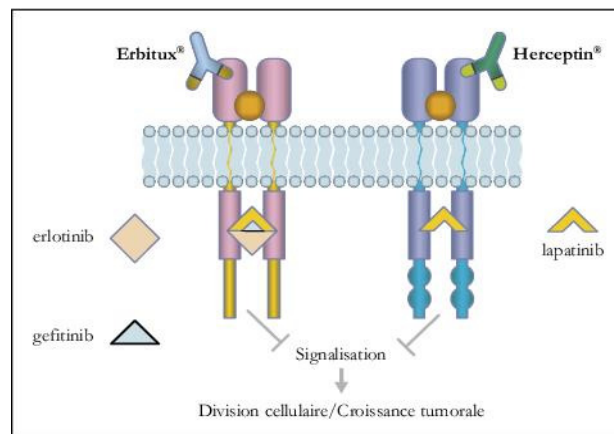


Figure 10 : Mécanisme d'action des molécules interférant avec les récepteurs HER<sup>50</sup>

- *Rituximab* : anticorps monoclonal murin dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B.
- *Alemtuzumab* : anticorps humanisé dirigé contre l'antigène CD52 de la surface des lymphocytes.
- *Bévacizumab* : anticorps murin dirigé contre le VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse.
- *Gemtuzumab-ozogamicin* : complexe comprenant un anticorps et un antigène anti-CD33 humanisé, utilisé dans les leucémies myéloïde CD33+.

- *Ipilimumab* : anti-antigène CTLA-4 qui potentialise l'activation des cellules T. Ces cellules prolifèrent et infiltrent les tumeurs, ce qui mène à la mort des cellules tumorales.

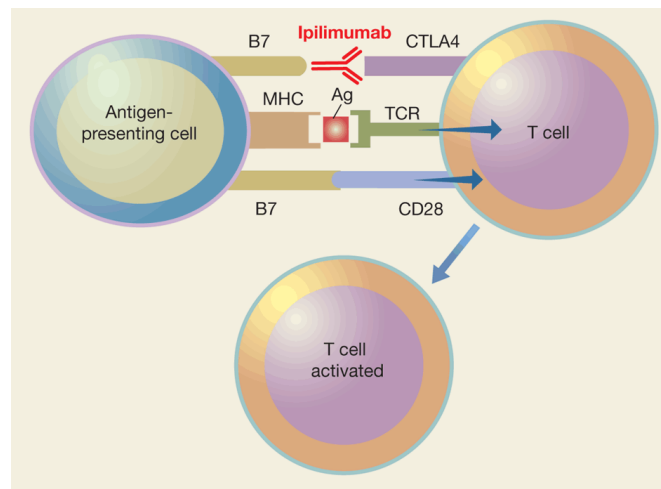


Figure 11 : Mécanisme d'action de l'*Ipilimumab*<sup>51</sup>

- *Panitumumab* : anticorps monoclonal recombinant totalement humain dirigé contre le récepteur de l'EGF exprimé en grand nombre dans les cellules tumorales.

Inducteurs de la différenciation : Les 2 molécules de cette classe (trétinoïde et bexarotène) rétablissent un état de différenciation normal bloqué dans les cellules cancéreuses.

Inhibiteurs du protéasome : Le bortézomib est le seul représentant de cette famille. Il inhibe l'activité protéolytique du protéasome et régule ainsi le cycle cellulaire.

Inhibiteurs de m-TOR : Le temsirolimus seule molécule de cette classe agit en inhibant m-TOR, protéine de signalisation des messages de prolifération.

Immunomodulateur : Les substances de cette classe modifient l'activité immunologique du patient ce qui permet une diminution du nombre de cellules cancéreuses : thalidomide et lénalidomide.



### 1.2.3.3 L'hormonothérapie

Cette catégorie de médicament ne peut être utilisée que dans les cancers hormonodépendants. Leur utilisation est donc restreinte aux cancers de la prostate chez l'homme, aux cancers des ovaires, de l'utérus ou du vagin chez la femme ainsi qu'aux cancers du sein.

**Antiestrogènes** : Ces molécules agissent par inhibition compétitive de la liaison des estrogènes à leurs récepteurs : tamoxifène, toremifène et fulvestrant.

**Inhibiteurs de l'aromatase** : Ces médicaments inhibent la synthèse des estrogènes par inhibition de l'aromatase : anastrozole, aminoglutéthimide, létrozole et exemestane.

**Estrogènes** : Le diéthylstilbestrol est indiqué dans le cancer de la prostate chez l'homme.

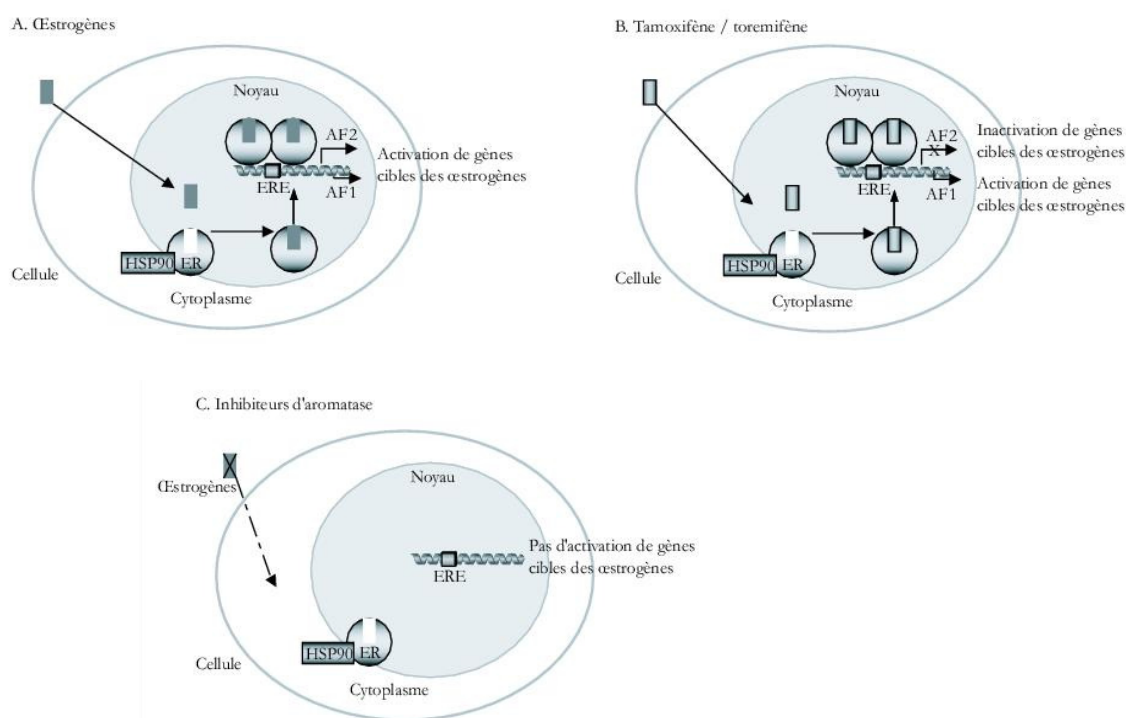


Figure 12 : Mécanisme d'action des estrogènes, anti-estrogènes et anti-aromatases<sup>52</sup>

**Progestatifs** : Ces composés sont utilisés dans le cancer du sein ou de l'endomètre pour leur effet antiestrogénique : mégestrol, médroxyprogestérone.

**Anti-androgènes** : Ces molécules inhibent la production de testostérone : cyprotérone, flutamide, nilutamide et bicalutamide.

#### 1.2.3.4 Les médicaments adjuvants aux TMAC

Ces médicaments sont prescrits aux patients en même temps que leur cure de TMAC et permettent de minimiser les effets indésirables des molécules anti-cancer.

Deux classes se distinguent : les médicaments chimioprotecteurs et les traitements adjuvants proprement dit.

Cytoprotecteur : Le mesna est un antidote de l'acroléïne, substance irritante de la muqueuse vésicale qui se forme après administration de cyclophosphamide notamment.

Cardioprotecteur : Une seule spécialité est commercialisée dans cette classe, le dexrazoxane. Il est administré au patient pour prévenir de la toxicité cardiaque cumulative de la doxorubicine ou de l'épirubicine.

Les anti-émétiques : Les TMAC induisent très régulièrement des nausées et vomissements. Le recours aux anti-émétiques est donc très fréquent en tant qu'adjuvant à une cure de TMAC. Les différents anti-émétiques ont des modes d'action et des effets cliniques plus ou moins importants. Le choix de l'anti-émétique administré dépendra donc des molécules anti-cancer administrées au patient. Pour les molécules dont le pouvoir émétisant est très important une trithérapie anti-émétisante doit être mise en place dès le premier cycle de traitement.

- *Phénothiazine* : le métopimazine a une activité anti-dopaminergique élective du fait d'un passage faible de la barrière hémato-encéphalique.
- *Benzamide* : ces molécules sont des neuroleptiques ayant des propriétés anti-émétiques par blocage des sites dopaminergiques : métoclopramide, ou cholinergiques : alizapride.
- *Antidopaminergique* : le dompéridone est un antagoniste de la dopamine qui passe difficilement la barrière hémato-encéphalique, provoquant ainsi très rarement des effets secondaires extra-pyramidaux.
- *Antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine* : les molécules de la famille des sétrons dont l'ondansétron inhibent spécifiquement les récepteurs impliqués dans les réflexes émétiques.
- *Antagoniste des récepteurs de la substance P* : l'aprépitant inhibe de manière hautement sélective la substance P, médiateur puissant des nausées et vomissements.

*Facteurs de croissance leucocytaire* : Ils permettent de prévenir les leuconéutropénies et ainsi de diminuer les risques de neutropénies fébriles. Leur administration n'est pas systématique, elle ne concerne qu'un nombre restreint de patients. Trois molécules sont commercialisées : filgrastim, lénograstim et pegfilgrastim.

*Immunostimulant* : Le plérixafort est la seule molécule de cette classe thérapeutique. Il est indiqué en association à un facteur de croissance leucocytaire pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine en vue de leur collecte pour la réalisation ultérieure d'une autogreffe.

*Les antianémiques* : Ces molécules permettent de prendre en charge l'anémie et d'en diminuer les conséquences cliniques : fatigue, essoufflement, pâleur. Les facteurs de croissance hématopoïétique stimulent spécifiquement l'érythropoïèse : époïétine alpha, époïétine bêta, darbépoïétine.

*Hypocalcémiants (bisphosphonates)* : Ce sont des analogues des pyrophosphates qui s'intègrent au tissu osseux et inhibent la résorption osseuse : pamidronate de sodium, acide zolédronique, acide ibandronique, clodronate disodique. Ces molécules ne sont pas administrées en systématique mais seulement chez les patients atteints d'hypercalcémie maligne.

### 1.2.4 Les principes des traitements médicamenteux anti-cancer

Dans la grande majorité des cas, la prescription d'une seule molécule anti-cancer ne permet pas l'obtention d'une guérison, ni même d'une rémission de la pathologie cancéreuse.

La polychimiothérapie correspond à l'association de plusieurs molécules au sein d'un protocole de TMAC. Cette pratique est devenue le standard des traitements anti-cancer. Ces associations ont plusieurs objectifs : optimiser l'efficacité du traitement et éviter les résistances des cellules cancéreuses aux traitements et donc les échecs<sup>46</sup>.

Optimiser l'efficacité du traitement : celle-ci est obtenue par :

- *Effets additifs* :
  - séquentiel : inhibition de 2 étapes d'une même voie de signalisation
  - simultané : inhibition de 2 voies métaboliques convergentes
  - complémentaires : additions des effets des molécules sur 2 cibles différentes
- *Effets synergiques*
- *Synchronisation des cellules tumorales* : une première substance bloque les cellules dans une même phase du cycle cellulaire, pour que la deuxième, phase dépendante, puisse détruire un nombre beaucoup plus important de cellules que si elle avait été administrée seule.

Eviter les résistances : ces dernières, le plus souvent acquises par les cellules cancéreuses au cours du traitement, représentent la principale cause d'échec. La polychimiothérapie doit donc inclure des molécules ne partageant pas de mécanismes communs de résistance.

L'augmentation d'efficacité obtenue par une polychimiothérapie n'est acceptable que si les effets secondaires ne sont pas majorés de manière trop importante. Le choix des molécules à associer doit donc prendre en compte le paramètre de la toxicité intrinsèque de chaque substance. Les règles suivantes doivent donc être suivies :

- Ne pas associer 2 molécules toxiques pour le même organe.
- Associer des molécules qui n'entrent pas en compétition au niveau de leur élimination.

Les patients démarrant un protocole de TMAC se retrouvent avec plusieurs molécules ajoutées à leur traitement quotidien.

## 1.3 Les interactions médicamenteuses

### 1.3.1 Différentes interactions médicamenteuses

Une IM correspond à la potentialisation ou à l'opposition d'effets d'au moins deux médicaments administrés de manière concomitante. Ces interactions peuvent avoir des répercussions très importantes sur le patient ou n'induire aucun problème cliniquement significatif. Elles sont classées en trois grands groupes :

- Pharmacodynamiques
- Pharmacocinétiques

#### 1.3.1.1 Pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques des médicaments sont relativement prévisibles. Elles concernent des médicaments ayant des propriétés ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique.

Actions synergiques : les deux molécules se fixent sur deux récepteurs différents et induisent des actions qui se potentialisent. Ce phénomène peut être recherché dans certains cas pour augmenter une action médicamenteuse sans augmenter les posologies et les toxicités potentielles.

Actions antagonistes : cet antagonisme concerne en général deux substrats qui se fixent sur un même récepteur. Dans ce cas la molécule la plus affine se fixera et empêchera l'action de la seconde. Ce mécanisme peut mener à des IM non désirées ou volontaires dans les cas d'intoxications médicamenteuses ou lorsqu'un ligand endogène est inhibé.

#### 1.3.1.2 Pharmacocinétiques

Des interactions peuvent se produire entre deux médicaments si l'un modifie les paramètres pharmacocinétiques de l'autre et entraîne une modification de la concentration du premier médicament dont les paramètres sont perturbés. Ces modifications peuvent concerner toutes les étapes : absorption, distribution, transport, métabolisme ou élimination.

Les paramètres pharmacocinétiques étant différents d'un patient à l'autre, certains sont, de ce fait, plus sensibles que d'autres à ces IM en fonction de leur situation de départ. Il est donc difficile de généraliser ces effets à l'ensemble de la population.

Ces interactions peuvent nécessiter des adaptations de doses ou l'utilisation d'une alternative thérapeutique.

Absorption : elle peut être modifiée en fonction des aliments ou des autres médicaments pris de manière concomitante. Ces perturbations entraînent une modification de la biodisponibilité de l'un des principes actifs. L'absorption peut être augmentée par diminution de la motricité gastrique ou par modification du pH de l'estomac. Elle est diminuée par accélération du transit de l'estomac, modification du pH gastrique ou interaction menant à la formation de complexes insolubles. Une modification des muqueuses ou de la flore digestive peut perturber l'absorption des médicaments.

Distribution : les médicaments circulent sous deux formes dans le sang : liés aux protéines plasmatiques, forme inactive, ou libres (dissous dans le plasma), forme active. Des mécanismes de compétition peuvent déplacer l'équilibre entre ces deux formes, induisant une augmentation de la forme libre et active. Ces interactions sont le plus souvent atténuées par des volumes de distribution important.

Transport cellulaire : la glycoprotéine P est une pompe membranaire qui expulse certains médicaments vers l'extérieur de la cellule. Cette protéine peut être inhibé ou induite par différentes molécules. Une modification de cette protéine peut augmenter ou diminuer la concentration plasmatique de ses substrats (dont plusieurs TMAC).

Métabolisme : de nombreux médicaments sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450 et principalement le 3A4 responsable de nombreuses IM. Différents types d'interactions peuvent avoir lieu au niveau de ces enzymes :

- *Interactions par compétition* : les molécules administrées sont en compétition sur le même substrat. Celle qui possède la plus grande affinité pour l'enzyme sera métabolisée en priorité.
- *Interactions par induction* : l'enzyme est stimulée par une molécule et son action sera augmentée envers toutes les autres molécules qu'elles soient endogènes ou exogènes.
- *Interactions par inhibition* : l'activité du cytochrome est bloquée de manière réversible ou non par un produit. Il ne métabolisera donc plus ses autres substrats pendant une période définie.

Élimination : L'élimination des médicaments peut faire intervenir soit le système urinaire, soit le système digestif, soit les deux. Ce paramètre peut être soit augmenté soit diminué. Au niveau rénal les modifications d'élimination peuvent être induites par une modification du pH urinaire, une compétition pour le transport actif, une sécrétion tubulaire, etc.

### 1.3.2 Conséquences biologiques des interactions médicamenteuses

Augmentation de l'activité des médicaments : Cette augmentation peut être recherchée pour augmenter l'effet thérapeutique sans augmenter la dose. Dans d'autres cas, cette augmentation d'activité est corrélée à une augmentation des effets indésirables. L'activité d'un médicament peut être augmentée dans les cas suivants :

- Action synergique avec une autre molécule
- Augmentation de son absorption gastrique ou intestinale
- Augmentation de la fraction plasmatique libre : un autre médicament est fixé sur les mêmes protéines plasmatiques
- Augmentation du métabolisme dans les cas d'administration de prodrogue
- Diminution du métabolisme
- Diminution de son élimination

Diminution de l'effet du médicament : en général cette diminution n'est pas recherchée et induit une diminution de l'efficacité de ce dernier. L'activité d'un médicament peut être diminuée dans les cas suivants :

- Action antagoniste avec une autre molécule : compétition au niveau du même récepteur ou antagonisme d'action
- Diminution de sa résorption gastrique ou intestinale
- Diminution du métabolisme dans le cas d'administration de prodrogue
- Augmentation du métabolisme
- Augmentation de son élimination

Cumul des effets indésirables : ceci se produit lorsque deux médicaments ont le même profil d'effets indésirables.

### 1.3.3 Différents niveaux d'interactions médicamenteuses

Quatre niveaux de contrainte d'IM sont définis :

- *Contre-indication* : l'association des 2 molécules ne doit absolument pas être faite.
- *Association déconseillée* : l'association doit être évitée autant que possible sauf dans les cas où la balance bénéfice/risque du patient le permet. Cette association nécessite une surveillance étroite du patient.
- *Précaution d'emploi* : l'association est possible si les recommandations d'utilisation sont respectées afin d'éviter la survenue d'interactions.
- *A prendre en compte* : le risque d'interaction existe mais concerne le plus souvent une addition des effets indésirables.

### 1.3.4 Conséquences pour les patients et la société

Toute IM même mineure peut induire une hausse des dépenses de santé par une augmentation des consultations médicales, des examens sanguins de surveillance voire à une prescription de médicaments supplémentaires visant à diminuer les effets indésirables nouvellement apparus<sup>36,53-58</sup>. Pourtant ces IM pourrait être évitées. Mais il est utopique de penser qu'un médecin, seul, peut connaître et détecter l'ensemble des IM qui existe (plusieurs centaines)<sup>54</sup> et ce, principalement dans un contexte de cancer où, plusieurs nouveaux principes actifs sont mis sur le marché chaque année.

Plusieurs études indiquent que 25 à 80% des patients, selon la cohorte, seraient sujets à une IM au sein de leur traitement<sup>59-64</sup>. Les IM sont la cause de 20 à 30% des effets secondaires répertoriés et ont une signification clinique chez plus de 80% des patients de gériatrie<sup>53,59,60</sup>. D'après *Becker et al.*, une IM serait à l'origine de 0,054% des visites aux urgences, de 0,57% des hospitalisations et de 0,12% des ré-hospitalisations dans la population générale<sup>65</sup>. Enfin, une étude canadienne indique qu'une IM aurait favorisé l'hospitalisation de 18,7% des patients de leur cohorte<sup>11</sup>.



### **1.3.5 Interactions médicamenteuses et TMAC chez le patient âgé**

Les patients âgés sont fragilisés par les différentes modifications physiologiques induites par le vieillissement. Les molécules utilisées dans la lutte contre le cancer sont toxiques, ont un profil pharmacologique complexe et une marge thérapeutique étroite. Dans ce contexte, une IM même mineure, impliquant un TMAC, chez les personnes de plus 65 ans, peut avoir des conséquences importantes, par la modification de l'efficacité de la molécule ou l'augmentation de son profil de toxicité<sup>56-68</sup>.

Dans une étude canadienne, des IM ont été détectées chez 62% des patients entre leur traitement personnel au long cours et le protocole de TMAC programmé par le médecin avant même le début de ce dernier<sup>21</sup>.

Une étude américaine, incluant 11 600 patients ayant une prescription d'inhibiteur de kinase oral, indique qu'une grande partie de d'entre eux prennent, de manière concomitante, d'autres médicaments susceptibles de diminuer l'activité du TMAC ou d'en augmenter sa toxicité. Ainsi, 43% des patients traités par imatinib prenaient un autre traitement pouvant en diminuer l'activité et 68% une molécule susceptible d'en augmenter la toxicité<sup>69</sup>.

**2. Etude prospective: Intérêt d'une consultation pharmaceutique dans la prise en charge des interactions médicamenteuses.**

## 2.1 Description de l'étude

### 2.1.1 Objectif

De nombreux auteurs ont récemment mené des études portant sur les IM présentes dans les traitements de différents groupes de patients, mais très peu se sont intéressés à une population onco-gériatrique.

*L'objectif principal* de notre étude est **d'évaluer la fréquence des IM en onco-gériatrie**. La fréquence des interactions sera mesurée par :

- Le taux de patient ayant au moins 1 IM dans leur traitement personnel.
- Le taux de patient ayant au moins 1 IM entre leur traitement personnel et leur chimiothérapie.

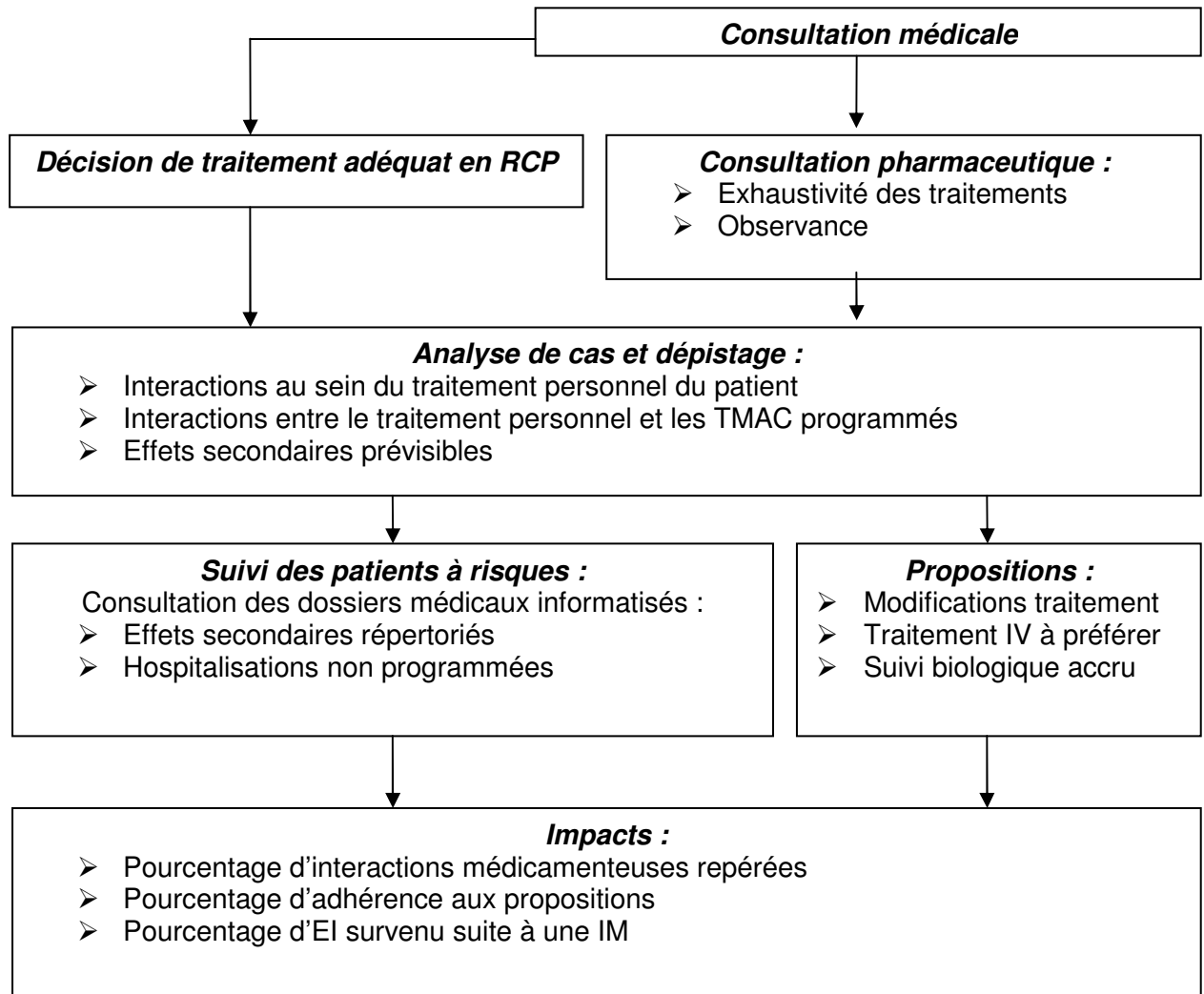
*Les objectifs secondaires* sont :

- L'évaluation du taux d'interactions dans le traitement personnel en fonction de l'âge, des pathologies associées (type et nombre), de la prise d'alcool ou de tabac, du nombre de médicaments au sein du traitement personnel.
- L'évaluation du taux d'interactions entre le traitement personnel et le TMAC en fonction de l'âge, de la pathologie cancéreuse, des pathologies associées (type et nombre), du nombre de médicaments total : traitement personnel + TMAC.
- Le pourcentage de chaque niveau de contrainte d'interactions repéré dans le traitement personnel et entre le traitement personnel et le TMAC.
- L'évaluation de l'observance des patients à leur traitement personnel : ce paramètre est mesuré par le pourcentage de très bonne observance, de bonne observance (minimes problèmes d'observance) et de mauvaise observance. Les relations entre le niveau d'observance et le nombre de molécules du traitement personnel ou l'âge du patient ont également été recherchées.
- L'évaluation du taux de patients prenant des médicaments de médecine alternative.
- L'évaluation du taux d'interventions pharmaceutiques faites et de celles réellement suivies. Pour cela, le pourcentage d'interventions pharmaceutiques a été relevé ainsi que la nature de ces dernières. De même, nous avons répertorié le pourcentage d'action médicale réalisé, la nature de ces dernières et leur lien avec la consultation pharmaceutique.
- Le pourcentage de toxicité lié à une interaction médicamenteuse réellement survenu.

## 2.1.2 Méthodologie

### 2.1.2.1 Schéma de l'étude

Figure 13 : Organigramme



### 2.1.2.2 Description du déroulement de l'étude

Pour cette étude, une consultation pharmaceutique a été mise en place pour les patients de plus de 65 ans, avant la mise en place de leur TMAC.

Cette consultation se déroulait après la consultation médicale. Elle permettait de connaître de manière exhaustive le traitement personnel du patient et son observance. En vue de cette consultation, une note informative était remise au patient (annexe 1). Celle-ci expliquait le but de sa rencontre avec le pharmacien et détaillait les éléments à apporter : ensemble de ses ordonnances ainsi que ses boîtes de médicaments, que ces dernières fassent l'objet d'une prescription médicale ou pas, y compris les traitements de médecines alternatives : aromathérapie, homéothérapie, naturothérapie, oligothérapie, phytothérapie, etc.

Après la rencontre entre le pharmacien et le patient, une première analyse des interactions entre les différentes molécules prises quotidiennement était réalisée.

Le compte rendu de la consultation (annexe 2) et de cette analyse était enregistré dans le dossier informatisé du patient. Il contenait l'ensemble de son traitement personnel, les éventuelles IM repérées, ainsi qu'une information concernant le profil d'observance afin que l'oncologue puisse choisir le TMAC le plus adapté au patient (exemple : en cas de mauvaise observance le choix s'orientera préférentiellement vers un TMAC IV).

Le pharmacien prenait ensuite connaissance du TMAC proposé, soit pendant la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), soit à partir du suivi du dossier médical informatisé.

Il analysait les IM potentielles entre les médicaments pris au long cours et les TMAC ou leurs adjuvants.

Cette analyse était réalisée grâce à la base de données Thériaque® en ligne, version actualisée régulièrement.

Cette base de données a été choisie prioritairement pour plusieurs raisons :

- Base de données française adaptée aux prescriptions qui ont été étudiées.
- Base de données informatisée permettant une analyse automatisée.
- Base de données prenant en compte le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM® ainsi que des publications.
- Base de données officielle validée par la HAS et très largement utilisées par les professionnels de santé français.
- Actualisation régulière.

L'oncologue était averti des potentielles interactions répertoriées et prenait les dispositions appropriées pour limiter les risques encourus par le patient : modification des traitements, adaptation des posologies, prévention des effets secondaires, etc.

Une évaluation des actions médicales et de la survenue d'une toxicité a été réalisée à partir du dossier patient informatisé.

### **2.1.2.3 Critères d'inclusion et de non inclusion**

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Patients chez lesquels un cancer a été diagnostiqué, quel que soit la localisation.
- Patients pour lesquels un TMAC est envisagé.
- Patients de 65 ans ou plus à l'instauration du TMAC, quel que soit le sexe.

Les critères de non inclusion de l'étude étaient le suivant :

- Patients non éligibles à un TMAC.
- Patients ayant débuté un TMAC.
- Patients de moins de 65 ans à l'instauration du TMAC.

### **2.1.2.4 Période de réalisation**

Les données ont été relevées de façon prospective sur une période de 4 mois du 10 avril 2012 au 10 août 2012.

### **2.1.2.5 Modalités de recueil des données**

Le recueil des données a été réalisé à partir des sources suivantes :

- le questionnaire patient rempli durant la consultation pharmaceutique (annexe 3)
- les ordonnances de ville des patients
- les boîtes de médicaments et de médecine alternative prescrits ou non par ordonnance, apportés par les patients
- les dossiers médicaux informatisés des patients du CAL (consultés sur Clinicom<sup>®</sup>)
- les logiciels de prescriptions informatisées : Pharma<sup>®</sup> et Chimio<sup>®</sup> permettant de suivre les prescriptions de TMAC et d'autres médicaments
- la présence en RCP

L'ensemble des données recueillies ont été enregistrées dans une base de données en ligne spécialement créée pour notre étude par Yann CHATEAU et Bénédicte GAVOILLE, administrateurs de bases de données.

### **2.1.2.6 Données recueillies**

#### Données relatives au patient :

- Sexe
- Date de naissance
- Date de la consultation pharmaceutique dans la période de l'étude
- Pathologie cancéreuse
- Pathologies associées

#### Données relatives aux traitements du patient :

- Traitement quotidien du patient recueilli de manière exhaustive à partir :
  - Questionnaire créé dans le cadre de cette étude (annexe 3).
  - Ordonnances de ville apportées par le patient.
  - Boîtes de médicaments consommées au quotidien apportées par le patient.
- Observance du patient :
  - Subjective : questionnaire de Girerd (TEO) (annexe 3).
  - Objective : comptage des médicaments consommés depuis la dernière prescription.
- Protocole de TMAC prévu : molécules anti-cancer et adjuvantes.

#### Analyse des interactions médicamenteuses : à partir de la base de données Thériaque® en ligne.

- Détection et classification de toutes les interactions à l'intérieur du traitement personnel du patient.
- Détection et classification de toutes les interactions entre le traitement personnel du patient et son protocole de TMAC.
- Enregistrement dans la base de données des médicaments impliqués dans les interactions, et de la survenue ou non de ces IM.

### **2.1.3 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées par Emmanuel CHAMOREY pharmacien biostatisticien, et Marc ETTAICHE statisticien, de l'unité d'épidémiologie et de biostatistique du CAL ; Nice.

Les données qualitatives (pathologie cancéreuse, prise d'alcool, de tabac, de médicaments alternatifs, etc.) sont présentées sous formes de fréquence absolue, relative et intervalle de confiance à 95%. Ces données sont comparées à l'aide du test du Chi2 ou du test de Fisher en cas de non respect des conditions d'application du Chi2. Des analyses multivariées ont été effectuées en utilisant un modèle de régression logistique et calcul des Odds ratio correspondant aux variables étudiés.

Les données quantitatives (âge, nombre de médicaments pris, etc.) sont présentées sous formes d'histogramme, médiane, extrême, moyenne et écart type. La normalité de ces paramètres est évaluée à l'aide des histogrammes de fréquence et de test de Shapiro. Nous avons utilisé des transformations mathématiques simples afin de normaliser les données non normales. Les données quantitatives ont été comparées à l'aide du test T de Student ou test de Mann-Withney en cas de non respect des conditions d'application du test de Student. Des analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de régressions linéaires.

Les données ont été centralisées au Centre Antoine Lacassagne. La saisie des données et la gestion des données ont été effectuées sur le logiciel Capture-system® (Clinsight®). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées au risque alpha = 5% à l'aide du logiciel R.2.14.0 sous Windows®.



## 2.2 Résultats

### 2.2.1 Analyse de la population

#### 2.2.1.1 Caractéristiques épidémiologiques de la population

Les caractéristiques épidémiologiques des patients vus en consultation pharmaceutique sont présentées dans les tableaux II et III

*Tableau II : Age moyen des patients*

| Variable | Moyenne | Min - Max | EcartType |
|----------|---------|-----------|-----------|
| Age      | 73      | 65 - 89   | 5.7       |

*Tableau III : Caractéristiques des patients*

| Variable                                      | Modalité | Nombre | Fréquence |
|-----------------------------------------------|----------|--------|-----------|
| Sexe                                          | F        | 51     | 54.26%    |
|                                               | M        | 43     | 45.74%    |
| Consommation d'alcool ( $\geq 2$ verres/jour) | Non      | 76     | 80.85%    |
|                                               | Oui      | 18     | 19.15%    |
| Consommation tabagique                        | Non      | 88     | 93.62%    |
|                                               | Oui      | 6      | 6.38%     |

Notre étude a inclus 94 patients d'âge moyen 73 ans (min 65 - max 89).

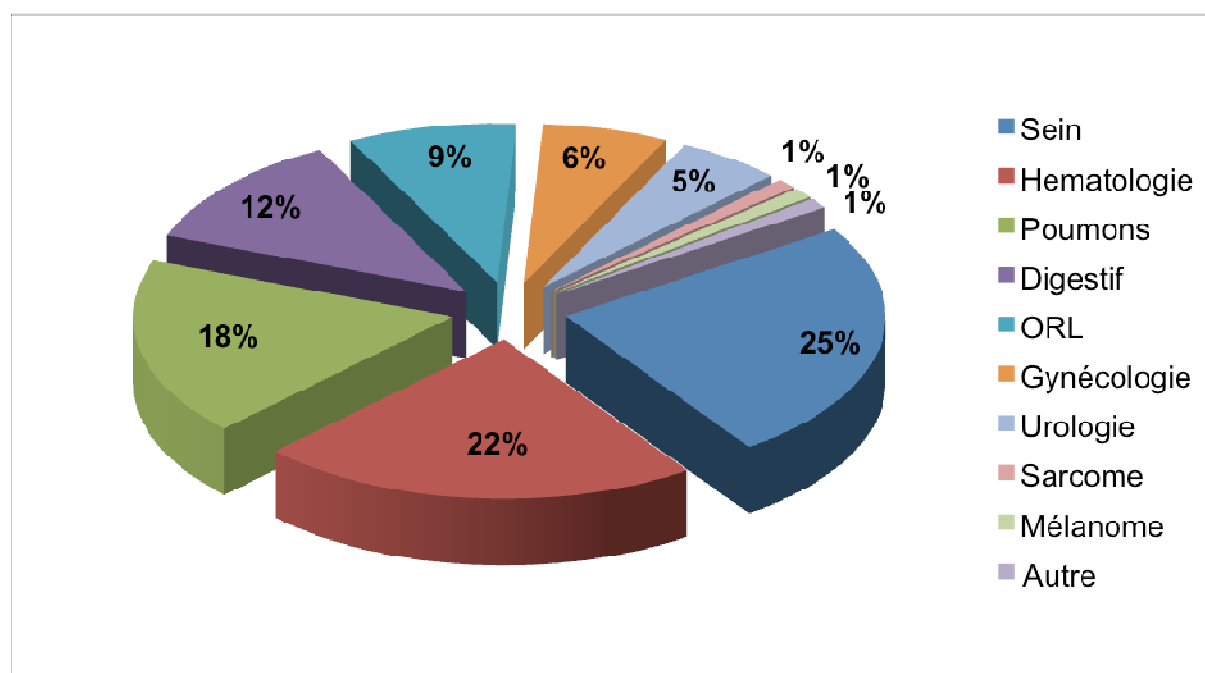
La proportion d'hommes et de femmes est quasiment similaire : 51 femmes (54,3%) et 43 hommes (45,7%).

Dans notre population, la majorité des patients consommait moins de 2 verres d'alcool par jour (80,8%) et ne fumait pas (93,6%) au moment de la consultation. Les antécédents alcoolo-tabagiques n'ont pas été pris en compte, puisque nous ne cherchions que les interactions susceptibles de se produire à l'instant « t » ou après la mise en place du TMAC.

Tableau IV : Répartition des patients selon leur pathologie cancéreuse

| Variable              | Modalité    | Nombre | Fréquence |
|-----------------------|-------------|--------|-----------|
| Pathologie cancéreuse | Sein        | 23     | 24.47%    |
|                       | Hématologie | 21     | 22.34%    |
|                       | Poumons     | 17     | 18.09%    |
|                       | Digestif    | 11     | 11.70%    |
|                       | ORL         | 8      | 8.51%     |
|                       | Gynécologie | 6      | 6.38%     |
|                       | Urologie    | 5      | 5.32%     |
|                       | Sarcome     | 1      | 1.06%     |
|                       | Mélanome    | 1      | 1.06%     |
|                       | Autres      | 1      | 1.06%     |
| Cancers métastatiques | Non         | 42     | 57.53%    |
|                       | Oui         | 31     | 42.47%    |

Figure 14 : Répartition des patients selon leur pathologie cancéreuse



Les 3 cancers les plus représentés dans notre population sont les cancers du sein (24,5%), les cancers touchant les différentes lignées sanguines (22,3%) et les ceux du poumons (18,1%).

Tableau V : Répartition des patients selon la présence ou pas de pathologies associées

| Nb de pathologies associées | Nb de patients | Fréquence |
|-----------------------------|----------------|-----------|
| 0                           | 21             | 22.34%    |
| 1 ou plus                   | 73             | 77.66%    |

La majorité des patients (77,7%) avait au moins une pathologie en plus de leur cancer.

Tableau VI : Répartition des pathologies associées des patients de l'étude

| Type de pathologies | Nb de pathologies | Nb de patients | Fréquence |
|---------------------|-------------------|----------------|-----------|
| Cardiovasculaires   | 0                 | 45             | 47.87%    |
|                     | 1 ou plus         | 49             | 52.13%    |
| Rénales             | 0                 | 91             | 96.81%    |
|                     | 1 ou plus         | 3              | 3.19%     |
| Neurologiques       | 0                 | 84             | 89.36%    |
|                     | 1 ou plus         | 8              | 10.64%    |
| Endocriniennes      | 0                 | 68             | 72.34%    |
|                     | 1 ou plus         | 26             | 37.66%    |
| Thyroidiennes       | 0                 | 78             | 82.98%    |
|                     | 1 ou plus         | 16             | 17.02%    |
| Pulmonaires         | 0                 | 90             | 95.74%    |
|                     | 1 ou plus         | 4              | 4.26%     |
| Autres              | 0                 | 58             | 61.7%     |
|                     | 1 ou plus         | 36             | 38.3%     |

Les catégories de pathologies du tableau ci-dessus regroupent :

- Cardio-vasculaires : hypertension artérielle, arythmie, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque de tous types
- Rénale : insuffisance rénale chronique ou non
- Neurologiques : Parkinson, anxiété, dépression et autres troubles psychiatriques
- Endocriniennes : dyslipidémie, diabète insulino et non insulino-dépendant
- Thyroïdiennes : hypothyroïdie
- Pulmonaires : dyspnée, broncho pneumopathie chronique obstructive
- Autres : anémie hémolytique auto-immune, syndrome de Gougerot Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, hyperplasie bénigne de la prostate, hyperuricémie, ostéoporose, reflux gastrique, etc.

### 2.2.1.2 Situation thérapeutique

- Nombre de molécules consommées suite à une prescription médicale, avant l'instauration du protocole de chimiothérapie.

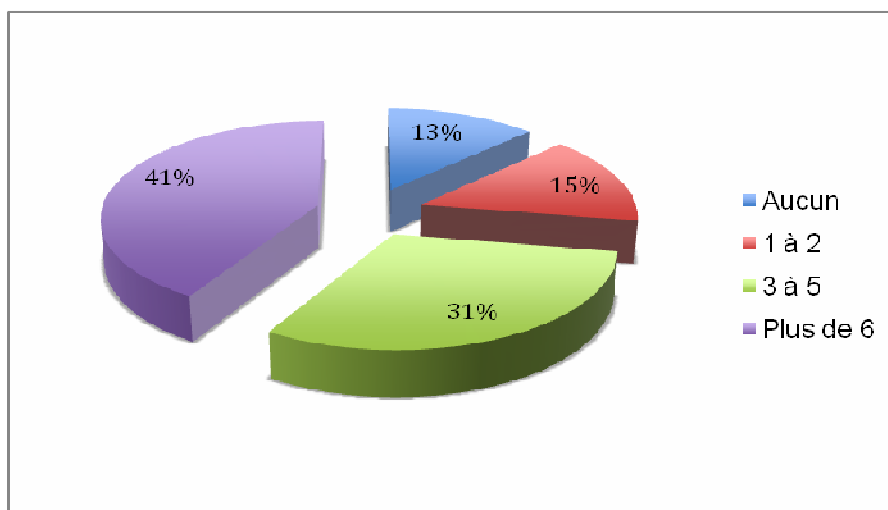
La répartition des patients en fonction du nombre de molécules prescrites sur ordonnance avant la mise en place du TMAC est présentée ci-dessous.

*Tableaux VII et VIII : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement personnel prescrit par ordonnance avant le début du TMAC*

| Moyenne | EcartType | Min - Max |
|---------|-----------|-----------|
| 5.1     | 3.8       | 0 - 18    |

| Nombre de molécules | Nombre de patients | Fréquence |
|---------------------|--------------------|-----------|
| Aucun               | 12                 | 12.77%    |
| 1 à 2               | 14                 | 14.89%    |
| 3 à 5               | 29                 | 30.85%    |
| Plus de 6           | 39                 | 41.49%    |

*Figure 15 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement personnel prescrit par ordonnance avant le début du TMAC*



Les patients de l'étude prenaient en moyenne 5,1 médicaments prescrits sur ordonnance avant la mise en place du TMAC (min 0 – max 18).

La majorité (41,5%) avait dans leur traitement personnel 6 molécules ou plus. Seulement 12,8% d'entre eux ne prenaient aucun médicament, 14,9% consommait 1 à 2 molécules et 30,8% 3 à 5.

- Nombre de molécules présent par le patient avant l'instauration du protocole de chimiothérapie.

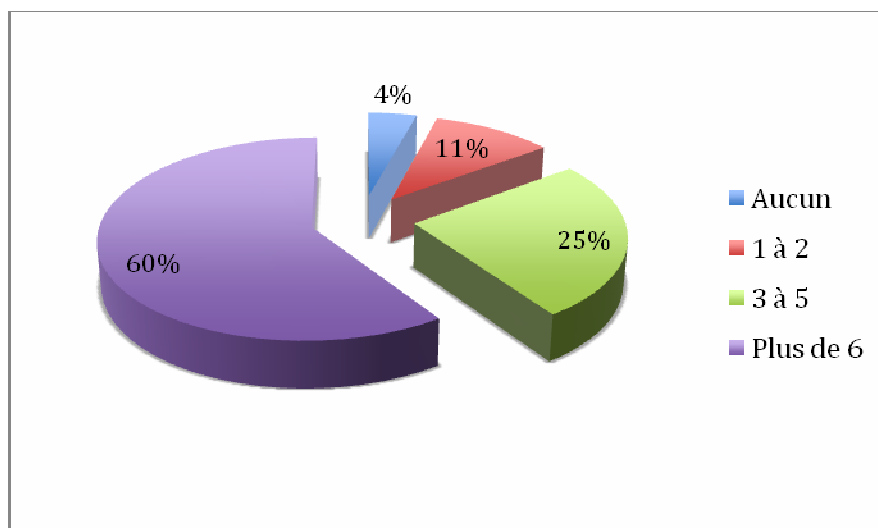
La répartition des patients en fonction du nombre de molécules présentes dans leur traitement personnel est présentée ci-dessous. Dans cette partie, sont comprises les molécules prescrites par ordonnance, celles prises en automédication et celles de médecine alternative.

*Tableaux IX et X: Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement personnel (tous types compris)*

| Moyenne | EcartType | Min – Max |
|---------|-----------|-----------|
| 7.2     | 4.8       | 0 - 20    |

| Nombre de molécules | Nombre de patients | Fréquence |
|---------------------|--------------------|-----------|
| Aucun               | 4                  | 4.25%     |
| 1 à 2               | 10                 | 10.64%    |
| 3 à 5               | 24                 | 25.53%    |
| Plus de 6           | 56                 | 59.57%    |

*Figure 16 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement personnel (tous compris)*



Les patients de l'étude prenaient en moyenne 7,2 molécules avant la mise en place du TMAC (min 0 – max 20). La majorité des patients (59,6%) consommait plus de 6 molécules par jour et même un quart de la population plus de 9 molécules. Seulement 4% des patients ne prenaient aucune molécule.

- Nombre de molécules administrées aux patients suite à l'instauration du protocole de chimiothérapie.

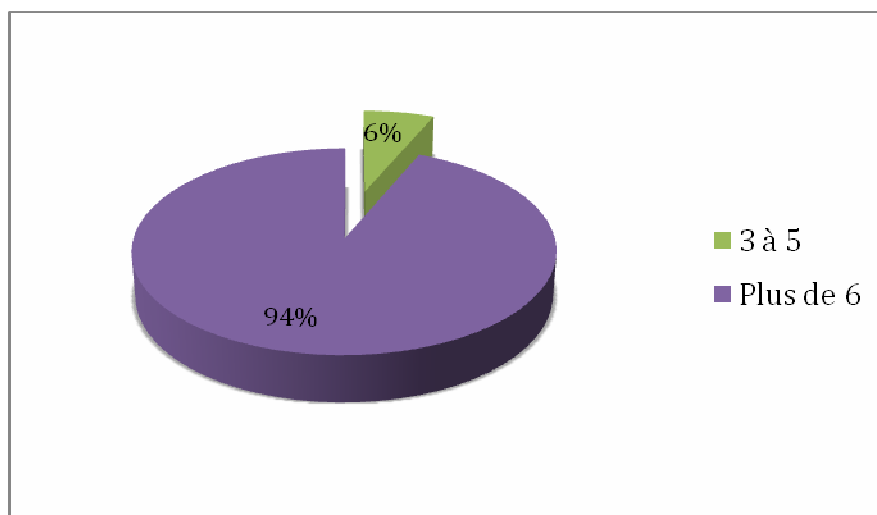
La répartition des patients en fonction du nombre de molécules présentent dans leur traitement suite à la mise en place du TMAC est présentée ci-dessous.

*Tableau XI et XII : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement suite au début du TMAC*

| Moyenne | EcartType | Min – Max |
|---------|-----------|-----------|
| 12.5    | 5.2       | 3 - 30    |

| Nombre de molécules | Nombre de patients | Fréquence |
|---------------------|--------------------|-----------|
| Aucun               | 0                  | 0         |
| 1 à 2               | 0                  | 0         |
| 3 à 5               | 6                  | 6.4%      |
| Plus de 6           | 88                 | 93.6%     |

*Figure 17 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement suite au début du TMAC*



Les patients de l'étude avaient en moyenne 12,5 molécules dans leur traitement suite à la mise en place du TMAC (min 3 – max 30). Seulement 6 patients avaient 3 à 5 molécules. Un quart de la population consommait 15 molécules ou plus au moment des cures de chimiothérapie.

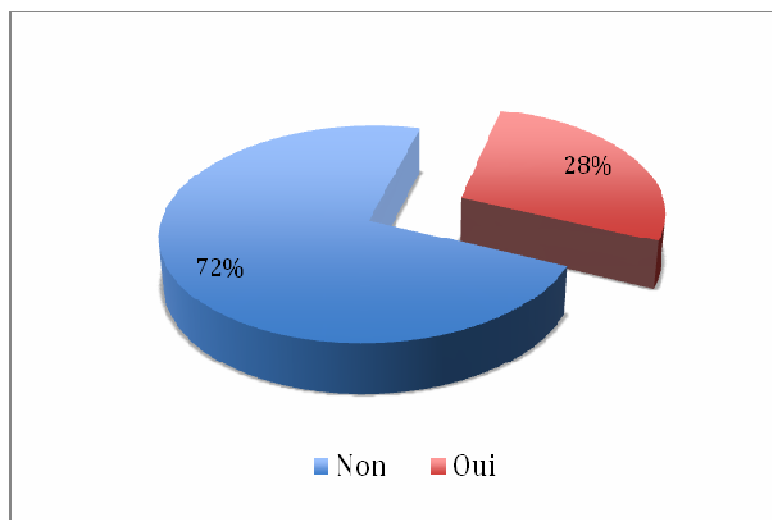
➤ Taux de patients prenant des produits de médecine alternative.

La proportion de patients consommant des produits de médecine alternative est représentée dans le tableau XIII.

*Tableau XIII : Répartition des patients selon la prise de produits de médecine alternative.*

|     | Nombre | Fréquence |
|-----|--------|-----------|
| Non | 68     | 72.34%    |
| Oui | 26     | 27.66%    |

*Figure 18 : Répartition des patients selon la prise de produits de médecine alternative*



La majorité des patients vus en consultation ne prend pas de produit de médecine alternative (72%).

## 2.2.2 Analyse pharmaceutique

### 2.2.2.1 Interactions médicamenteuses

#### 2.2.2.1.1 Patients avec au moins une interaction médicamenteuse

La répartition des patients en fonction de la présence ou absence d'au moins une IM au sein de leur traitement personnel ou entre celui-ci et le protocole de TMAC à venir est présentée dans les tableaux XIV et XV.

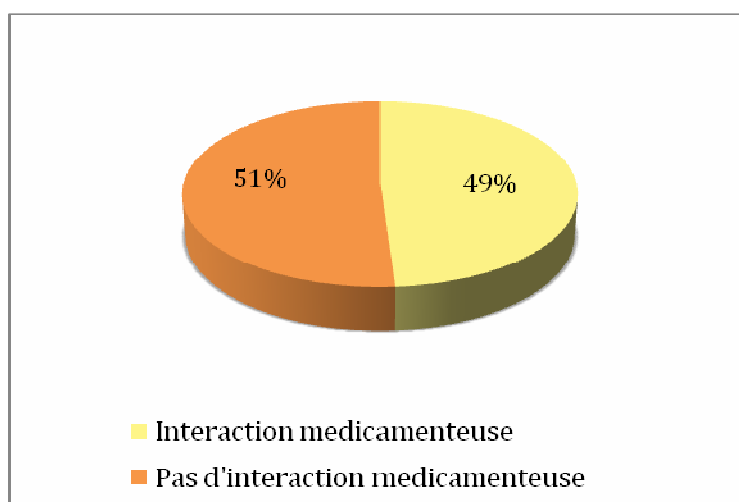
Dans ces analyses, les molécules prises en automédication, les médicaments de médecine alternative, les consommations d'alcool ou de tabac ont été pris en compte.

- Au sein de leur traitement personnel :

*Tableau XIV : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM au sein de leur traitement personnel*

|                                  | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------|--------|-----------|
| Interaction médicamenteuse       | 46     | 48.94%    |
| Pas d'interaction médicamenteuse | 48     | 51.06%    |

*Figure 19 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM au sein de leur traitement personnel*



Dans la population de l'étude, la proportion de patients ayant au moins une IM au sein de leur traitement personnel (49%) est similaire à la proportion de patients n'en ayant pas (51%).

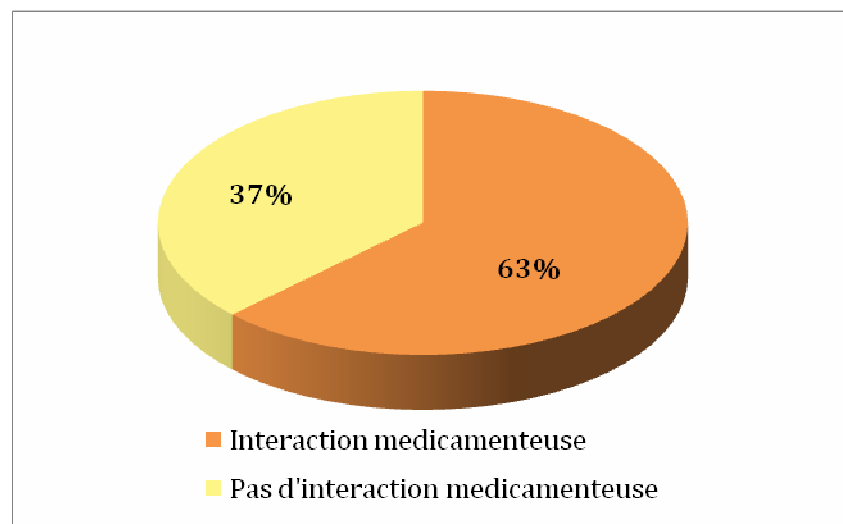


- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

*Tableau XV : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM entre leur traitement personnel et le TMAC à venir*

|                                  | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------|--------|-----------|
| Interaction médicamenteuse       | 59     | 62.77%    |
| Pas d'interaction médicamenteuse | 35     | 37.23%    |

*Figure 20 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM entre leur traitement personnel et le TMAC à venir*



Dans la population de l'étude le taux de patients ayant au moins une IM entre le traitement personnel et le TMAC à venir est nettement supérieur (62,8%) au taux de patients n'en ayant pas (37,2%).

### 2.2.2.1.2 Relation entre la présence d'au moins une interaction médicamenteuse et différents paramètres

Pour l'analyse de la relation entre IM et différentes caractéristiques épidémiologiques des patients, la population étudiée a été divisée en 2 groupes en fonction de la présence ou de l'absence d'une IM au sein de leur traitement personnel.

➤ Au sein du traitement personnel :

○ Age

*Tableau XVI : Relation âge - IM*

|              | Interaction médicamenteuse | Pas d'interaction médicamenteuse | p value |
|--------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Age mean(sd) | 73.7 (6.2)                 | 72.3 (5.1)                       | 0.214   |

La moyenne d'âge des groupes IM et pas d'IM est comparable. Il n'y a donc pas de relation statistiquement significative entre l'âge des patients et la présence ou l'absence d'IM au sein de leur traitement personnel.

○ Consommation d'alcool ou de tabac

*Tableau XVII : Relation consommation d'alcool – IM*

| Variable | Interaction médicamenteuse | Pas d'interaction médicamenteuse | p value |
|----------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Alcool   |                            |                                  | 0.717   |
| Non      | 36                         | 40                               |         |
| Oui      | 10                         | 8                                |         |
| Tabac    |                            |                                  | 0.43    |
| Non      | 42                         | 46                               |         |
| Oui      | 4                          | 2                                |         |

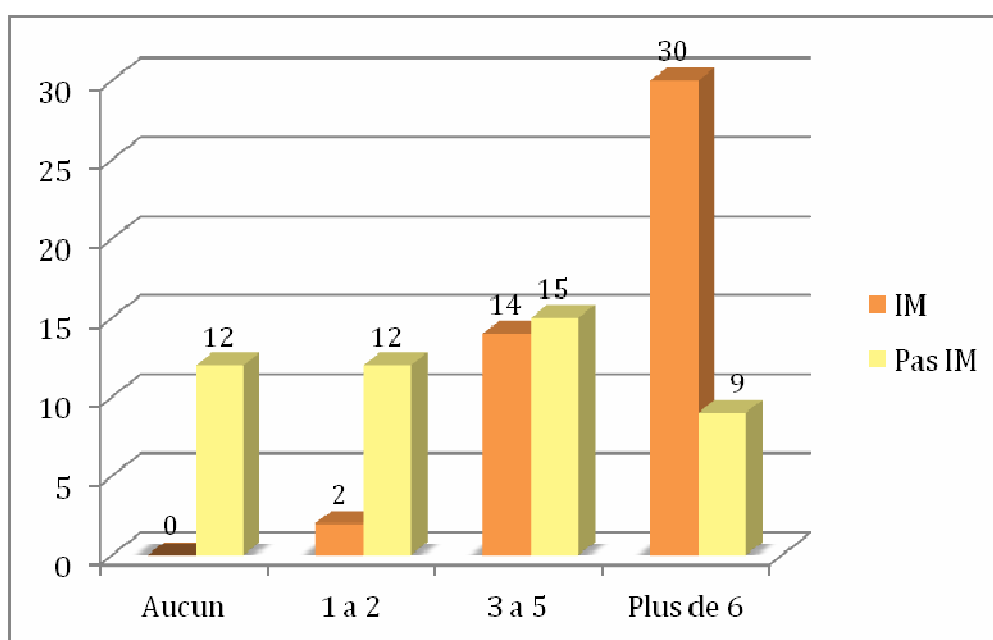
Aucune relation statistiquement significative n'a été faite entre la consommation d'alcool ( $\geq 2$  verres par jour) ou de tabac et la présence ou l'absence d'une IM au sein du traitement personnel des patients.

- Nombre de molécules prescrites

*Tableau XVIII : Relation nombre de médicaments prescrits - IM*

| Nb de molécules prescrites avant l'instauration du TMAC | Interaction médicamenteuse | Pas d'interaction médicamenteuse | p value |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Aucune                                                  | 0                          | 12                               | < 0.001 |
| 1 a 2                                                   | 2                          | 12                               |         |
| 3 a 5                                                   | 14                         | 15                               |         |
| Plus de 6                                               | 30                         | 9                                |         |

*Figure 21 : Relation nombre de médicaments prescrits - IM*



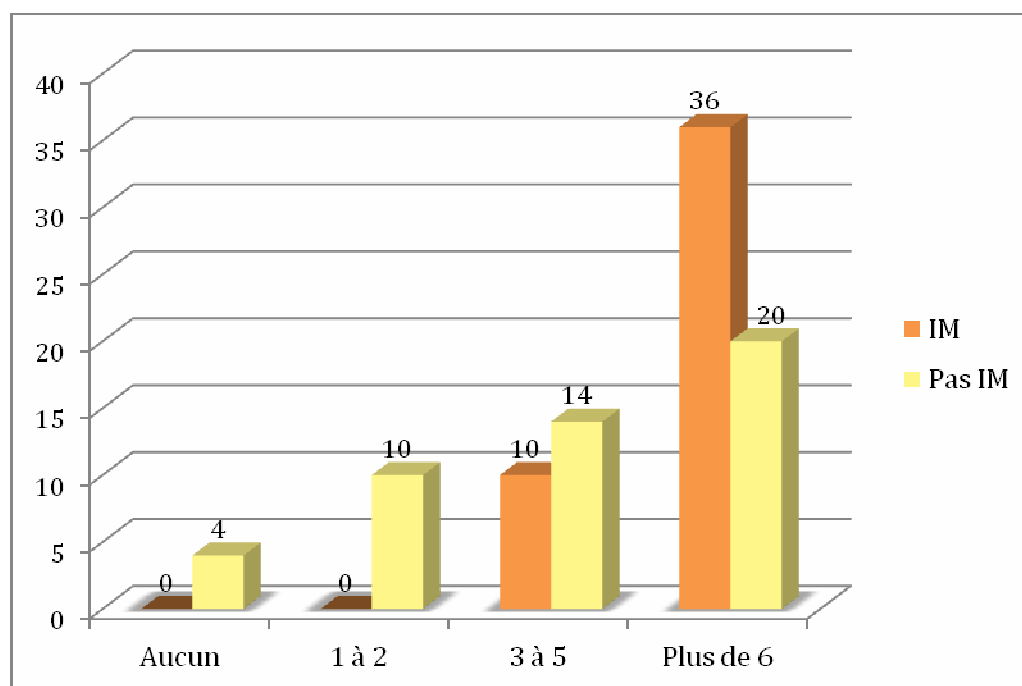
Une relation statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) a été établie entre le nombre de molécules prescrites aux patients et la présence d'au moins une IM au sein de ce traitement.

- Nombre de molécules présentes dans leur traitement personnel (tous types)

*Tableau XIX : Relation nombre de molécules de tous type - IM*

| Nb de molécules prises avant l'instauration du TMAC | Interaction médicamenteuse | Pas d'Interaction médicamenteuse | p value |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Aucune                                              | 0                          | 4                                | < 0.001 |
| 1 à 2                                               | 0                          | 10                               |         |
| 3 à 5                                               | 10                         | 14                               |         |
| Plus de 6                                           | 36                         | 20                               |         |

*Figure 22 : Relation nombre de molécules de tous types - IM*



Une relation statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) a été établie entre le nombre de molécules prises par les patients et la présence d'au moins une IM au sein de ce traitement.

- Pathologies associées

*Tableau XX : Relation pathologie associée - IM*

| Type de pathologie | Nombre de pathologies | Interaction médicamenteuse | Pas d'Interaction médicamenteuse | p value |
|--------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Cardiovasculaire   | 0                     | 14                         | 31                               | 0.001   |
|                    | 1 ou plus             | 32                         | 17                               |         |
| Rénale             | 0                     | 43                         | 48                               | 0.113   |
|                    | 1 ou plus             | 3                          | 0                                |         |
| Neurologique       | 0                     | 39                         | 45                               | 0.231   |
|                    | 1 ou plus             | 7                          | 3                                |         |
| Endocrinienne      | 0                     | 29                         | 39                               | 0.11    |
|                    | 1 ou plus             | 17                         | 9                                |         |
| Thyroïdienne       | 0                     | 39                         | 39                               | 0.856   |
|                    | 1 ou plus             | 7                          | 9                                |         |
| Pulmonaire         | 0                     | 43                         | 47                               | 0.356   |
|                    | 1 ou plus             | 3                          | 1                                |         |
| Autre              | 0                     | 26                         | 32                               | 0.436   |
|                    | 1 ou plus             | 20                         | 16                               |         |
| Total              | 0                     | 4                          | 17                               | 0.004   |
|                    | 1 ou plus             | 42                         | 31                               |         |

Une relation statistiquement significative a été trouvée entre la présence d'au moins une pathologie associée (tout type confondu) et la présence d'au moins une IM au sein du traitement personnel ( $p = 0,004$ ).

Concernant le type de pathologie, une relation statistiquement significative n'a été établie qu'entre la présence d'une pathologie cardiovasculaire et la présence ou non d'une IM ( $p=0,001$ ).

➤ Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

○ Age

*Tableau XXI : Relation – âge*

|             | Interaction<br>médicamenteuse | Pas d'interaction<br>médicamenteuse | P value |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Age         |                               |                                     | 0.4     |
| Moyenne(sd) | 73.4 (5.7)                    | 72.3 (5.7)                          |         |

La moyenne d'âge des groupes IM et pas d'IM est comparable. Il n'y a donc pas de relation statistiquement significative entre l'âge des patients et la présence ou l'absence d'IM entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC.

○ Consommation d'alcool ou de tabac

*Tableau XXII : Relation consommation d'alcool ou de tabac - IM*

| Variable | Interaction<br>médicamenteuse | Pas d'interaction<br>médicamenteuse | P value |
|----------|-------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Alcool   |                               |                                     | 0.083   |
| Non      | 44                            | 32                                  |         |
| Oui      | 15                            | 3                                   |         |
| Tabac    |                               |                                     | 0.406   |
| Non      | 54                            | 34                                  |         |
| Oui      | 5                             | 1                                   |         |

Aucune relation statistiquement significative n'a été établie entre la consommation de tabac et la présence ou l'absence d'une IM entre le traitement personnel des patients et leur protocole de TMAC.

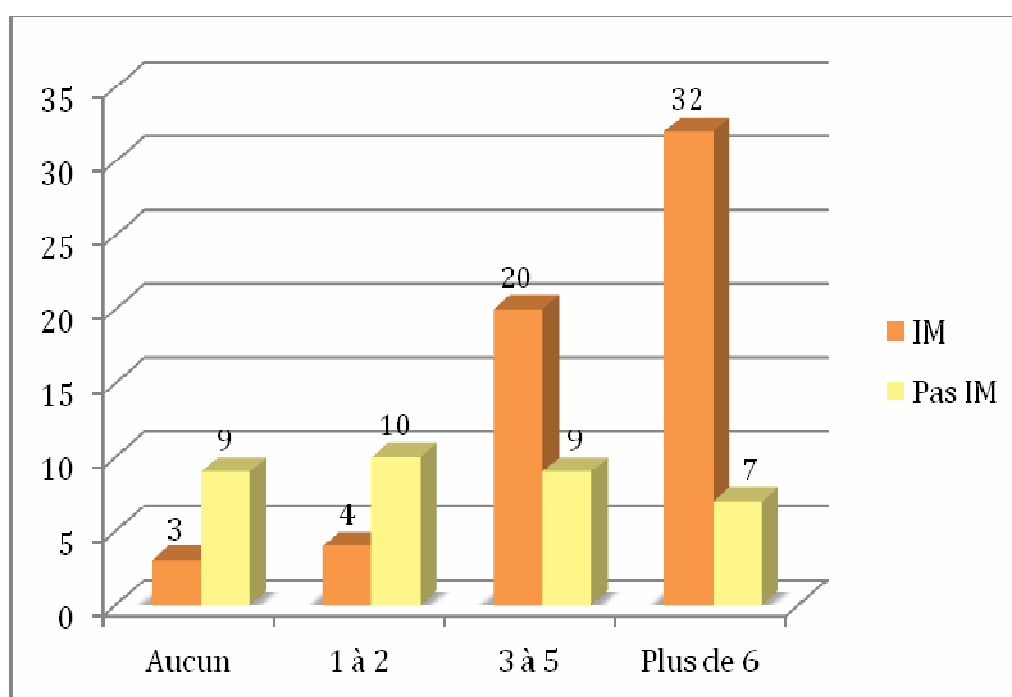
Concernant la relation entre consommation d'alcool et présence d'une IM impliquant le protocole de TMAC, la relation n'est pas statistiquement significative mais une tendance se dessine. Parmi les 18 patients consommant plus de 2 verres d'alcool par jour, une IM impliquant le protocole de TMAC a été détectée chez 15 d'entre eux.

- Nombre de molécules présentes dans leur traitement personnel

*Tableau XXIII : Relation nombre de molécules prescrites - IM*

| Nb de molécules prescrites avant le TMAC | Interaction médicamenteuse | Pas d'Interaction médicamenteuse | P value |
|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Aucune                                   | 3                          | 9                                | < 0.001 |
| 1 à 2                                    | 4                          | 10                               |         |
| 3 à 5                                    | 20                         | 9                                |         |
| Plus de 6                                | 32                         | 7                                |         |

*Figure 23 : Relation nombre de molécules prescrites - IM*

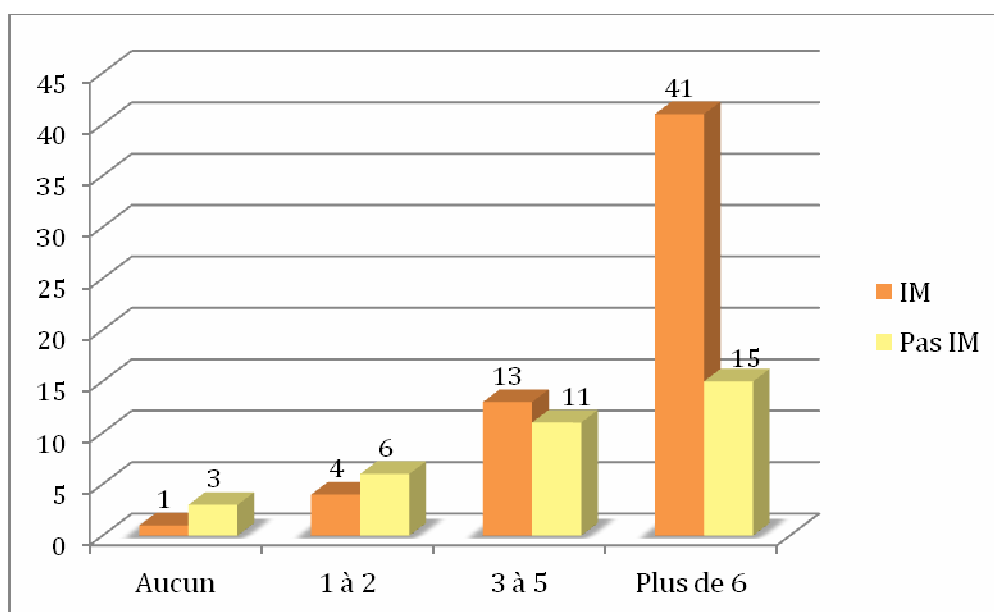


Une relation statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) a été établie entre le nombre de molécules prescrites aux patients et la présence d'au moins une IM entre ce traitement et le TMAC à venir.

Tableau XXIV : Relation nombre de molécules prises (toutes comprises) - IM

| Nb de molécules prises avant le TMAC | Interaction médicamenteuse<br>Nombre (fréquence) | Pas d'Interaction médicamenteuse<br>Nombre (fréquence) | P value |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|
| Aucun                                | 1                                                | 3                                                      | 0.038   |
| 1 à 2                                | 4                                                | 6                                                      |         |
| 3 à 5                                | 13                                               | 11                                                     |         |
| Plus de 6                            | 41                                               | 15                                                     |         |

Figure 24 : Relation nombre de molécules prises (toutes comprises) - IM



Une relation statistiquement significative ( $p=0,038$ ) a été établie entre le nombre de molécules prises par les patients (automédication et médecine alternative comprises) et la présence d'au moins une IM entre ce traitement et le TMAC à venir.

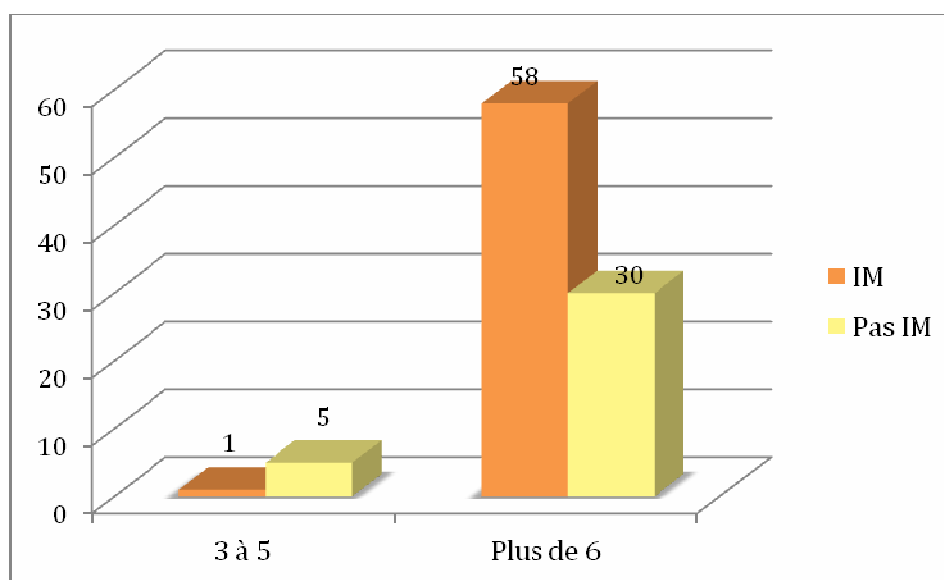


- Nombre de molécules administrées suite à l'instauration du TMAC

*Tableau XXV : Relation nombre de molécules (protocole de TMAC inclus) – IM*

| Nb de molécules prises avant le TMAC | Interaction médicamenteuse | Pas d'Interaction médicamenteuse | P value |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| 3 à 5                                | 1                          | 5                                | 0.026   |
| Plus de 6                            | 58                         | 30                               |         |

*Figure 25 : Relation nombre de molécules (protocole de TMAC inclus) - IM*



Une relation statistiquement significative a été établie ( $p=0,026$ ) entre le nombre de molécules présentes dans le traitement des patients suite à l'instauration du TMAC et la possibilité d'être sujet à une IM médicamenteuse entre le TMAC et le traitement personnel.

- Pathologies associées

*Tableau XXVI : Relation pathologie associée - IM*

| Type de pathologie | Nb de pathologies | Interaction médicamenteuse | Pas d'interaction médicamenteuse | P value |
|--------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| Cardiovasculaire   |                   |                            |                                  | 0.007   |
|                    | 0                 | 23                         | 22                               |         |
|                    | 1 ou plus         | 36                         | 13                               |         |
| Rénale             |                   |                            |                                  | 0.291   |
|                    | 0                 | 56                         | 35                               |         |
|                    | 1                 | 3                          | 0                                |         |
| Neurologique       |                   |                            |                                  | 0.147   |
|                    | 0                 | 50                         | 34                               |         |
|                    | 1 ou plus         | 9                          | 1                                |         |
| Endocrinienne      |                   |                            |                                  | 0.303   |
|                    | 0                 | 40                         | 28                               |         |
|                    | 1 ou plus         | 19                         | 7                                |         |
| Thyroïdienne       |                   |                            |                                  | 0.795   |
|                    | 0                 | 49                         | 29                               |         |
|                    | 1 ou plus         | 10                         | 6                                |         |
| Pulmonaire         |                   |                            |                                  | 1       |
|                    | 0                 | 56                         | 34                               |         |
|                    | 1                 | 3                          | 1                                |         |
| Autre              |                   |                            |                                  | 0.344   |
|                    | 0                 | 38                         | 20                               |         |
|                    | 1 ou plus         | 21                         | 15                               |         |
| Total              |                   |                            |                                  | 0.004   |
|                    | 0                 | 4                          | 17                               |         |
|                    | 1 ou plus         | 42                         | 31                               |         |

Une relation statistiquement significative a été trouvée entre la présence d'au moins une pathologie associée (tout type confondu) et la présence d'au moins une IM entre le traitement personnel et le TMAC à venir ( $p = 0,004$ ).

Concernant le type de pathologie, une relation statistiquement significative n'a été établie qu'entre la présence d'une pathologie cardiovasculaire et la présence ou non d'une IM ( $p=0,007$ ).

- Pathologies cancéreuses

*Tableau XXVII : Relation pathologie cancéreuse - IM*

| Localisation | Interaction médicamenteuse | Pas d'interaction médicamenteuse | P value |
|--------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
|              |                            |                                  | 0.369   |
| Digestif     | 6                          | 5                                |         |
| Gynécologie  | 3                          | 3                                |         |
| Hématologie  | 13                         | 8                                |         |
| Mélanome     | 1                          | 0                                |         |
| ORL          | 7                          | 1                                |         |
| Poumons      | 11                         | 6                                |         |
| Sarcome      | 0                          | 1                                |         |
| Sein         | 12                         | 11                               |         |
| Urologie     | 5                          | 0                                |         |
| Autre        | 1                          | 0                                |         |

Aucune relation statistiquement significative n'a été établie entre la localisation du cancer et la présence ou l'absence d'une IM entre le traitement personnel du patient et le TMAC.

### **2.2.2.1.3 Interactions médicamenteuses détectées**

- Au sein du traitement personnel :

L'analyse pharmaceutique a permis de détecter 165 IM au sein de l'ensemble des traitements personnels des 94 patients de l'étude.

Sachant que 48 patients n'avaient aucune IM au sein de leur traitement personnel, les 46 autres étaient sujets à 3,6 IM en moyenne (min 1 – max 20).

- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

L'analyse pharmaceutique a permis de détecter 170 IM entre les traitements personnels et les protocoles de TMAC de l'ensemble des patients.

Sachant que 35 patients n'avaient aucune IM, les 59 autres étaient exposés à 2,9 IM en moyenne entre leur traitement personnel et leur protocole de TMAC (min 1 – max 10).

#### 2.2.2.1.4 Type interactions médicamenteuses détectées

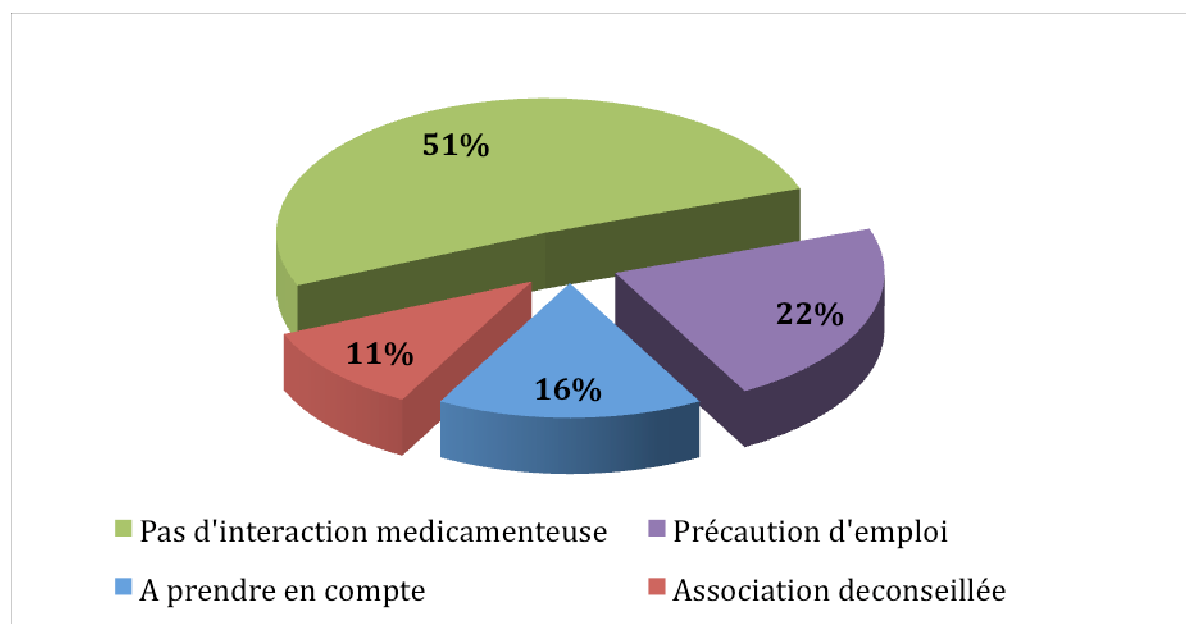
- IM dont le niveau de contrainte est le plus haut par patient :
  - Au sein du traitement personnel :

La répartition des patients en fonction de l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré dans le traitement personnel est présenté dans le tableau XXVIII.

*Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré dans le traitement personnel du patient*

| Type d'IM                        | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------|--------|-----------|
| Pas d'interaction médicamenteuse | 48     | 51.06%    |
| A prendre en compte              | 15     | 15.96%    |
| Précaution d'emploi              | 21     | 22.34%    |
| Association déconseillée         | 10     | 10.64%    |

*Figure 26 : Répartition des patients en fonction de l'IM de plus haut niveau de contrainte dans le traitement personnel du patient*



Les IM de type précaution d'emploi, sont les IM de plus haut niveau de contrainte les plus retrouvées (22,3%) lorsque au moins une IM est présente dans le traitement personnel du patient. Aucune contre indication n'a été détectée. Dans 10,6% des cas, l'IM de plus haut niveau de contrainte trouvé chez le patient est une association déconseillée et dans 16% des cas l'association est à prendre en compte.

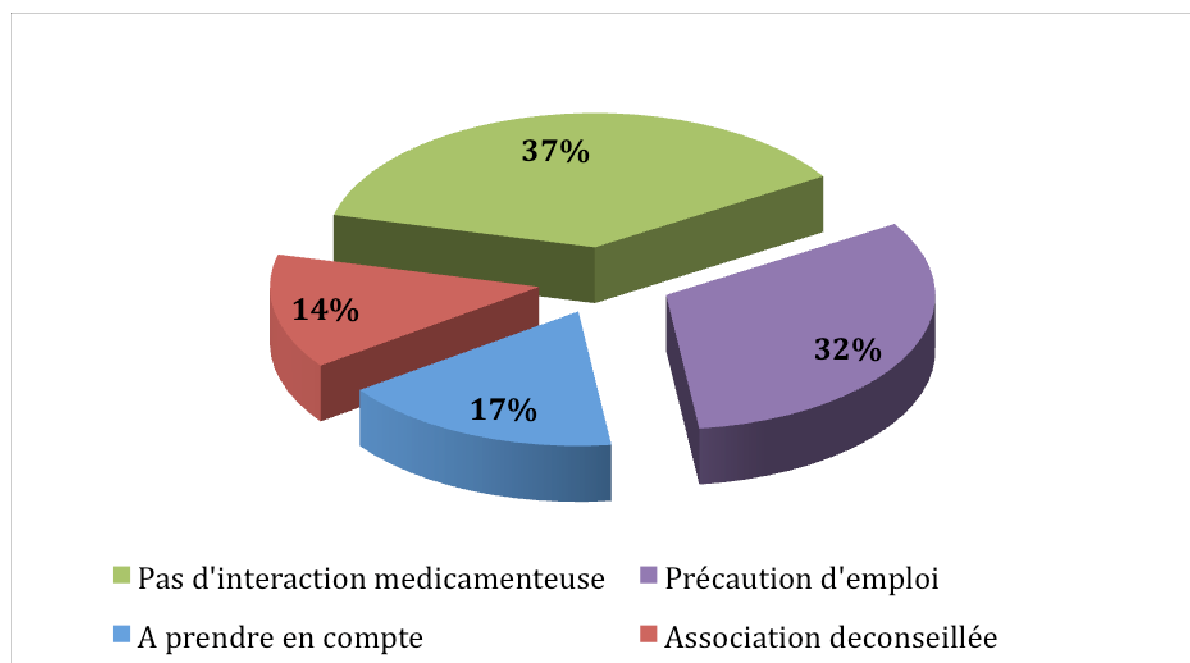
- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

La répartition des patients en fonction de l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC est présenté dans le tableau XXIX.

*Tableau XXIX : Répartition des patients selon l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré entre le traitement personnel et le protocole de TMAC*

| Type d'IM                        | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------|--------|-----------|
| Pas d'interaction médicamenteuse | 35     | 37.23%    |
| A prendre en compte              | 16     | 17.02%    |
| Précaution d'emploi              | 30     | 31.91%    |
| Association déconseillée         | 13     | 13.83%    |

*Figure 27 : Répartition des patients selon l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré entre le traitement personnel et le protocole de TMAC*



La classification des IM de plus haut niveau de contrainte entre le traitement personnel et le TMAC à venir est semblable à celle des IM trouvées au sein du traitement personnel du patient. Les IM de type précaution d'emploi sont les IM de plus haut niveau de contrainte les plus fréquemment trouvées (31,9%), viennent ensuite les IM à prendre en compte (17,0%) et les associations déconseillées (13,8%).

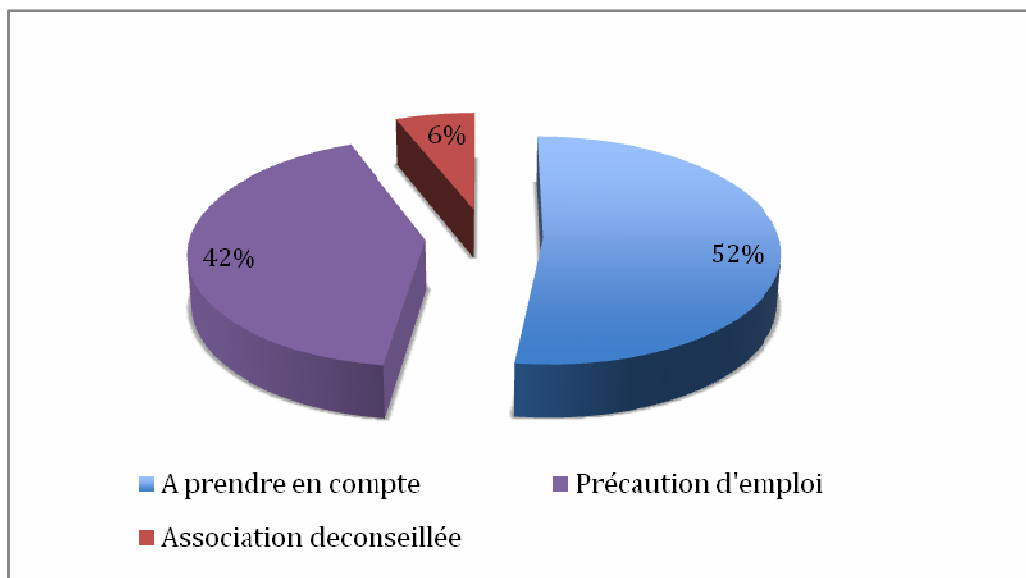
- Toutes IM confondues :
  - Au sein du traitement personnel :

La répartition des IM trouvées au sein des traitements personnels est représentée dans le tableau XXX.

*Tableau XXX : Répartition des différents types d'IM au sein des traitements personnels des patients*

| Niveau de contrainte de l'IM | Nb | Fréquence |
|------------------------------|----|-----------|
| A prendre en compte          | 86 | 52.1%     |
| Précaution d'emploi          | 69 | 41.8%     |
| Association déconseillée     | 10 | 6.1%      |

*Figure 28 : Répartition des IM selon leur niveau de contrainte*



Lorsque l'on prend en compte toutes les IM détectées, 42% correspondent à des précautions d'emploi et seulement 6% à des associations déconseillées. Un peu plus de la moitié des interactions (52%) sont des associations à prendre en compte.

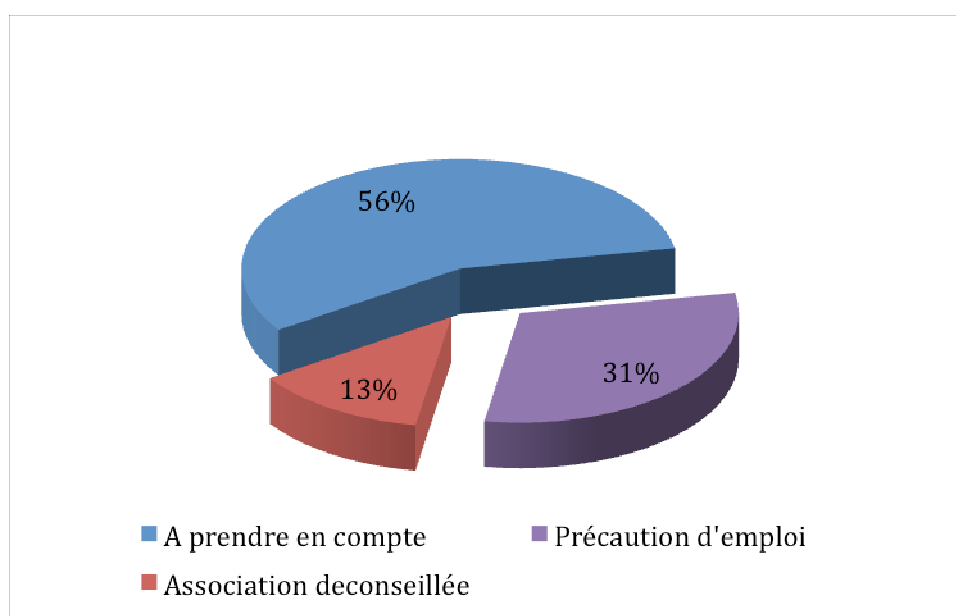
- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC:

La répartition des IM trouvées entre les traitements personnels et les protocoles de TMAC est représentée dans le tableau XXXI.

*Tableau XXXI : Répartition des différents types d'IM entre le traitement personnel et le protocole de TMAC des patients*

| Niveau de contrainte de l'IM | Nb | Fréquence |
|------------------------------|----|-----------|
| A prendre en compte          | 96 | 56.5%     |
| Précaution d'emploi          | 52 | 30.6%     |
| Association déconseillée     | 22 | 12.9%     |

*Figure 29 : Répartition des IM selon leur niveau de contrainte*



Concernant l'ensemble des IM repérées entre le traitement personnel des patients et le protocole de TMAC, 13% sont des associations déconseillées et 31% des précautions d'emploi. Plus de la moitié (56%) de ces interactions sont à prendre en compte.



### 2.2.2.1.5 Molécules les plus impliquées et toxicités potentielles

➤ Au sein du traitement personnel.

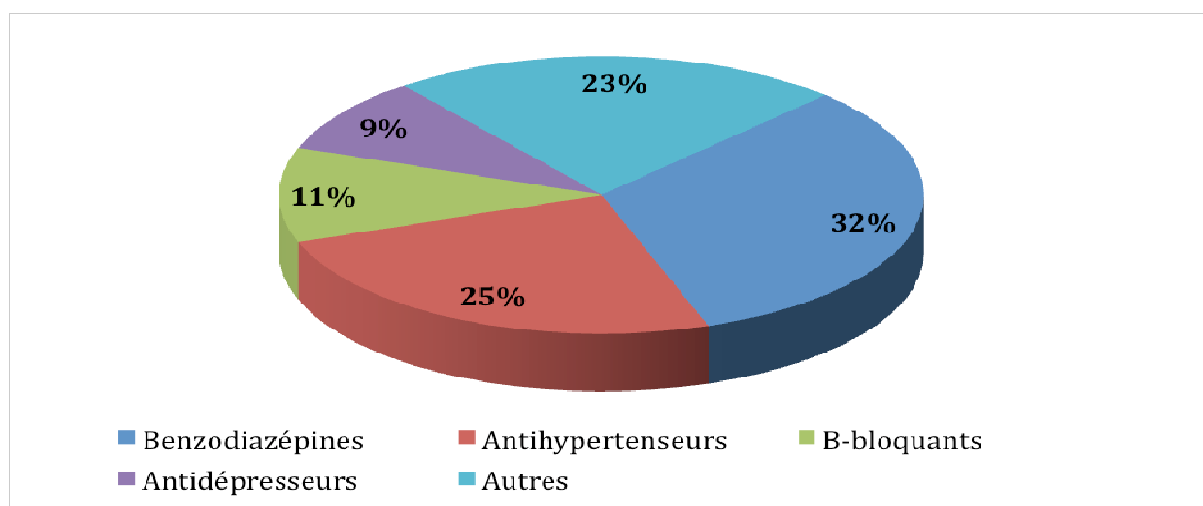
Les classes médicamenteuses les plus souvent impliquées dans une IM sont listées dans le tableau XXXII.

Tableau XXXII : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM

| Classe médicamenteuse | Nombre | Fréquence | Principales toxicités                                                                                                  |
|-----------------------|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benzodiazépines       | 47     | 32.41%    | Dépression du système nerveux central<br>Dépression respiratoire<br>Hypotension                                        |
| Antihypertenseurs     | 36     | 24.83%    | Allongement du QT<br>Hypotension<br>Hyponatrémie<br>Insuffisance rénale aiguë<br>Dépression du système nerveux central |
| β-bloquants           | 16     | 11.03%    | Allongement du QT<br>Hypotension                                                                                       |
| Antidépresseurs       | 13     | 8.97%     | Dépression du système nerveux central<br>Allongement du QT<br>Hyponatrémie<br>Modification de l'INR                    |
| Autres                | 33     | 22.76%    |                                                                                                                        |

Sont compris dans la classe antihypertenseurs les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans

Figure 30 : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM



Dans cette étude les classes médicamenteuses retrouvées le plus souvent dans une IM sont les benzodiazépines (32,4%), les antihypertenseurs (24,8%), les β-bloquants (11%) et les antidépresseurs (9%).

➤ Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC.

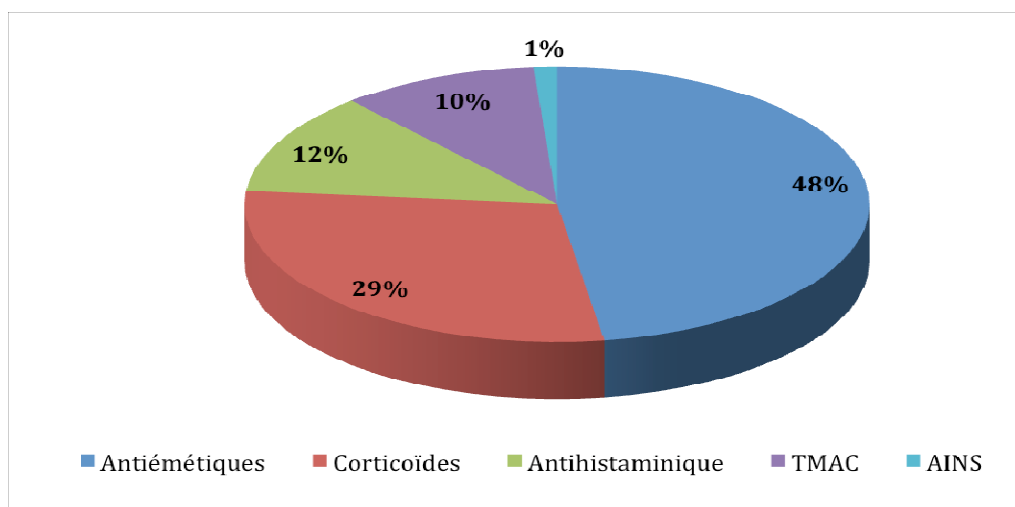
○ Molécules du protocole de TMAC :

Les molécules du protocole de TMAC les plus souvent impliquées dans une IM sont listées dans le tableau XXXIII.

*Tableau XXXIII : Répartition des molécules du protocole TMAC les plus impliquées dans une IM*

| Classe médicamenteuse | Nombre | Fréquence | Principales toxicités                                                |
|-----------------------|--------|-----------|----------------------------------------------------------------------|
| Antiémitiques         | 79     | 47.59%    | Dépression du système nerveux central<br>Hypotension                 |
| Corticoïdes           | 48     | 28.92%    | Allongement du QT<br>Hypokaliémie<br>Ulcère<br>Modification de l'INR |
| Antihistaminiques     | 20     | 12.05%    | Dépression du système nerveux central                                |
| Anticancéreux         | 17     | 10.24%    | Modification de l'INR<br>Insuffisance rénale aigue                   |
| AINS                  | 2      | 1.20%     | Insuffisance rénale aigue                                            |

*Figure 31 : Répartition des molécules du protocole de TMAC les plus impliquées dans une IM*



Les antiémétiques (principalement le métoclopramide (Primperan®)) sont les molécules du protocole de TMAC impliquées dans la majorité des IM (39,2%). Les corticoïdes sont impliqués dans environ 29% des interactions. Ce sont donc les adjuvants utilisés dans les protocoles de TMAC qui provoquent le plus grand nombre d'interactions.

Les anticancéreux ne sont impliqués que dans 9% des IM. Sept molécules de cette classe entraient en interaction avec d'autres molécules : paclitaxel (7 fois), carboplatine (5 fois), méthotrexate, oxaliplatine, gemcitabine, pemetrexed et tamoxifène (1 fois pour chaque).

En ce qui concerne le paclitaxel, c'est en fait l'alcool utilisé comme excipient qui provoque le plus souvent une interaction.

- Molécules du traitement personnel :

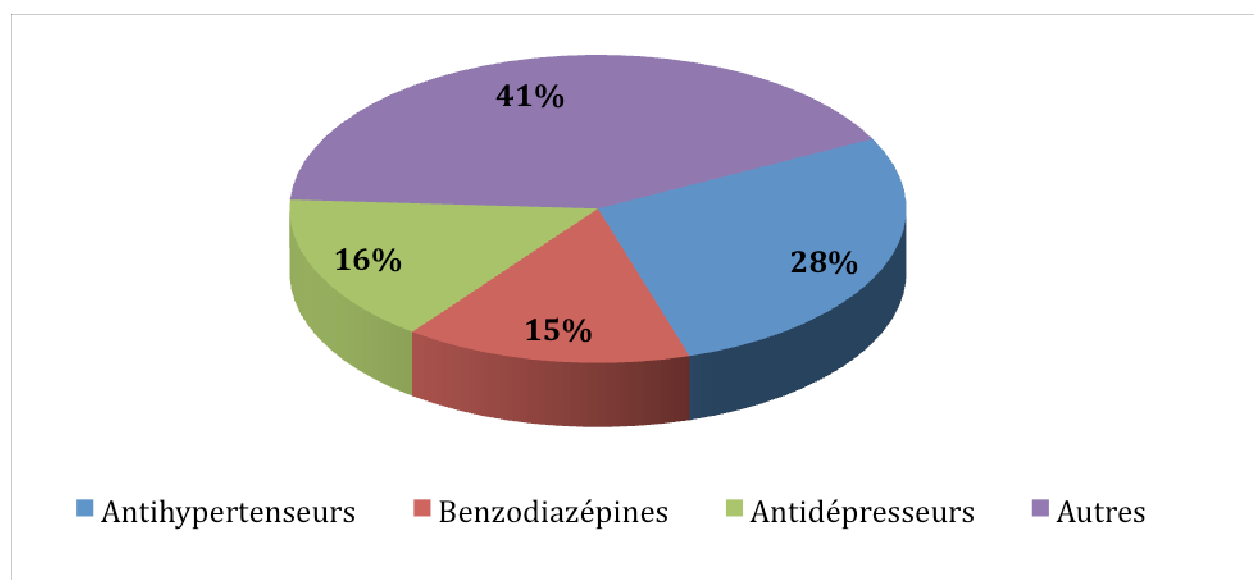
Les molécules entrant le plus en interaction avec l'une des molécules du protocole de TMAC sont listées dans le tableau XXXIV.

*Tableau XXXIV : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM avec le TMAC*

| Classe médicamenteuse | Nombre | Fréquence | Principales toxicités                                                                   |
|-----------------------|--------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Antihypertenseurs     | 46     | 27.71%    | Hypotension<br>Hypokaliémie<br>Insuffisance rénale aiguë<br>Allongement du QT           |
| Antidépresseurs       | 26     | 15.66%    | Dépression du système nerveux central<br>Somnolence<br>Hypotension<br>Allongement du QT |
| Benzodiazépines       | 25     | 15,06%    | Dépression du SNC                                                                       |
| Autres                | 71     | 41.57%    |                                                                                         |

Sont compris dans la classe antihypertenseurs : les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans.

*Figure 32 : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM avec le TMAC*



Les classes de médicaments qui induisent le plus souvent une IM avec l'une des molécules du protocole de TMAC sont les antihypertenseurs (27,7%), les antidépresseurs (15,7%) et les benzodiazépines (15,1%).

### 2.2.2.2 Observance

Évaluation de l'observance des patients à leur traitement personnel : ce paramètre est mesuré par le pourcentage de très bonne observance, de bonne observance (minimes problèmes d'observance) et de mauvaise observance.

*Tableau XXXV : Répartition du niveau d'observance au traitement personnel*

| Evaluation | Observance                     | Nombre | Fréquence |
|------------|--------------------------------|--------|-----------|
| Subjective | Très bonne observance          | 36     | 38.30%    |
|            | Minimes problèmes d'observance | 39     | 41.49%    |
|            | Mauvaise observance            | 1      | 1.06%     |
|            | Non réalisée                   | 18     | 19.15%    |

Dans certains cas la mesure de l'observance subjective n'a pas pu être faite : patient n'ayant aucun traitement avant la mise en place du TMAC ou patient ne prenant que des médicaments en automédication ou des produits de médecine alternative.

Pour la quasi totalité des patients, l'observance était bonne (minimes problèmes) à très bonne lors de l'analyse subjective.

*Tableau XXXVI : Relation nombre de molécules dans le traitement personnel et niveau d'observance*

|                          | Bonne observance | Mauvaise observance | Très bonne observance | P value |
|--------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|---------|
| Nb molécules moyenne(SD) | 8.5 (4.4)        | 3 (NA)              | 7.6 (4.3)             | NA      |

*Tableau XXXVII : Relation entre l'âge des patients et le niveau d'observance*

|                 | Bonne observance | Mauvaise observance | Très bonne observance | P value |
|-----------------|------------------|---------------------|-----------------------|---------|
| Age moyenne(SD) | 72.8 (6)         | 75 (NA)             | 73.5 (5.5)            | NA      |

Aucune relation statistiquement significative n'a été faite entre l'âge des patients ou le nombre de molécules prescrites et le niveau d'observance.

### 2.2.2.3 Action pharmaceutique et conséquences

Les interventions pharmaceutiques (IP) faites suite aux consultations avec les patients ainsi que leurs conséquences médicales sont présentées dans le tableau XXXVIII.

*Tableau XXXVIII : Intervention pharmaceutique et actions médicales*

| Variable                                     | Modalité       | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------------------|----------------|--------|-----------|
| Intervention pharmaceutique                  | Non            | 34     | 36.17%    |
|                                              | Oui            | 60     | 63.83%    |
| Action médicale suite à l'IP                 | Non            | 11     | 18.33%    |
|                                              | Oui            | 36     | 60.00%    |
|                                              | Non applicable | 13     | 21.67%    |
| Action liée à la consultation pharmaceutique | Non            | 25     | 69.44%    |
|                                              | Oui            | 1      | 2.78%     |
|                                              | Ne sais pas    | 10     | 27.78%    |

La majorité des consultations pharmaceutiques (63,8%) a mené à au moins une intervention de la part du pharmacien.

Dans 13 cas, seul un conseil de non association médicamenteuse était fait, ce qui n'a pas nécessité la réalisation d'une action médicale.

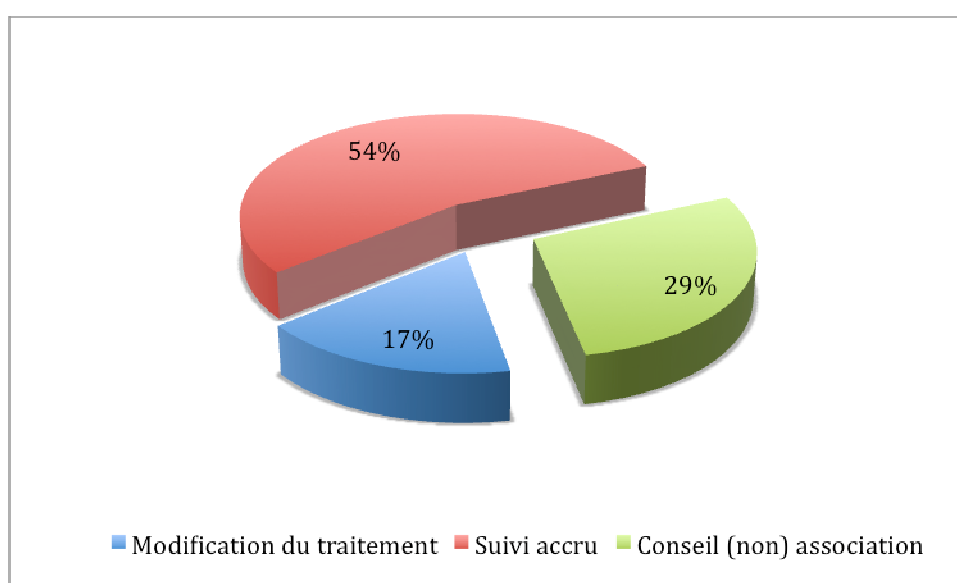
Soixante pourcents de ces interventions ont induits une action médicale, mais il n'a été possible de mettre en relation de manière certaine ces 2 actions que dans 1 cas. Dans 10 cas, il n'a pas été possible de savoir si l'action médicale découlée de l'intervention pharmaceutique et dans 26 cas l'action médicale corrective ou préventive aurait été faite même en l'absence d'IP.

Les différents types d'IP sont répertoriés dans le tableau XXXIX.

*Tableau XXXIX : Type d'intervention pharmaceutique*

|                            | Nombre | Fréquence |
|----------------------------|--------|-----------|
| Modification du traitement | 12     | 17.14%    |
| Suivi accru                | 38     | 54.29%    |
| Conseil (non) association  | 20     | 28.57%    |

*Figure 33 : Taux de patients exposé à au moins une toxicité au sein de leur traitement personnel*



Dans notre étude, 70 IP ont été réalisées pour 60 patients.

Ces IP étaient dans plus de la moitié des cas (54 %) des conseils de suivi rapproché du patient sur un plan clinique ou biologique. Des conseils d'association à éviter ou à préférer ont été réalisés dans 29% des cas. Le reste des IP (17%) correspondent à des conseils de modification de traitement.

### 2.2.3 Survenue d'une toxicité induite par une interaction médicamenteuse

➤ Taux de patients exposés à au moins une toxicité induite par une IM

- Au sein du traitement personnel :

*Tableau XL : Taux de patients exposé à au moins une toxicité dans leur traitement personnel*

|     | Nombre | Fréquence |
|-----|--------|-----------|
| Non | 86     | 91.49%    |
| Oui | 8      | 8.51%     |

Pour 8 patients de l'étude, au moins une des IM présente dans leur traitement personnel a donné lieu à un effet secondaire avéré.

- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

*Tableau XLI : Taux de patients exposé à au moins une toxicité entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC*

|     | Nombre | Fréquence |
|-----|--------|-----------|
| Non | 74     | 78.72%    |
| Oui | 20     | 21.28%    |

Pour 20 patients de l'étude, au moins une des IM présente entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC a donné lieu à un effet secondaire avéré.

➤ Toxicité avérée suite à une IM

La survenue d'une toxicité induite par une IM est présentée dans les tableaux XLII et XLIII.

- Au sein du traitement personnel :

*Tableau XLII : Survenue d'une toxicité induite par une IM au sein du traitement personnel du patient*

|     | Nombre | Fréquence |
|-----|--------|-----------|
| Non | 147    | 89.09%    |
| Oui | 18     | 10.91%    |

Sur les 165 IM repérées, seulement 18 ont eu un retentissement clinique chez les patients.

- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

*Tableau XLIII : Survenue d'une toxicité induite par une IM entre le traitement personnel et le TMAC*

|     | Nombre | Fréquence |
|-----|--------|-----------|
| Non | 133    | 78.24%    |
| Oui | 37     | 21.76%    |

Sur les 170 IM repérées, 37 ont eu un retentissement clinique chez les patients.



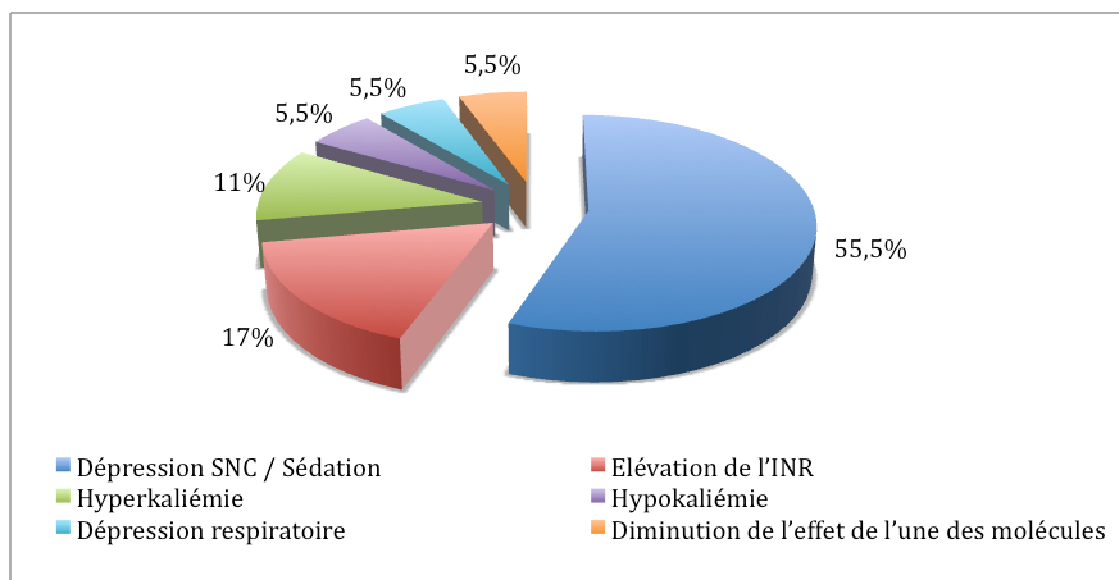
➤ Type de toxicité induite par une IM

- Au sein du traitement personnel :

*Tableau XLIV : Taux de patients exposé à au moins une toxicité au sein de leur traitement personnel*

|                                              | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------------------|--------|-----------|
| Dépression SNC / Sédation                    | 10     | 55.56%    |
| Elévation de l'INR                           | 3      | 16.67%    |
| Hyperkaliémie                                | 2      | 11.11%    |
| Hypokaliémie                                 | 1      | 5.56%     |
| Dépression respiratoire                      | 1      | 5.56%     |
| Diminution de l'effet de l'une des molécules | 1      | 5.56%     |

*Figure 34 : Taux de patients exposé à au moins une toxicité au sein de leur traitement personnel*



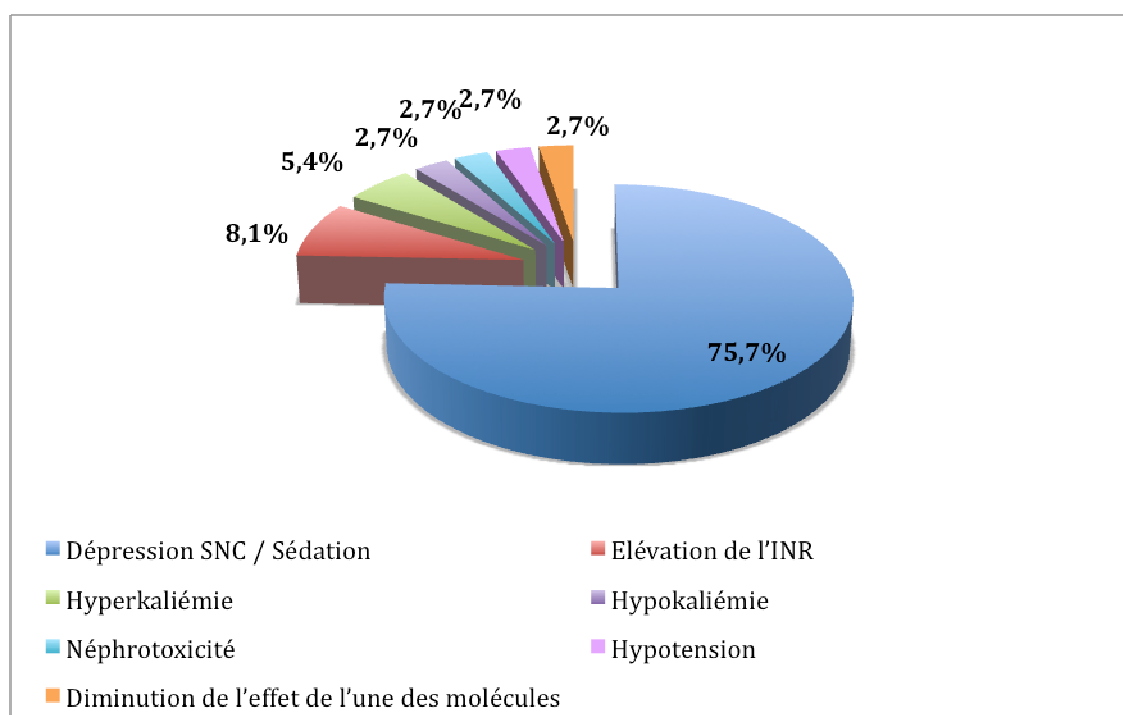
Les dépressions du SNC comprenant majoritairement des sédations sont les toxicités faisant suite à une IM les plus souvent trouvées. Viennent ensuite des problèmes d'élévation de l'INR et des hyperkaliémies.

- Entre le traitement personnel et le protocole de TMAC :

*Tableau XLV : Taux de patients exposé à au moins une toxicité entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC*

|                                              | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------------------|--------|-----------|
| Dépression SNC / Sédation                    | 28     | 75.68%    |
| Elévation de l'INR                           | 3      | 8.11%     |
| Hyperkaliémie                                | 2      | 5.41%     |
| Hypokaliémie                                 | 1      | 2.70%     |
| Néphrotoxicité                               | 1      | 2.70%     |
| Hypotension                                  | 1      | 2.70%     |
| Diminution de l'effet de l'une des molécules | 1      | 2.70%     |

*Figure 35 : Taux de patients exposé à au moins une toxicité entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC*



Les dépressions du SNC comprenant majoritairement des sédations sont les toxicités faisant suite à une IM les plus souvent trouvées. Viennent ensuite des problèmes d'élévation de l'INR et des hyperkaliémies.

## **2.3 Discussion**

### **2.3.1 Analyse des caractéristiques de la population étudiée**

#### **2.3.1.1 Caractéristiques épidémiologiques**

Dans notre étude, les cancers les plus retrouvés par la fréquence sont les cancers du sein, les cancers des lignées hématologiques et les cancers du poumon. Ces données ne correspondent pas totalement aux chiffres nationaux. En effet, les dernières enquêtes épidémiologiques indiquent que les cancers les plus retrouvés par la fréquence sont les cancers du sein, de la prostate, les cancers digestifs et du poumon<sup>43</sup>.

Plusieurs explications peuvent être apportées à cette discordance.

Les cancers de la prostate sont souvent traités au niveau locorégional sans recours à un traitement médicamenteux, ces derniers n'ont donc pas été inclus dans l'étude.

Le centre de recrutement est un centre régional de lutte contre le cancer, dans lequel certaines pathologies sont plus souvent prises en charge que d'autres. Ce centre intègre une clinique du sein et un service d'hématologie réalisant les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Ce point explique le nombre important de cancers d'origine hématologique trouvés dans notre étude.

La consultation pharmaceutique se déroulait sur demande de certains oncologues plus sensibilisés que d'autres.

#### **2.3.1.2 Situation thérapeutique**

Les enquêtes précédemment réalisées indiquent que les personnes de plus de 65 ans consomment en moyenne 3,6 à 7,5 médicaments par jour<sup>9-12,21,22</sup>. Dans notre étude, la moyenne est de 5,1 molécules si on ne prend en compte que celles prescrites par ordonnance. Ce résultat est en accord avec les chiffres des différentes études recensées.

La consommation moyenne de médicaments passe à 7,2 molécules lorsque l'on y ajoute l'automédication et la médecine alternative. Dans l'étude américaine de Hanigan *et al.*<sup>22</sup> comme dans la notre, l'automédication ainsi que les produits de médecine alternative augmentent de manière notable le nombre de molécules au sein du traitement du patient.

Le nombre moyen de molécules consommées augmente encore avec la mise en place du protocole de TMAC puisqu'il passe à 12,5.

Dans notre étude 27,7% de la population consommait des produits de médecine alternative. Dans une étude américaine<sup>22</sup>, cette consommation concernait 69% des patients dans un contexte de cancer. Cette différence peut être expliquée par la différence de culture médicale entre nos 2 pays. Aux Etats-Unis la consommation de produits de médecine alternative et de médicaments est plus importante du fait d'un libre accès de ces derniers hors officine.

## **2.3.2 Analyse pharmaceutique**

### **2.3.2.1 Interactions médicamenteuses**

#### **2.3.2.1.1 Patients avec au moins une interaction médicamenteuse**

Le taux de patients dont le traitement personnel contenait au moins une IM correspond dans notre étude au taux de patients n'en ayant pas (respectivement 49 et 51%). Dans les différentes publications trouvées, ce pourcentage varie de manière importante d'une cohorte à l'autre : 25 à 80%<sup>61-64</sup>. Le taux de patients sujets à une IM dans notre étude est donc situé dans la moyenne des autres enquêtes.

Un grande proportion des patients (63 %) avaient au moins une IM entre le protocole de TMAC à venir et leur traitement personnel. Cette donnée est en adéquation avec l'étude réalisée par Puts *et al.*<sup>21</sup>

Le taux de patients ayant une IM entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC est beaucoup plus important que celui des IM présentes seulement au sein du traitement personnel. Comme attendu lors de la mise en place de notre étude, les patients sont beaucoup plus sujets à une IM lorsqu'un protocole de TMAC est ajouté à leur traitement personnel.

#### **2.3.2.1.2 Relation entre la présence d'au moins une interaction médicamenteuse et différents paramètres**

Dans notre étude, le risque d'avoir au moins une IM augmente de façon statistiquement significative avec le nombre de molécules présentes dans le traitement. Cette relation est en accord avec ce que Grattagliano *et al.*<sup>17</sup> ont précédemment décrit.

Concernant les pathologies associées des patients, une relation statistiquement significative a été trouvée entre la présence d'au moins une pathologie et la présence d'une IM, que ce soit au sein du traitement personnel ou entre celui-ci et le protocole de TMAC. Si on prend en compte le type de pathologie, une relation n'a été établie qu'entre la présence d'au moins une pathologie cardiovasculaire et la présence d'une IM. Ceci est confirmé dans la suite des résultats puisque les antihypertenseurs et les  $\beta$ -bloquants font partis des classes médicamenteuses les plus souvent impliquées dans une IM. Cette relation a également été trouvée dans plusieurs autres études<sup>64,70,71</sup>.

#### **2.3.2.1.3 Interactions médicamenteuses détectées**

Dans notre étude, 165 IM ont été repérées au sein du traitement personnel des patients et 170 autres entre ce traitement et le protocole de TMAC. Ce sont au total 335 IM différentes qui ont été trouvées au sein des traitements des 94 patients de l'étude.

Si on ne prend en compte que les IM du traitement personnel, notre résultat (ramené au nombre de patients inclus) est semblable à ceux d'autres études menées sur des patients de plus de 65 ans non touchés par un cancer<sup>75,76</sup>.

Si on s'intéresse à l'ensemble des IM détectées, notre résultat devient environ 3 fois supérieur aux autres enquêtes. Comme indiqué précédemment, le nombre d'IM augmente avec la mise en place d'un protocole de TMAC.

#### **2.3.2.1.4 Type d'interactions médicamenteuses**

Dans le traitement personnel comme entre ce dernier et le TMAC, les précautions d'emploi correspondent aux IM de plus haut niveau de contrainte trouvées chez la majorité des patients (22,3% et 32% respectivement). Si on prend en compte l'ensemble des IM détectées, les associations « à prendre en compte » sont les plus représentées : 52,1% au sein du traitement personnel et 56,5% entre celui-ci et le TMAC.

Aucune contre indication n'a été trouvée au cours de l'étude. Tous ces points sont plutôt rassurants et indiquent une bonne prise en charge médicamenteuse.

Les associations déconseillées représentent 6,1% des IM dans le traitement personnel des patients, et 12,9% lorsqu'un protocole de TMAC est ajouté. Cette augmentation indique que l'introduction d'un protocole de TMAC implique une augmentation non seulement du nombre d'IM recensées mais également du niveau de contrainte de ces dernières.

### 2.3.2.1.5 Molécules les plus impliquées

Dans notre étude, les classes médicamenteuses les plus impliquées dans une IM sont les antihypertenseurs, les  $\beta$ -bloquants, les benzodazépines, les antidépresseurs, les antiémétiques et les corticoïdes. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Busca et al.<sup>64</sup> concernant les anti-hypertenseurs et les  $\beta$ -bloquants mais nous ne retrouvons pas l'aspirine, l'acénocourarol et les extraits de *Ginko biloba*.

Dans notre étude, les molécules les plus impliquées dans les IM ne sont pas toujours celles connues pour être responsable d'un grand nombre d'interactions. Nous citerons en exemple, celles concernant les AVK. Ces interactions n'ont été que peu trouvées dans notre étude, en raison de la substitution des AVK par des HBPM avant la réalisation de la consultation pharmaceutique.

Peu de TMAC sont impliqués dans les interactions : ce résultat peut être rassurant dans un premier temps mais une autre explication est envisageable.

Le thésaurus des IM de l'ANSM utilisée par la base de données Thériaque<sup>®</sup> n'est pas exhaustif. Les IM répertoriées dans ce thésaurus ne concernent que celles ayant un impact clinique bien établi. Certaines IM pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des TMAC n'y sont pas répertoriées en raison d'un manque d'études en pré AMM ou d'une AMM récente et d'un manque de recul concernant l'utilisation en vie réelle. Nous citerons en exemple, plusieurs cas cliniques publiés rapportant une interaction entre l'ifosfamide et l'aprépitant<sup>72-74</sup>. Cette IM non décrite dans le thésaurus a favorisé l'apparition d'encéphalopathie chez plusieurs patients traités conjointement par ces 2 molécules, d'après la littérature.

Ces interactions non répertoriées dans les banques utilisées mais trouvées lors d'analyses plus poussées, n'ont pas été enregistrées dans la base de recueil de notre étude car il était impossible de coder leur niveau de contrainte. Elles étaient, tout de même, notées dans le compte rendu de consultation des patients.

Dans notre étude seulement 7 patients prenaient des TMAC par voie orale et parmi ces traitements 4 étaient des hormonothérapies. Les 3 autres correspondaient à des inhibiteurs de la tyrosine kinase, molécules connues pour les potentielles IM qu'elles impliquent. Ce point peut également expliquer la faible implication des TMAC dans les IM repérées.

### **2.3.2.2 Observance**

Dans notre étude, 51,3% des patients avaient de minimes problèmes d'observance avec leur traitement personnel (1 ou 2 réponses « oui » au questionnaire de Girerd), 47,4% avaient une très bonne observance et seulement 1 patient avait une mauvaise observance à son traitement personnel. Ces taux sont en adéquation à ceux de l'étude de Golay *et al.*<sup>32</sup> mais pas ceux de Girerd *et al.*<sup>30</sup>. Dans cette dernière, le taux de très bonne observance était de 66% et seulement 24% des patients avaient de légers problèmes d'observance. Cette différence peut être expliquée par le fait que, dans l'enquête citée, la qualité de l'observance n'était évaluée que sur le traitement anti-hypertenseur. Dans notre étude au contraire, l'ensemble du traitement personnel du patient, comprenant jusqu'à 18 molécules différentes, était évalué. Cette différence pourrait indiquer qu'une augmentation du nombre de médicaments dans un traitement diminue la qualité de l'observance des patients. Mais aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence, dans notre étude, entre le nombre de molécules prescrites sur ordonnance et le niveau d'observance. Aucune relation n'a été trouvée non plus entre l'âge des patients et le niveau d'observance.

Dans 9 cas, la discussion avec le patient a entraîné une diminution du niveau d'observance dans le compte rendu de consultation pharmaceutique. Les réponses données au questionnaire ne correspondaient pas aux explications que ce dernier ou que le membre de la famille présent lors de l'entretien donnait.

Le questionnaire de Girerd utilisé dans notre étude ne permet d'avoir qu'une évaluation approximative de la qualité d'observance des patients, puisque c'est le patient lui-même qui y répond.

### **2.3.2.3 Intervention pharmaceutique et conséquences**

Dans notre étude, 60 consultations pharmaceutiques ont débouchées sur au moins une IP. Ce résultat indique que le pharmacien a un rôle important à jouer lors de la mise en place d'un protocole de TMAC.

Dans certains cas, plusieurs IP étaient faites pour un même patient (jusqu'à 3).

Dans la majorité des cas (54%), l'intervention pharmaceutique (IP) préconisait une surveillance renforcée du patient. Dans un contexte de cancer, un bilan sanguin est réalisé avant chaque cure de chimiothérapie soit toutes les 2 à 3 semaines. L'action médicale en relation avec ce type d'IP aurait été réalisée même en l'absence d'une telle intervention, dans la majorité des cas.

Dans un peu moins d'un tiers des cas, l'IP correspondait à un conseil d'association à éviter ou à préférer. Nous donnerons comme exemple, certaines classes d'antibiotiques ou d'antifongiques qu'il était conseillé d'éviter en cas d'infections bactérienne ou fongique. Dans ce cas, si le patient ne développait pas d'infection cette IP ne pouvait pas être suivi d'une action médicale (item « non applicable » dans les résultats). Il s'agissait le plus souvent d'une IP d'anticipation.

Le reste des IP (17%) correspondaient à des conseils de modifications de traitement. Il a été difficile de savoir si une action médicale en découlait. Le recueil de cette information n'a pas été fait auprès de l'oncologue mais via le dossier patient informatisé qui était peu informatif sur ce point.

#### **2.3.2.4 Survenue d'une toxicité**

Dans notre étude, 21,3 % des patients étaient soumis à au moins toxicité induite par une IM entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC.

On peut s'interroger sur l'intérêt d'ajouter autant de médicaments aux traitements des patients sachant que les TMAC n'augmentent la survie à 5 ans que de 2,1 à 6% en fonction de la localisation du cancer<sup>77-80</sup>.

Concernant les toxicités avérées induites par une IM, les dépressions du système nerveux central pouvant conduire à une somnolence sont les plus retrouvées dans notre étude : 55,5% au sein du traitement personnel et 75,7 % entre ce dernier et le protocole de TMAC. Cette toxicité peut sembler peu importante mais, elle peut conduire à des chutes chez les patients de plus 65 ans déjà fragilisés et engendrer une hospitalisation pourtant évitable. Cette toxicité est induite par une addition d'effets pharmacodynamiques de certains antiémétiques (métoclopramide notamment) et de médicaments comme les antidépresseurs. Les autres toxicités sont moins souvent trouvées, il s'agit principalement d'hyper ou d'hypokaliémie et de modifications de l'INR, effets dont les conséquences peuvent être importantes : troubles du rythme cardiaque ou hémorragie. Dans un cas, une néphrotoxicité est survenue, cette dernière correspondait à une diminution notable de la clairance rénale de la créatinine (Cl créat = 31 ml/min). Cette toxicité faisait suite à l'association de méthotrexate (prescrit dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde) et de carboplatine.



### 2.3.4 Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites :

➤ *Médecine alternative* : Les patients ne connaissaient pas toujours avec exactitude l'ensemble des produits de médecine alternative qu'ils consommaient. Sans nom précis il était impossible d'entrer cette donnée dans la base de recueil informatisée.

De plus, il était parfois difficile de trouver la composition exacte de ces produits, et ce, même en connaissant leur dénomination commerciale. Aucune base de données officielle ne recense ces produits. Dans notre étude, les interactions médicaments/plantes ou minéraux ne pouvaient pas être connues dans leur intégralité.

➤ *Protocoles de TMAC* : Les traitements adjuvants pris en compte dans l'analyse des IM sont ceux indiqués dans le protocole de chimiothérapie sur le logiciel de prescription Chimio®. Les traitements adjuvants *per os* n'y sont pas répertoriés et sont manquants dans l'analyse. Ces traitements sont prescrits aux patients, le plus souvent sur ordonnance, avant leur première cure de TMAC. La délivrance est majoritairement faite par les pharmacies d'officine. Cette limite pourrait être corrigée par une consultation pharmaceutique plus proche du début du TMAC lorsque le patient est déjà en possession de cette ordonnance.

Ces 2 points mènent à penser que le taux de patients sujets à une interaction est quelque peu sous-estimé.

### 2.3.5 Améliorations possibles dans la méthode

Plusieurs améliorations pourraient être apportées à notre étude.

➤ Systématisation de la consultation pharmaceutique pour les patients de plus de 65 ans en début et fin de traitement : La consultation pharmaceutique pourrait être intégrée au circuit classique de consultations des patients de plus de 65 ans pour lesquels un nouveau TMAC va être débuté, que ce soit une première ou une n<sup>ième</sup> ligne de traitement. La consultation pourrait alors être réalisée en hôpital de jour au moment de la consultation infirmière pré-TMAC, par exemple.

Une consultation supplémentaire ou en fin de TMAC permettrait de faire un point avec le patient sur la modification de ses traitements, la survenue d'EI dus à une IM et sur l'évolution de son observance. Cette consultation pourrait être faite tous les 4 mois dans le cas des traitements anti-cancer poursuivis au long cours.

➤ Envoi du compte rendu de la consultation pharmaceutique aux médecins de ville : Ce compte rendu permettrait aux médecins généralistes ainsi qu'aux spécialistes de prendre connaissance des IM potentielles de leurs patients une fois le protocole de TMAC instauré. Le médecin de ville pourrait ainsi décider, de lui-même, de modifier certains des traitements quotidiens : adaptation posologique ou arrêt d'un ou plusieurs médicaments potentiellement dangereux avec le TMAC et remplacement ou non par un autre de la même classe thérapeutique ou d'une autre classe. Ce compte rendu permettrait également au médecin traitant de connaître les paramètres biologiques à surveiller pour prévenir l'apparition d'un EI induit par une IM.

Une amélioration de la prise en charge médicamenteuse générale serait alors possible.

### **2.3.6 Elargissements possibles de l'étude**

D'autres études dans la continuité de celle-ci, pourraient être mises en place. Elles permettraient une amélioration supplémentaire de la qualité de prise en charge médicamenteuse ainsi qu'une augmentation de notre niveau de connaissance concernant la survenue d'EI induit par une IM.

Différents paramètres pourraient alors être étudiée :

- Une étude comparative entre un groupe de patients bénéficiant de la consultation pharmaceutique et un autre, témoin, n'en bénéficiant pas permettrait de connaître avec plus de précision l'impact du pharmacien dans la diminution potentielle de la iatrogénie médicamenteuse.
- Les hospitalisations induites par une iatrogénie médicamenteuse de type IM. Pour cela, toutes les hospitalisations non programmées concernant les patients d'une cohorte similaire pourraient être répertoriées. Une évaluation de l'imputabilité potentielle des différents médicaments dans la cause de cette hospitalisation serait réalisée.
- Une réévaluation des traitements au long cours après le TMAC. Pour cela le pourcentage de modifications faites entre les ordonnances pré et post cure de TMAC serait calculé. Ces modifications seraient classées selon leur type : ajout, arrêt ou modification d'une molécule, modification de posologie, etc.
- Un suivi médical et pharmaceutique accru des patients les plus à risque (patients avec un risque d'IM). Le rapport entre le nombre de dossiers suivi régulièrement par le pharmacien et le nombre de patients reçus en consultation permettra une évaluation de ce paramètre.
- L'amélioration de l'observance évaluée par le questionnaire de Girerd (annexe 2) avant et après le TMAC.

### 3. Conclusion

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le taux de personnes polymédiquées ainsi que l'incidence des cancers sont en progression. Dans ce contexte le taux de patients exposés à une interaction médicamenteuse augmente également. Ce dernier point pose un réel problème aux équipes soignantes. Il était donc nécessaire d'évaluer de manière plus précise le risque de iatrogénie médicamenteuse induit par ces interactions.

Notre travail avait donc pour but d'évaluer le taux d'IM présent au sein du traitement des patients d'un centre de lutte contre le cancer avant, puis après la mise en place d'un TMAC.

Au total, cette étude prospective a permis de détecter 335 IM chez les 94 patients inclus. Au moins une IM entre le traitement au long cours et le protocole de TMAC a été détectée chez 62,8 % des patients.

Une relation statistiquement significative a été établie entre la présence d'une IM et différents points : nombre de médicaments consommés, présence d'une pathologie associée, présence d'une pathologie cardiovasculaire.

Les médicaments les plus souvent impliqués dans une IM ont été identifiés. Il s'agit des anti-hypertenseurs, des benzodiazépines, des antidépresseurs, des antiémétiques et des corticoïdes. L'étude indique que les TMAC eux-mêmes sont peu impliqués dans des interactions. Ce point est à relativiser devant le manque d'études concernant les IM impliquant cette classe médicamenteuse.

Dans notre étude, 60 consultations pharmaceutiques ont débouché sur au moins une IP. Il s'agissait de conseil concernant un suivi rapproché des patients (54%), une association à éviter ou à préférer (29%) ou une modification de traitement (17%).

Les IM détectées entre le traitement personnel et le protocole de TMAC ont entraîné au moins une toxicité chez 21,3% des patients.

Ainsi, la mise en place d'une consultation pharmaceutique, au sein du Centre Antoine Lacassagne, a permis d'envisager une surveillance renforcée des patients à risque d'IM. Cette consultation mériterait d'être instaurée en routine pour les patients de plus de 65 ans, ainsi que pour ceux ayant une pathologie cardiaque ou vasculaire associée, dans un contexte de cancer.

D'autres études dans la continuité de la notre pourrait être réalisées. Nous donnerons comme exemples, la comparaison de 2 cohortes dont l'une ne bénéficierait pas de la consultation pharmaceutique ou l'évaluation du taux d'hospitalisations induites par une IM.

## Bibliographie

1. Corcoran ME. Polypharmacy in the older patient with cancer. *Cancer Control*, 1997; 4:419-28
2. ANSM. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf), consulté le 16/04/2013
3. Insee. Evolution de la population. 2013. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=T13F031](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=T13F031), consulté le 03/03/2013
4. Insee. Espérance de vie- mortalité. 2013. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=T13F036](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=T13F036), consulté le 03/03/2013
5. Pla A, Beaumel C. Bilan démographique 2010. Insee Première n°1332, janvier 2011
6. McCusker J, Bellavance F, Cardin S et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit : the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47:12229-37
7. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, et al. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *The annals of pharmacotherapy*, 2001; 35(9):1004-9
8. Pire V, Fournier A et al. Polymédication chez la personne âgée. *Louvain médical*, 2009; 128,7:235-240
9. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : consommation, prescription, iatrogénie et observance. HAS ; 2005
10. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers'Criteria. *Age Ageing*, 2008; 37:96–101
11. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*, 2008;120:733-41
12. Cashman J, Wright J, Ring A. The treatment of comorbidities in older patients with metastatic cancer. *Support Care Cancer*, 2010;18:651–55
13. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, et al.: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*, 2005; 293:1348–58

14. Cour des comptes. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale septembre 2003. <http://www.ccomptes.fr/Cour-des-comptes/publications/rapports/secu2003/introduction.htm>., consulté le 07/02/2012
15. Commission des comptes de sécurité sociale. Octobre 2012. [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/eclairage\\_maladie\\_consommation\\_medicamenteuse\\_personnes\\_agees.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/eclairage_maladie_consommation_medicamenteuse_personnes_agees.pdf); consulté le 03/03/2013
16. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly : what doctors believe and patients actually do. *British journal of clinical pharmacology*, 2001; 51 (6) : 615-22
17. Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, et al. Avoiding drug interactions: here's help. *J Fam Pract*, 2010;59:322-9
18. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly : a literature review. *Journal of american academy of nurse practitioners*, 2005;17(4):123-32
19. Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care : a retrospective data analysis. *The american journal of geriatric pharmacotherapy*, 2006;4(2):134-43
20. Guetta-Landier E. Description de la consommation de psychotropes chez des patients âgés de 70 ans et plus du Val de Marne de 2001 à 2006. Thèse universitaire présentée et soutenue le 11 juin 2008 à l'université Paris Descartes (Paris 5).
21. Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, et al. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: how common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging* 2009; 26:519–36.
22. Hanigan MH, Dela Cruz BL, Thompson DM, et al. Use of prescription and non prescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy: questionnaire validation. *J Oncol Pharm Pract*, 2008; 14:123–30.
23. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther*, 2007; 32:169–75.
24. Werneke U, Earl J, Seydel C, et al. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer*, 2004; 90:408–13.
25. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2006; 6:546–58.
26. Engdal S, Klepp O, Nilsen OG. Identification and exploration of herb-drug combinations used by cancer patients. *Integr Cancer Ther*, 2009; 8:29–36.

27. Shih V, Chiang JY, Chan A. Complementary and alternative medicine (CAM) usage in Singaporean adult cancer patients. *Ann Oncol*, 2009; 20:752–57
28. McCune JS, Hatfi eld AJ, Blackburn AAR, et al. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer*, 2004; 12: 454–62
29. Cassileth B, Marjet Heitzer M, Gubili J. Integrative oncology: complementary therapies in cancer care. *Cancer Chemother Rev*, 2008; 3:204–11
30. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Cirepek L, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.*, 2001 ; 30:1044-8.
31. Adoubi KA, Diby KF, Nguetta R, et al. Facteurs de la mauvaise observance thérapeutique de l'hypertendu en Cote d'Ivoire. *Rev. Int. Sc. Méd*, 2006; 8(2) :18-22
32. Golay A, Nguyen Howles M, Mateiciuc S, et al. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Revue Médicale Suisse* 2004 ; 520:article 23778
33. CCECQA. Comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009. Mars 2011. [http://www.ccecqa.asso.fr/sites/ccecqa.cpm.aquisante.priv/files/ENEIS-RapportComparaison\\_2004-2009%20final-Mars2011.pdf](http://www.ccecqa.asso.fr/sites/ccecqa.cpm.aquisante.priv/files/ENEIS-RapportComparaison_2004-2009%20final-Mars2011.pdf), consulté le 14/03/2013
34. Bégaud B et al. Does age increase the risk of adverse drug reaction?. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 2002; 54:548-552
35. Doucet J, et al. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La presse médicale*, octobre 1999;28(32):1789-1793
36. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*, 2005;17:123–32.
37. Maggiore RH, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist*, 2010;15:507–22
38. Allison P, Cayrou S. Cancer : la maladie et ses thérapeutiques. Education du patient : Modèle, pratique et évaluation. *Inpes* 2010;264-300.
39. <http://www.arc-cancer.net/Quest-ce-que-le-cancer-/article/Quest-ce-que-le-cancer.html>, consulté le 23/04/2012
40. INCa. Comprendre la chimiothérapie. Guide d'information cancer info. Réédition actualisée 2008. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chimiotherapie>, consulté le 16/04/2013

41. <http://www.arc-cancer.net/Les-types-de-cancer/article/Les-types-de-cancer.html>, consulté le 07/02/2012
42. Scoazec J-Y, Sabourin J-C. 2010 : septième édition de la classification TNM. Annales de pathologie 2010;30:2-6
43. INCa. La situation du cancer en France en 2011. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles.html>, consulté le 16/04/2013
44. <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2011/Les-chiffres-2011-du-cancer>, consulté le 02/02/2012
45. <http://www.arc-cancer.net/Le-cancer-en-chiffres/article/Le-cancer-en-chiffres.html>, consulté le 07/02/2012
46. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Dossier du CNHIM. Revue d'évaluation sur le médicament XXIX. Novembre 2008. 5-6
47. <http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/chimiotherapie-principes-pratiques.html>, consulté le 23/04/2012
48. <http://www.medicalistes.org/spip/IMG/ppt/anticancereux.ppt>, consulté le 23/04/2012
49. Mauro MJ, O'Dwyer M, Heinrich MC, et al. STI571 : a paradigm of new agents for cancer therapeutics. J Clin Oncol, 2002;20:325-34.
50. Fumoleau P, Campone M, Coudert B, et al. Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER). Bull Cancer, 2007 ;94 (Suppl. FMC):F147-70
51. Garber K. Industry makes strides in melanoma. Nature Biotechnology, 2010 ;28:763-4
52. De Cremoux P, Diéras V, Poupon M-P, et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. Bull Cancer, 2004 ;91(12):917-27
53. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol, 2003; 48:133–43
54. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug–drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA, 2003;289:1652-8.
55. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother, 2002;36:1331-6.
56. Strandell J, Bate A, Lindquist M, et al. The Swedish, Finnish, Interaction X-referencing drug–drug interaction database (the SFINX group). Drug–drug interactions — a preventable patient safety issue? Br J Clin Pharmacol, 2007;65:144-6.



57. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 2004;329:15-9.
58. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug–drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm*, 2007;3:426-37.
59. Doubova SV, Reyes-Morales H, del Pilar Torres-Arreola L, et al. Potential drug–drug and drug–disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res*, 2007;7:147.
60. Tulner LR, Frankfort SV, Gijssen G, et al. Drug–drug interactions in a geriatric outpatient cohort. *Drugs Aging*, 2008;25:343-55.
61. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, et al. Prevalence of drug–drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*, 2008;19:413-20.
62. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, et al. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther*, 2005;30:13-20.
63. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003;58:773-8.
64. Camelia Bucșa, Andreea Farcaș, Irina Cazacu, et al. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *European Journal of Internal Medicine*, 2013; 24(1):27–33
65. Becker ML, Kallewaard M, Caspers P, et al. Hospitalizations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007;16:641-51
66. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*, 2009; 20:1907–12
67. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol*, 2004;5:489–96
68. Blower P, de Wit R, Goodin S, et al. Drug–drug interactions in oncology : why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005;55:117–42.
69. American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics annual meeting. (6 ONC ; 2012 ; National Harbor, Maryland). 12-month Rates of Potential Drug Metabolizing and Transporter Based Drug-Drug Interactions with Enzyme-Targeted Oral Antineoplastic Drugs par Steven Bowlin.

70. Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, et al. Assessment of potential drug–drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly*, 2010 ;140:w13043
71. Moreira Reis AM, de Bortoli Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*, 2011;66:9-15.
72. J Howell, A Szabatura, AH Seung, et al. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract*, 2008;14(3):157-62
73. A Jarkowski. Possible contribution of aprepitant to ifosfamide-induced neurotoxicity. *Am J Health-Syst Pharm*, 2008;65:2229-31
74. Hansen Ho, Yuen C. Aprepitant-associated ifosfamide neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract.*, 2010;16(2):137-8.
75. Di Castri A, Jacquot JM, Hemmi P, et al. Interactions médicamenteuses : étude de 409 ordonnances établies à l'issue d'une hospitalisation gériatrique. *Thérapie*, 1995 ; 50 : 259-264
76. Bjorkman IK, Fastbom J, IK Schmidt IK and al. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*, 2002 ;36(11) : 1675-81
77. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, et al. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *Journal of Pineal Research*, 2003; 35 (1): 12–15
78. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy & Oncology*, 2009;92(1):4-14
79. Brenner H, Gondos A, and Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*, 2008 ; 111 (5) : 2521-2526
80. Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clinical Oncology*, 2004 ;6(8):549–560

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Développement d'une cellule cancéreuse <sup>39</sup> .....                                                                                               | 21 |
| Figure 2 : Cancérogénèse <sup>40</sup> .....                                                                                                                        | 21 |
| Figure 3 : Classement de l'incidence des cancers en France pour l'année 2005 <sup>45</sup> .....                                                                    | 23 |
| Figure 4 : Cible de l'action des chimiothérapies sur les différentes phases du cycle<br>cellulaire <sup>47</sup> .....                                              | 25 |
| Figure 5 : Cibles de l'action des agents intercalants, agents alkylants, antimétaboliques et<br>poisons du fuseau <sup>47</sup> .....                               | 25 |
| Figure 6 : Mécanisme d'action des topoisomérases I <sup>48</sup> .....                                                                                              | 26 |
| Figure 7 : Cibles de l'action du méthotrexate et du 5-fluorouracile <sup>47</sup> .....                                                                             | 28 |
| Figure 8 : Cibles de l'action des agents du fuseau <sup>47</sup> .....                                                                                              | 29 |
| Figure 9 : Mécanisme d'action de l'Imatinib <sup>49</sup> .....                                                                                                     | 30 |
| Figure 10 : Mécanisme d'action des molécules interférant avec les récepteurs HER <sup>50</sup> .....                                                                | 31 |
| Figure 11 : Mécanisme d'action de l'Ipilimumab <sup>51</sup> .....                                                                                                  | 32 |
| Figure 12 : Mécanisme d'action des estrogènes, anti-estrogènes et anti-aromatases <sup>52</sup> .....                                                               | 33 |
| Figure 13 : Organigramme .....                                                                                                                                      | 44 |
| Figure 14 : Répartition des patients selon leur pathologie cancéreuse .....                                                                                         | 50 |
| Figure 15 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur<br>traitement personnel prescrit par ordonnance avant le début du TMAC..... | 52 |
| Figure 16 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur<br>traitement personnel (tous compris).....                                 | 53 |
| Figure 17 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur<br>traitement suite au début du TMAC .....                                  | 54 |
| Figure 18 : Répartition des patients selon la prise de produits de médecine alternative .....                                                                       | 55 |
| Figure 19 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM au<br>sein de leur traitement personnel.....                                  | 56 |
| Figure 20 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM entre<br>leur traitement personnel et le TMAC à venir.....                    | 57 |
| Figure 21 : Relation nombre de médicaments prescrits - IM.....                                                                                                      | 59 |
| Figure 22 : Relation nombre de molécules de tous types - IM .....                                                                                                   | 60 |
| Figure 23 : Relation nombre de molécules prescrites - IM.....                                                                                                       | 63 |
| Figure 24 : Relation nombre de molécules prises (toutes comprises) - IM.....                                                                                        | 64 |
| Figure 25 : Relation nombre de molécules (protocole de TMAC inclus) - IM.....                                                                                       | 65 |
| Figure 26 : Répartition des patients en fonction de l'IM de plus haut niveau de contrainte<br>dans le traitement personnel du patient .....                         | 69 |

|                                                                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Figure 27 : Répartition des patients selon l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré entre le traitement personnel et le protocole de TMAC .....</i> | <i>70</i> |
| <i>Figure 28 : Répartition des IM selon leur niveau de contrainte .....</i>                                                                                 | <i>71</i> |
| <i>Figure 29 : Répartition des IM selon leur niveau de contrainte .....</i>                                                                                 | <i>72</i> |
| <i>Figure 30 : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM .....</i>                                                                          | <i>73</i> |
| <i>Figure 31 : Répartition des molécules du protocole de TMAC les plus impliquées dans une IM .....</i>                                                     | <i>74</i> |
| <i>Figure 32 : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM avec le TMAC .....</i>                                                             | <i>75</i> |
| <i>Figure 33 : Taux de patients exposé à au moins une toxicité au sein de leur traitement personnel.....</i>                                                | <i>78</i> |
| <i>Figure 34 : Taux de patients exposé à au moins une toxicité au sein de leur traitement personnel.....</i>                                                | <i>81</i> |
| <i>Figure 35 : Taux de patients exposé à au moins une toxicité entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC .....</i>                            | <i>82</i> |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tableau I : Classification générale TNM.....</i>                                                                                                                                | <i>22</i> |
| <i>Tableau II : Age moyen des patients .....</i>                                                                                                                                   | <i>49</i> |
| <i>Tableau III : Caractéristiques des patients.....</i>                                                                                                                            | <i>49</i> |
| <i>Tableau IV : Répartition des patients selon leur pathologie cancéreuse.....</i>                                                                                                 | <i>50</i> |
| <i>Tableau V : Répartition des patients selon la présence ou pas de pathologies associées ....</i>                                                                                 | <i>51</i> |
| <i>Tableau VI : Répartition des pathologies associées des patients de l'étude .....</i>                                                                                            | <i>51</i> |
| <i>Tableaux VII et VIII : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement personnel prescrit par ordonnance avant le début du TMAC.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Tableaux IX et X: Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement personnel (tous types compris) .....</i>                               | <i>53</i> |
| <i>Tableau XI et XII : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules au sein de leur traitement suite au début du TMAC.....</i>                                      | <i>54</i> |
| <i>Tableau XIII : Répartition des patients selon la prise de produits de médecine alternative. ..</i>                                                                              | <i>55</i> |
| <i>Tableau XIV : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM au sein de leur traitement personnel.....</i>                                           | <i>56</i> |
| <i>Tableau XV : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'au moins une IM entre leur traitement personnel et le TMAC à venir.....</i>                              | <i>57</i> |
| <i>Tableau XVI : Relation âge - IM.....</i>                                                                                                                                        | <i>58</i> |
| <i>Tableau XVII : Relation consommation d'alcool – IM.....</i>                                                                                                                     | <i>58</i> |
| <i>Tableau XVIII : Relation nombre de médicaments prescrits - IM .....</i>                                                                                                         | <i>59</i> |
| <i>Tableau XIX : Relation nombre de molécules de tous type - IM.....</i>                                                                                                           | <i>60</i> |
| <i>Tableau XX : Relation pathologie associée - IM .....</i>                                                                                                                        | <i>61</i> |
| <i>Tableau XXI : Relation – âge.....</i>                                                                                                                                           | <i>62</i> |
| <i>Tableau XXII : Relation consommation d'alcool ou de tabac - IM .....</i>                                                                                                        | <i>62</i> |
| <i>Tableau XXIII : Relation nombre de molécules prescrites - IM.....</i>                                                                                                           | <i>63</i> |
| <i>Tableau XXIV : Relation nombre de molécules prises (toutes comprises) - IM .....</i>                                                                                            | <i>64</i> |
| <i>Tableau XXV : Relation nombre de molécules (protocole de TMAC inclus) – IM.....</i>                                                                                             | <i>65</i> |
| <i>Tableau XXVI : Relation pathologie associée - IM.....</i>                                                                                                                       | <i>66</i> |
| <i>Tableau XXVII : Relation pathologie cancéreuse - IM.....</i>                                                                                                                    | <i>67</i> |
| <i>Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré dans le traitement personnel du patient .....</i>                                 | <i>69</i> |
| <i>Tableau XXIX : Répartition des patients selon l'IM de plus haut niveau de contrainte repéré entre le traitement personnel et le protocole de TMAC .....</i>                     | <i>70</i> |

|                                                                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tableau XXX : Répartition des différents types d'IM au sein des traitements personnels des patients.....</i>                     | <i>71</i> |
| <i>Tableau XXXI : Répartition des différents types d'IM entre le traitement personnel et le protocole de TMAC des patients.....</i> | <i>72</i> |
| <i>Tableau XXXII : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM .....</i>                                              | <i>73</i> |
| <i>Tableau XXXIII : Répartition des molécules du protocole TMAC les plus impliquées dans une IM .....</i>                           | <i>74</i> |
| <i>Tableau XXXIV : Répartition des molécules les plus impliquées dans une IM avec le TMAC .....</i>                                 | <i>75</i> |
| <i>Tableau XXXV : Répartition du niveau d'observance au traitement personnel .....</i>                                              | <i>76</i> |
| <i>Tableau XXXVI : Relation nombre de molécules dans le traitement personnel et niveau d'observance .....</i>                       | <i>76</i> |
| <i>Tableau XXXVII : Relation entre l'âge des patients et le niveau d'observance .....</i>                                           | <i>76</i> |
| <i>Tableau XXXVIII : Intervention pharmaceutique et actions médicales .....</i>                                                     | <i>77</i> |
| <i>Tableau XXXIX : Type d'intervention pharmaceutique.....</i>                                                                      | <i>78</i> |
| <i>Tableau XL : Taux de patients exposé à au moins une toxicité dans leur traitement personnel .....</i>                            | <i>79</i> |
| <i>Tableau XLI : Taux de patients exposé à au moins une toxicité entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC.....</i>   | <i>79</i> |
| <i>Tableau XLII : Survenue d'une toxicité induite par une IM au sein du traitement personnel du patient .....</i>                   | <i>80</i> |
| <i>Tableau XLIII : Survenue d'une toxicité induite par une IM entre le traitement personnel et le TMAC .....</i>                    | <i>80</i> |
| <i>Tableau XLIV : Taux de patients exposé à au moins une toxicité au sein de leur traitement personnel.....</i>                     | <i>81</i> |
| <i>Tableau XLV : Taux de patients exposé à au moins une toxicité entre leur traitement personnel et le protocole de TMAC.....</i>   | <i>82</i> |

## **ANNEXES**

## Annexe 1 : note informative au patient

### CONSULTATION PHARMACEUTIQUE : NOTE INFORMATIVE

#### **Pourquoi une consultation avec le pharmacien ?**

Dans une démarche d'amélioration de votre prise en charge médicamenteuse, le Centre Antoine-Lacassagne, vous propose une consultation pharmaceutique.

Celle-ci a pour but de répertorier l'ensemble des médicaments que vous prenez au quotidien, afin d'adapter au mieux le traitement que l'oncologue vous prescrira par la suite.

#### **Éléments importants :**

Le jour de cette consultation vous devrez apporter avec vous :

- Toutes les ordonnances que vous possédez.
- Toutes les boîtes de médicaments qui vous sont prescrits.
- Toutes les boîtes de médicaments que vous avez acheté directement chez votre pharmacien sans prescription médicale.
- Toutes les boîtes de phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, naturothérapie, oligothérapie et de compléments alimentaires que vous prenez



## Annexe 2 : compte rendu type de la consultation pharmaceutique

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| CONSULTATION PHARMACEUTIQUE – Marie STEVE-DUMONT, Interne. |
|------------------------------------------------------------|

NOM PRENOM / IPP

Médecin référent :

Pathologie cancéreuse :

Autres pathologies :

-  
-

Liste des traitements :

-  
-  
-

Interactions médicamenteuses trouvées :

- NIVEAU DE CONTRAINTE DES INTERACTIONS:

- MOLECULE 1 + MOLECULE 2 : description de l'effet indésirable potentiel
- MOLECULE 1 + MOLECULE 2 : description de l'effet indésirable potentiel

- NIVEAU DE CONTRAINTE DE L'INTERACTION:

- MOLECULE 1 + MOLECULE 2 : description de l'effet indésirable potentiel

Solutions envisageables pour les réduire (si applicable) :

Paramètres à surveiller (si applicable) :

Score d'observance (test TEO) : /6

Conclusion observance des traitements per os : TRES BONNE / BONNE / MAUVAISE.

Conseil concernant la possibilité de prescrire ou pas un traitement *per os*.

Traitement anti-cancer à venir : PROTOCOLE

Interactions médicamenteuses trouvées entre le traitement et le traitement anti-cancer :

- NIVEAU DE CONTRAINTE DES INTERACTIONS:

- MOLECULE 1 + MOLECULE 2 : description de l'effet indésirable potentiel
- MOLECULE 1 + MOLECULE 2 : description de l'effet indésirable potentiel

- NIVEAU DE CONTRAINTE DE L'INTERACTION:

- MOLECULE 1 + MOLECULE 2 : description de l'effet indésirable potentiel

Solutions envisageables pour les réduire (si applicable) :

Paramètres à surveiller (si applicable) :

### Annexe 3 : grille de recueil pour la consultation pharmaceutique

#### CONSULTATION PHARMACEUTIQUE

Date :           Prescripteur :

#### IDENTIFICATION DU PATIENT

IPP :           Initiales :

Date de naissance :           Sexe : F ☐ M ☐

#### PATHOLOGIES ET HABITUDES PATIENT

Pathologie cancéreuse :

Autres pathologies :

Alcool (> 2 verres/jour)

☐

Tabac

☐

#### LISTE DE SES TRAITEMENTS

| <i>Traitement sur ordonnance</i>       |                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <i>Traitements moment consultation</i> | <i>Traitements supplémentaires des 3 derniers mois</i> |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
| <i>Traitement en automédication</i>    | <i>Traitement de médecine alternative</i>              |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |
|                                        |                                                        |

### OBSERVANCE SUBJECTIVE (TEO)

|                                                                                                                                                                   | Oui                      | Non                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Depuis votre dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Score TEO :** \_\_\_\_/6

**Conclusion :** \_\_\_\_\_

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

|         |         |         |          |
|---------|---------|---------|----------|
| ____ CI | ____ AD | ____ PE | ____ APC |
| 1 :     |         |         |          |
| 2 :     |         |         |          |
| 3 :     |         |         |          |
| 4 :     |         |         |          |
| 5 :     |         |         |          |
| 6 :     |         |         |          |
| 7 :     |         |         |          |
| 8 :     |         |         |          |
| 9 :     |         |         |          |
| 10 :    |         |         |          |



L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

Le Coordonnateur

P/Le Président de l'Université Montpellier I

La Directrice de l'U.F.R

Le vieillissement de la population est, entre autre, responsable d'une augmentation du nombre de patients polymédiqués et de l'incidence des cancers. La iatrogénie, due en partie aux interactions médicamenteuses (IM), est une cause non négligeable d'hospitalisations chez les patients âgés. Dans ce contexte, une consultation pharmaceutique destinée aux personnes de plus de 65 ans avant l'instauration d'un traitement médicamenteux anti-cancer (TMAC) a été instaurée afin de repérer les IM au sein de leurs prescriptions.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la fréquence des IM en onco-gériatrie.

Une étude prospective a été menée au Centre Antoine-Lacassagne de Nice sur une période de 4 mois. Le recueil des données a été réalisé à partir des consultations pharmaceutiques et des dossiers patients informatisés. Des analyses multivariées ont été effectuées.

Dans cette étude, 94 patients ont été inclus. Au total, 335 IM ont été recensées. Au moins une IM entre les traitements personnels et le TMAC a été trouvée chez 62,8% des patients. Les molécules les plus souvent impliquées dans une IM au sein du protocole de TMAC sont les traitements anti-émétiques. Les molécules anti-cancer ne sont impliquées que dans peu d'IM. Les consultations ont mené dans 60 cas à au moins une intervention pharmaceutique. Au moins une toxicité induite par une IM incluant le protocole de TMAC a été avérée chez 21,3% des patients.

Cette étude a permis d'envisager une surveillance renforcée des patients à risque d'IM par la mise en place d'une collaboration étroite entre pharmacien et oncologues.

Mots clés : Interaction médicamenteuse, Oncogériatrie, Polymédication