

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation des interactions médicamenteuses chez 88 patients traités pour
cancer pulmonaire ou digestif au Centre Oscar Lambret**

Présentée et soutenue publiquement le 02/12/2019 à 18h00

au Pôle Recherche

par Vincent GHYSEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc Lambert

Monsieur le Docteur Romain Nicot

Monsieur le Docteur Guillaume Marliot

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : « celles-ci sont propres à leurs auteurs »

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CI : Contre-indication

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COL : Centre Oscar Lambret

CT : Chimiothérapie

EI : Effet indésirable

IM : Interaction médicamenteuse

ECG : Électrocardiogramme

HAS : Haute Autorité de la santé

IMP : Interaction médicamenteuse potentielle

PDI : Risque d'interaction médicamenteuse

PPS : Plan personnalisé de soin

TCO : Thérapie ciblée orale

SNC : Système nerveux central

Table des matières

Résumé	13
1. Introduction	14
2. Méthodes	16
2.1 Les méthodes de sélection	16
2.2 Les méthodes d'intervention	16
2.3 Les méthodes d'évaluation	17
2.4 Les autres méthodes	18
2.4.1 Les méthodes statistiques	18
2.4.2 Les considérations éthiques	19
3. Résultats	20
3.1 Descriptif démographique et clinique	20
3.2 Descriptif des interactions	22
4.2.1 Descriptif par interaction	22
4.2.2 Descriptif par patient	24
4.2.2.1 Interactions théoriques	24
4.2.2.2 Interactions observées	27
4.2.2.3 Interactions impliquant la chimiothérapie	30
3.3 Description des toxicités	33
3.4 Association entre polymédication et interaction médicamenteuse	34
4. Discussion	37
4.1 Les résultats de l'étude et leurs implications	37
4.2 Les forces et faiblesses de l'étude	39
4.3 Les changements à proposer à l'issue de l'étude	40
Références bibliographiques	43
Annexe	45

RESUME

Introduction : Les patients atteints d'un cancer sont particulièrement à risque d'interactions médicamenteuses. Pourtant, le risque d'interactions médicamenteuses en oncologie reste peu étudié en France. L'objectif principal de cette étude est de décrire la proportion d'interactions médicamenteuses chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire ou digestif.

Méthode : Analyse des prescriptions médicamenteuses à l'aide de deux logiciels (Thériaque et DDI Predictor) chez les patients hospitalisés en oncologie au centre Oscar Lambret. Le recueil de données a été effectué du 27/05/2019 au 07/07/2019 sur 93 patients.

Résultats : Sur les 88 patients inclus dans l'étude, 544 interactions médicamenteuses ont été identifiées pour 66 patients (75,0%, IC 95% : 64 ;6-83 ;6). Pour 20 patients (22,7% IC :14,5-32,9%) une association déconseillée ou contre-indication théorique a été répertoriée. L'étoposide était la molécule anticancéreuse la plus impliquée dans les associations contre-indiquées ou déconseillées. Aucune association déconseillée ou contre indiquée n'a été observée chez les 49 patients traités par chimiothérapie durant leur séjour. Les toxicités les plus fréquentes sont l'altération de la vigilance et les troubles métaboliques notamment les hyperkaliémies. En analyse multivariée, l'utilisation d'au moins 3 médicaments était un facteur de risque d'interaction médicamenteuse (83 vs 23%, $p < 0.001$).

Conclusion : Les interactions médicamenteuses chez les patients hospitalisés en cancérologie restent un sujet majeur. Il est important de poursuivre et renforcer la collaboration entre médecins et pharmaciens afin de prévenir au mieux la survenue d'interactions médicamenteuses.

1. INTRODUCTION

L'interaction médicamenteuse est définie comme l'effet d'un médicament sur l'action d'un autre lorsqu'ils sont prescrits en même temps ou à intervalles rapprochés. Cette association peut provoquer soit une augmentation, soit une diminution de l'action, mais elle peut aussi la modifier, voire faire apparaître des activités nouvelles. Les interactions médicamenteuses peuvent être bénéfiques et recherchées dans un but de synergie additive ou potentialisatrice ou bien constituer des incompatibilités. (1)

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

Dans la population générale, 20–30% des effets indésirables sont causés par les interactions médicamenteuses (2). En cancérologie, les interactions médicamenteuses sont la cause de 4% des décès et responsables de 2% des hospitalisations (3).

Les interactions médicamenteuses relèvent d'un intérêt particulier en oncologie en raison de la fenêtre thérapeutique étroite de nombreux anti-cancéreux administrés et des comorbidités fréquentes chez ces patients, notamment les insuffisances rénales et hépatiques (4).

La polymédication est le principal facteur de risque de survenue d'interaction médicamenteuse. (5). Le nombre d'interactions augmente de manière rapide avec le nombre de substances consommées. (1). Tout patient est exposé à un risque d'interaction médicamenteuse dès lorsqu'il prend plusieurs médicaments.

Les interactions médicamenteuses en oncologie sont en train de devenir courantes en raison de la croissance exponentielle du nombre de nouvelles options thérapeutiques des agents anti-cancéreux potentiels et de la prolongation de l'espérance de vie des patients cancéreux. (3)

En effet, les polypathologies fréquentes chez les patients âgés motivent souvent la prescription conjointe de plusieurs médicaments. De plus, en oncologie les patients reçoivent couramment de nombreux médicaments pour traiter les complications liées au cancer, aux effets secondaires des traitements et aux comorbidités.

Fréquente chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou digestif, le risque d'interaction médicamenteuse est pourtant peu étudié en oncologie. (12)

En 2012, plus de 27 milliards d'euros ont été consacrés aux dépenses publiques de médicaments en France. Par rapport aux pays voisins, la France se caractérise par une consommation importante de médicaments et demeure en termes de volume, l'un des premiers consommateurs européens de médicaments. (6)

L'objectif de cette étude est d'évaluer les interactions médicamenteuses chez les patients traités pour un cancer pulmonaire ou digestif au COL. Secondairement, de décrire le type d'interaction observée, d'identifier les conséquences cliniques et de décrire l'association entre polymédication et interaction médicamenteuse.

2. METHODE

2.1. Les méthodes de sélection

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hospitalisé >24h au 3B ou 3D ayant reçu un traitement par chimiothérapie ou non. Première cohorte du 27/05/19 au 16/06/2019 et deuxième cohorte du 16/06/2019 au 07/07/2019. Dans le cas de patients ayant réalisé plusieurs séjours sur la période donnée, seul le 1er séjour a été pris en compte. La deuxième extraction a été effectuée afin d'augmenter l'effectif.
- Sur le tableau des prescriptions, seul les patients ayant le statut d'activité « fait » a été retenu. Pour les autres statuts : « A faire », « Annulé », « Autres », « Programmé », « Suspendu », il n'y a pas eu de délivrance. Cf Annexe 1 « *Tableau des prescriptions médicamenteuses* »

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- < 18 ans
- Non suivi au COL

Les données ont été recueillies de manière rétrospective.

2.2. Les méthodes d'intervention

La prévalence des IMP a été étudiée à travers les délivrances de médicaments définies comme l'ensemble des médicaments délivrés pour un même patient à la même date.

Les demandes d'extraction ont été faites à partir de DXCare pour les prescriptions médicamenteuses et les données cliniques et à partir du logiciel CHIMIO® pour les chimiothérapies administrées.

L'identification des interactions médicamenteuses potentielles a été réalisée à partir du logiciel Thériaque (banque de données de tous les médicaments utilisés en France) utilisé au COL, mis à jour quotidiennement et diffusé par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, agréé par la HAS (Haute Autorité de santé). Un deuxième logiciel DDI predictor a été utilisé. Ce logiciel analyse plus spécifiquement les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique médié par les cytochromes P450, 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2.

Un recueil Excel complémentaire a été créé pour les données de toxicité. Cf *Annexe 2 : Recueil des données de toxicité*

2.3. Les méthodes d'évaluation

Les interactions ont été décrites par rapport au nombre total d'interactions :

- Au niveau d'interaction : Contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi ou à prendre en compte selon Thériaque, interaction DDI predictor non répertoriée Thériaque.

L'ANSM définit chacun de ces niveaux de la manière suivante :

- Contre-indication : « La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée » .
 - Association déconseillée : « L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient » .
 - Précaution d'emploi : « C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, ...) »
 - A prendre en compte : « Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. (7) »
- A la nature de l'interaction : pharmacodynamique ou pharmacocinétique
 - Au type d'interaction : inhibiteur, inducteur, antagoniste ou augmentation des effets indésirables

Les interactions ont été également décrites par patient : le nombre d'interaction par patient a été donné, ainsi que le niveau de contrainte maximal par patient, le nombre de patient présentant au moins une interaction de chaque type (pharmacocinétique, pharmacodynamique, inhibiteur,

inducteur, antagoniste ou augmentation des EI (effet indésirable)). Le nombre de patients présentant au moins une toxicité a été présenté pour chaque type de toxicité.

La proportion d'interactions médicamenteuses, définie par le nombre de patients présentant au moins 1 interaction rapporté au nombre total de patients, a été présentée avec son intervalle de confiance à 95%, dans la population totale et en sous-groupe selon le traitement ou non par chimiothérapie durant le séjour. Les proportions d'interactions théoriques de tout type, d'interactions théoriques de type contre-indication ou association déconseillée, d'interactions observées de tout type, d'interactions observées de type contre-indication ou association déconseillée ont été présentées. Dans le sous-groupe de patients traités par chimiothérapie durant le séjour, la proportion d'interactions avec la chimiothérapie a été également présentée.

Les interactions médicamenteuses de type contre-indication ou association déconseillée, les interactions observées et les interactions avec la CT ont été listées.

2.4. Les autres méthodes

2.4.1.1. Les méthodes statistiques

Les données ont été décrites à l'aide de fréquences et pourcentages (données catégorielles), moyennes, écart-types, médiane et extrêmes (données continues). La proportion d'interactions médicamenteuses a été présentée avec un intervalle de confiance à 95%, les différents types d'interaction ont été décrits.

L'association entre survenue d'interaction médicamenteuse et polymédication a été réalisée à l'aide du test du Khi-2 ou de Fisher exact en cas de faibles effectifs pour le nombre de médicaments catégorisé (<3 vs ≥ 3), et à l'aide du test t de Student si valide ou du test de Wilcoxon Mann-Whitney pour le nombre de médicaments en valeur continue.

Pour une proportion d'interaction estimée à 30%, un effectif de 70 patients recrutés sur 6 semaines a permis d'obtenir une précision de +/- 11% pour l'intervalle de confiance bilatéral à 95% du taux d'interaction médicamenteuse.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est Stata v15 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP).

2.4.1.2. Les considérations éthiques

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

3. RESULTAT

3.1. Descriptif démographique et clinique

Le nombre de patients hospitalisés >24h pour cancer pulmonaire ou digestif était de 88 patients sur une période de 6 semaines.

L'âge médian était de 63.5 ans (21 à 82 ans) et 65% des patients étaient des hommes.

Le nombre médian de prescriptions par patient (hors chimio) était de 8 médicaments (0 à 28).

49 patients sur 88 (56%) ont reçu une chimiothérapie (CT) durant leur séjour.

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

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

3.2. Descriptif des interactions

3.2.1. Descriptif par interaction

En population globale :

On a compté :

- 544 interactions théoriques, dont 27 associations déconseillées + 2 contre-indications (CI).
- 16 interactions observées, dont 2 associations déconseillées et aucune CI.

67% des interactions théoriques étaient pharmacodynamique et 33% étaient pharmacocinétiques.

Dans le sous-groupe n'ayant pas reçu de CT durant le séjour :

On a compté :

- 324 interactions théoriques, dont 13 associations déconseillées et aucune CI.
- 9 interactions observées, dont 2 associations déconseillées et aucune CI.

Dans le sous-groupe ayant reçu une CT durant le séjour :

On a compté :

- 220 interactions théoriques, dont 14 associations déconseillées + 2 CI.
- 7 interactions observées, dont aucune association déconseillée et aucune CI.
- On a noté 16 interactions théoriques impliquant la chimiothérapie, dont 12 associations déconseillées, et aucune interaction observée avec la CT.

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

Les interactions de type contre-indication et association déconseillée, les interactions observées et les interactions impliquant la chimiothérapie seront listées dans les sections suivantes.

Caractéristiques	Population globale		Population sans CT au cours du séjour		Population avec CT au cours du séjour		
	Interaction théorique N=544	Interaction observée N=16	Interaction théorique N=324	Interaction observée N=9	Interaction théorique N=220	Interaction observée N=7	Interaction théorique avec la CT N=16
Niveau de contrainte de l'interaction							
Interaction DDI predictor (non répertoriée thériaque)	13 2.4%	1 6.3%	2 0.6%	0 0.0%	11 5.0%	1 14.3%	0 0.0%
A prendre en compte	38 70.6%	0 0.0%	22 69.8%	0 0.0%	15 71.8%	0 0.0%	2 12.5%
Précaution d'emploi	4 8%	1 81.3%	6 25.6%	7 77.8%	8 35%	6 85.7%	2 12.5%
Association déconseillée	11 21.7%	3 12.5%	83 25.6%	7 22.2%	15 6.4%	0 0.0%	2 75.0%
Contre-indication	27 5.0%	2 0.0%	13 4.0%	2 0.0%	14 6.4%	0 0.0%	2 0.0%
Type d'interaction							
Pharmacocinétique	2 0.4%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 0.9%	0 0.0%	0 0.0%
Pharmacodynamique	17 32.7%	5 31.3%	12 37.3%	2 22.2%	57 25.9%	3 42.9%	1 6.3%
Inducteur - Diminue l'effet du 2 ^{ème} médicament	8 16%	1 68.8%	20 62.7%	7 77.8%	16 74.1%	4 57.1%	1 93.8%
Inhibiteur - Augmente l'effet du 2 ^{ème} médicament	36 67.3%	1 31.3%	3 9.3%	0 0.0%	3 13.6%	0 0.0%	5 31.3%
Effet antagoniste	16 30.9%	5 31.3%	11 35.5%	2 22.2%	53 24.1%	3 42.9%	0 0.0%
Augmentation effet indésirable des deux molécules	8 15%	1 6.3%	4 12.2%	0 0.0%	13 5.9%	1 14.3%	1 6.3%
	4 0.7%	0 0.0%	1 0.3%	0 0.0%	3 1.4%	0 0.0%	0 0.0%
	1 0.2%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.5%	0 0.0%	0 0.0%

3.2.2. Descriptif par patient

3.2.2.1. Interactions théoriques

En population globale :

- Au moins une interaction médicamenteuse théorique a été répertoriée pour 66/88 patients (75.0%, IC95% : 64.6-83.6%). Le nombre total d'interactions théoriques était de 544.
- Au moins une association déconseillée ou contre-indication théorique a été répertoriée pour 20/88 patients (22.7%, IC95% : 14.5-32.9%). Le nombre total d'AD ou CI théoriques était de 29.
- Le nombre médian d'interaction théorique était de 3 par patient (0 à 59).

Parmi les 49 patients traités par CT durant leur séjour :

- Au moins une interaction médicamenteuse théorique a été répertoriée pour 31/49 patients (63.3%, IC95% : 48.3-76.6%). Le nombre total d'interactions théoriques était de 220.
- Au moins une association déconseillée ou contre-indication théorique a été répertoriée pour 10/49 patients (20.4%, IC95% : 10.2-34.3%). Le nombre total d'AD ou CI théoriques était de 16.

Parmi les 39 patients non traités par CT durant leur séjour :

- Au moins une interaction médicamenteuse théorique a été répertoriée pour 35/39 patients (89.7%, IC95% : 75.8-97.1%). Le nombre total d'interactions théoriques était de 324.
- Au moins une association déconseillée théorique a été répertoriée pour 10/39 patients (25.6%, IC95% : 13.0-42.1%). Le nombre total d'AD ou CI théoriques était de 13.

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

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

Tableau 4 : Liste des contre-indications ou associations déconseillées théoriques (29 interactions, 20 patients)

Patient	CT durant le séjour	Interaction théorique	Type d'interaction	Niveau de contrainte	Toxicité
Patient 1	Non	ACIDE ACETYSALICYLIQUE - CLOPIDOGREL	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Troubles de la coagulation
Patient 8	Non	TINZAPARINE SODIQUE - ACIDE ACETYSALICYLIQUE	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Troubles de la coagulation
Patient 14	Non	CELECOXIB - ENOXAPARINE SODIQUE*	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Risques hémorragiques
Patient 16	Oui	HALDOL - HYDROXYZINE	Pharmacodynamique	Contre-indication	Trouble du rythme ventriculaire
Patient 17	Non	PHOSPHONEUROS - LEVOTHYROXINE IRBESARTAN / HCTZ - BISACODYL*	Pharmacocinétique, effet inducteur Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée	Hypokaliémie
Patient 20	Oui	ETOPOSIDE- ZOPICLONE** ETOPOSIDE – ALPRAZOLAM**	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée	Akinésie colique Altération de la vigilance
Patient 23	Oui	ETOPOSIDE – OXYCODONE**	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Altération de la vigilance
Patient 32	Non	TRAMADOL - DIOSMECTITE ZOPICLON - DIOSMECTITE ALPRAZOLAM - DIOSMECTITE	Pharmacodynamique Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée Association déconseillée	Altération de la vigilance Altération de la vigilance Altération de la vigilance
Patient 34	Oui	HYDROXYZINE - METHADONE	Pharmacodynamique	Contre-indication	Trouble du rythme ventriculaire
Patient 41	Oui	ETOPOSIDE – AMITRIPTYLINE** IRBESARTAN - MOVICOL ETOPOSIDE – TRAMADOL** ETOPOSIDE – PREGABALINE**	Pharmacodynamique Pharmacodynamique Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée Association déconseillée Association déconseillée	Altération de la vigilance Hyperkaliémie Altération de la vigilance Altération de la vigilance
Patient 43	Non	PERINDOPRIL / INDAPAMIDE - KALEORID	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Hyperkaliémie
Patient 44	Oui	METFORMINE – ETOPOSIDE** INSULINE – ETOPOSIDE**	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée	Acidose lactique Hypoglycémie
Patient 55	Non	KETOPROFENE - ENOXAPARINE SODIQUE	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Risques hémorragiques
Patient 57	Oui	PANTOPRAZOLE – METHOTREXATE**	Pharmacocinétique, effet inhibiteur	Association déconseillée	
Patient 67	Non	PERINDOPRIL - KALEORID	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Hyperkaliémie
Patient 73	Non	HALDOL - CYAMEMAZINE	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Trouble du rythme ventriculaire
Patient 80	Non	SPIRONOLACTONE - CHLORURE DE POTASSIUM	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Hyperkaliémie
Patient 81	Oui	IRBESARTAN/HCTZ - METFORMINE/SAXAGLIPINE	Pharmacodynamique	Association déconseillée	

Les 2 contre-indications théoriques (2 patients) sont de type pharmacodynamique, avec pour toxicité associée un trouble du rythme ventriculaire, et impliquent l'Hydroxyzine (1 interaction HALDOL – HYDROXYZINE et 1 interaction HYDROXYZINE - METHADONE). Aucune de ces contre-indications ne sera observée.

Sur les 27 associations déconseillées théoriques (18 patients) :

- 25 sont de type pharmacodynamique et 2 sont de type pharmacocinétique
- Les toxicités associées les plus fréquentes sont une altération de la vigilance (11 interactions, 6 patients) et une hyperkaliémie (4 interactions, 4 patients).
- 2 de ces interactions ont été observées : CELECOXIB - ENOXAPARINE SODIQUE (patient 14 – risque hémorragique) et IRBESARTAN / HCTZ – BISACODYL (patient 17 - hypokaliémie).
- 12 de ces interactions (7 patients) impliquent la CT : 11 impliquent l'etoposide (6 patients) et 1 le methotrexate (1 patient).

3.2.2.2. Interactions observées

En population globale :

- Au moins une interaction médicamenteuse est observée pour 11/88 patients (12.5%, IC95% : 6.4-21.3%). Le nombre total d'interactions observées est de 16.
- Au moins une association déconseillée est observée pour 2/88 patients (2.3%, IC95% : 0.3-8.0%). Le nombre total d'AD est de 2 (aucune CI).

Parmi les 49 patients traités par CT durant leur séjour :

- Au moins une interaction médicamenteuse est observée pour 5/49 patients (10.2%, IC95% : 3.4-22.2%). Le nombre total d'interactions observées est de 7.
- Aucune association déconseillée ou contre-indication n'est observée.

Parmi les 39 patients non traités par CT durant leur séjour :

- Au moins une interaction médicamenteuse est observée pour 6/39 patients (15.4%, IC95% : 5.9-30.5%). Le nombre total d'interactions observées est de 9.

- Au moins une association déconseillée est observée pour 2/39 patients (5.1%, IC95% : 0.6-17.3%). Le nombre total d'AD est de 2 (aucune CI).

Tableau 5 : Type des interactions observées dans la population globale et le selon le traitement par CT ou non durant le séjour.

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

Tableau 6 : Liste des interactions observées (16 interactions, 11 patients) :

Patient	CT durant le séjour	Interaction observée	Type d'interaction	Niveau de contrainte	Toxicité
Patient 10	Non	PREDNISOLONE - FUROSEMIDE	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Hypokaliémie
Patient 14	Non	KAYEXALATE - MORPHINE CELECOXIB - ENOXAPARINE SODIQUE KAYEXALATE - CALCIDOSE	Pharmacocinétique, Inducteur Pharmacodynamique Pharmacocinétique, Inducteur	Précaution d'emploi Association déconseillée Précaution d'emploi	Risques hémorragiques
Patient 16	Oui	FUROSEMIDE - METHYLPREDNISOLONE ALPRAZOLAM - APREPITANT	Pharmacodynamique Pharmacocinétique Inducteur et Inhibiteur	Précaution d'emploi DDI predictor	Hypokaliémie
Patient 17	Non	IRBESARTAN / HCTZ - BISACODYL	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Hypokaliémie
Patient 28	Non	AMITRIPTYLINE - MORPHINE MOVICOL - ENONAPARINE SODIQUE	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Précaution d'emploi Précaution d'emploi	Akinésie colique, Altération de la vigilance Hyperkaliémie
Patient 35	Oui	ALGINATE DE SODIUM / BICARBONATE DE SODIUM - MORPHINE SULFATE ALGINATE DE SODIUM / BICARBONATE DE SODIUM - XYLOCAINE GEL	Pharmacocinétique, Inducteur Pharmacocinétique, Inducteur	Précaution d'emploi Précaution d'emploi	
Patient 41	Oui	IRBESARTAN - HCTZ	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Altération de la fonction rénale, Hypotension
Patient 55	Non	BISOPROLOL - REPAGLINIDE	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Hypoglycémie
Patient 71	Oui	FUROSEMIDE - METHYLPREDNISOLONE	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Hypokaliémie
Patient 86	Non	FUROSEMIDE - METHYLPREDNISOLONE	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Dépression respiratoire, Altération de la vigilance
Patient 88	Oui	INDAPAMIDE - METHYLPREDNISOLONE	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Hypokaliémie

2 associations déconseillées ont été observées : CELECOXIB - ENOXAPARINE SODIQUE (patient 14 – risque hémorragique) et IRBESARTAN / HCTZ – BISACODYL (patient 17 - hypokaliémie).

Les autres interactions sont des précautions d'emploi (13 interactions) et 1 interaction non répertoriée thériaque relevée par DDI predictor.

Les toxicités associées les plus fréquentes sont des hypokaliémies (5 interactions, 5 patients).

Aucune interaction observée n'implique la chimiothérapie.

3.2.2.3. Interactions impliquant la chimiothérapie

Parmi les 49 patients ayant reçu une CT durant leur séjour :

- Au moins une interaction médicamenteuse théorique impliquant la chimiothérapie est répertoriée pour 9/49 patients (18.4%, IC95% : 8.8-32.0%). Le nombre total d'interactions théoriques avec la CT est de 16.
- Aucune interaction médicamenteuse observée impliquant la chimiothérapie n'est répertoriée.

Tableau 7 : Les chimiothérapies et les types d'interactions théoriques avec la CT

Caractéristiques (par patient)	Population avec CT au cours du séjour N=49	
Chimiothérapie		
Cisplatine	9	18.4%
Cisplatine, 5-FU, cetuximab	8	16.3%
Carboplatine, 5-FU, cetuximab	7	14.3%
Carboplatine, etoposide	6	12.2%
Nivolumab	5	10.2%
Bleomycine, etoposide, cisplatine	2	4.1%
Cisplatine, 5-FU	2	4.1%
Cisplatine, etoposide	2	4.1%
5-FU, cetuximab	1	2.0%
Cisplatine, gemzar	1	2.0%
Docetaxel, cisplatine, 5-FU	1	2.0%
FOLFIRINOX	1	2.0%
FOLFOX	1	2.0%
Methotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine	1	2.0%
Oxaliplatine, 5-FU	1	2.0%
Chimioembolisation	1	2.0%
Interaction théorique	9	18.4%
Nombre :		
0	40	81.6%
1	3	6.1%
2	5	10.2%
3	1	2.0%
Niveau d'interaction maximal		
A prendre en compte	1	2.0%
Précaution d'emploi	1	2.0%
Association déconseillée	7	14.3%
Interaction Pharmacocinétique	1	2.0%
Interaction Pharmacodynamique	9	18.4%
Inhibiteur	1	2.0%
Interaction observée	0	

Tableau 8 : Liste des interactions théoriques impliquant la chimiothérapie (16 interactions, 9 patients) :

Patient	CT durant le séjour	Interaction théorique	Type d'interaction	Niveau de contrainte	Toxicité
Patient 16	Folfirinox	FUROSEMIDE - OXALIPLATINE FUROSEMIDE - OXALIPLATINE	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	A prendre en compte Précaution d'emploi	Altération de la fonction rénale, Ototoxicité Ototoxicité
Patient 20	Carboplatine, etoposide	ETOPOSIDE- ZOPICLONE ETOPOSIDE - ALPRAZOLAM	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée	Akinésie colique Altération de la vigilance
Patient 23	Carboplatine, etoposide	ETOPOSIDE - OXYCODONE	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Altération de la vigilance
Patient 41	Carboplatine, etoposide	ETOPOSIDE - AMITRIPTYLINE ETOPOSIDE - TRAMADOL ETOPOSIDE - PREGABALINE	Pharmacodynamique Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée Association déconseillée	Altération de la vigilance Altération de la vigilance Altération de la vigilance
Patient 44	Carboplatine, etoposide	METFORMINE - ETOPOSIDE INSULINE - ETOPOSIDE	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée	Acidose lactique Hypoglycémie
Patient 53	Cisplatine	CISPLATINE - FUNGIZONE	Pharmacodynamique	A prendre en compte	Altération de la fonction rénale
Patient 57	Methotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine	PANTOPRAZOLE - METHOTREXATE ACIDE ACETYLSALICILIQUE - METHOTREXATE	Pharmacocinétique, Inhibiteur Pharmacodynamique	Association déconseillée Précaution d'emploi	Troubles de la coagulation, Aplasie
Patient 88	Carboplatine, etoposide	ALPRAZOLAM - ETOPOSIDE TRAMADOL - ETOPOSIDE	Pharmacodynamique Pharmacodynamique	Association déconseillée Association déconseillée	Altération de la vigilance Altération de la vigilance
Patient 92	Bleomycine, etoposide, cisplatine	METOCLOPRAMIDE - ETOPOSIDE	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Altération de la vigilance

16 interactions théoriques impliquent la CT : etoposide (6 patients), oxaliplatine (1 patient), cisplatine (1 patient), methotrexate (1 patient).

On compte 12 associations déconseillées théoriques impliquant la CT (7 patients) :

- 11 sont de type pharmacodynamique et impliquent l'etoposide (6 patients) :
 - o Avec le tramadol (2 interactions), l'alprazolam (2), l'oxycodone (1), l'amitriptyline (1), la pregabaline (1), le metoclopramide (1) : altération de la vigilance
 - o Avec le zopiclone (1) : akinésie colique
 - o Avec la metformine (1) : acidose lactique
 - o Avec l'insuline (1) : hypoglycémie

- 1 est de type pharmacocinétique et implique le methotrexate et le pantoprazole (1 patient).

Les autres interactions (précaution d'emploi ou à prendre en compte) impliquant la CT sont :

- oxaliplatine - furosémide: précaution d'emploi associée à ototoxicité, et interaction à prendre en compte pour altération de la fonction rénale
- cisplatine – fungizone : interaction à prendre en compte pour altération de la fonction rénale
- methotrexate - acide acétylsalicylique : précaution d'emploi associée à des troubles de la coagulation et aplasie
- Aucune de ces interactions théoriques n'a été observée.

3.3. Description des toxicités

Les types de toxicités en rapport avec les interactions médicamenteuses sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Les types de toxicités les plus fréquents en population globale étaient :

- Altération de la vigilance : 47 patients (53%).
- Troubles métaboliques : 28 patients (32%), en particulier hyperkaliémie : 21 patients (24%).
- Troubles cardiovasculaires : 26 patients (30%), en particulier hypotension : 18 patients (21%).
- Troubles hématologiques : 19 patients (22%), en particulier risque hémorragique : 16 patients (18%).
- Akinésie colique : 19 patients (22%).
- Dépression respiratoire : 19 patients (22%).

Caractéristiques (par patient)	Population totale N=88		Population sans CT au cours du séjour N=39		Population avec CT au cours du séjour N=49	
Troubles hématologiques	19	21.6%	14	35.9%	5	10.2%
Troubles de la coagulation	3	3.4%	2	5.1%	1	2.0%
Aplasie	1	1.1%	0	0.0%	1	2.0%
Risques hémorragiques	16	18.2%	12	30.8%	4	8.2%
Altération de la fonction rénale	7	8.0%	2	5.1%	5	10.2%
Troubles cardiovasculaires	26	29.5%	14	35.9%	12	24.5%
Trouble du rythme ventriculaire	11	12.5%	8	20.5%	3	6.1%
Hypertension	1	1.1%	1	2.6%	0	0.0%
Hypotension	18	20.5%	7	17.9%	11	22.4%
Bradycardie	1	1.1%	1	2.6%	0	0.0%
Dépression respiratoire	19	21.6%	10	25.6%	9	18.4%
Rhabdomyolyse	2	2.3%	2	5.1%	0	0.0%
Convulsion	5	5.7%	3	7.7%	2	4.1%
Troubles métaboliques	28	31.8%	21	53.8%	7	14.3%
Hypokaliémie	12	13.6%	7	17.9%	5	10.2%
Hyperkaliémie	21	23.9%	18	46.2%	3	6.1%
Hypocalcémie	2	2.3%	2	5.1%	0	0.0%
Acidose lactique	2	2.3%	1	2.6%	1	2.0%
Hypoglycémie	5	5.7%	4	10.3%	1	2.0%
Hyponatrémie	1	1.1%	1	2.6%	0	0.0%
Hypercalcémie	1	1.1%	1	2.6%	0	0.0%
Akinésie colique	19	21.6%	13	33.3%	6	12.2%
Altération de la vigilance	47	53.4%	28	71.8%	19	38.8%
Ototoxicité	1	1.1%	0	0.0%	1	2.0%
Effet sérotoninergique	2	2.3%	1	2.6%	1	2.0%
Effet atropinique	6	6.8%	2	5.1%	4	8.2%

3.4. Association entre polymédication et interaction médicamenteuse

L'association est testée entre :

- Proportion de patients présentant au moins 1 interaction et nombre de médicaments (hors chimio) catégorisé en <3 vs ≥ 3 .
- Proportion de patients présentant au moins 1 interaction et nombre de médicaments en valeur continue.

L'analyse est réalisée pour les interactions théoriques et observées de tout type, et pour les interactions de type contre-indication ou association déconseillée.

L'analyse est réalisée en population totale et dans les sous-groupes avec ou sans traitement par CT au cours du séjour.

Pour le sous-groupe avec traitement par CT au cours du séjour, l'analyse est également réalisée pour les interactions impliquant la CT.

En population globale :

→ Analyse avec nombre de prescriptions catégorisées (<3 vs ≥3) :

La proportion de patients présentant au moins 1 interaction théorique de tout type est significativement plus élevée pour les patients avec ≥3 prescriptions que <3 prescriptions (84% vs 23% si, p<0.001).

On ne note pas de différence significative entre les patients avec ≥3 prescriptions vs <3 prescriptions pour la proportion d'interaction théorique de type CI-AD (24% vs 15%, p=0.72), observée de tout type (15% vs 0%, p=0.36) ou observée de type CI-AD (3% vs 0%, p=1.00).

→ Analyse avec nombre de prescriptions en valeur continue :

Le nombre de prescriptions est significativement plus élevé chez les patients présentant au moins une interaction, que celle-ci soit théorique (tout type), théorique de type CI-AD, observée (tout type), observée de type CI-AD :

- interaction théorique : médiane de 8 médicaments vs 3 si pas d'interaction, p<0.0001
- interaction CI-AD théorique : médiane de 10 médicaments vs 7 si pas d'interaction, p=0.014
- interaction observée : médiane de 15 médicaments vs 7 si pas d'interaction, p=0.0004
- interaction CI-AD observée : médiane de 19.5 médicaments vs 7.5 si pas d'interaction, p=0.030.

Parmi les 39 patients non traités par CT durant leur séjour :

→ Analyse avec nombre de prescriptions catégorisées (<3 vs ≥3) : analyse non réalisée, tous les patients ayant ≥3 médicaments prescrits.

→ Analyse avec nombre de prescriptions en valeur continue :

Le nombre de prescriptions est significativement plus élevé chez les patients présentant au moins une interaction, que celle-ci soit théorique (tout type), théorique de type CI-AD, observée (tout type), observée de type CI-AD :

- interaction théorique : médiane de 11 médicaments vs 4.5 si pas d'interaction, $p=0.006$
- interaction CI-AD théorique : médiane de 14 médicaments vs 9 si pas d'interaction, $p=0.027$
- interaction observée : médiane de 16.5 médicaments vs 10 si pas d'interaction, $p=0.024$
- interaction CI-AD observée : médiane de 19.5 médicaments vs 10 si pas d'interaction, $p=0.038$.

Parmi les 49 patients traités par CT durant leur séjour :

→ Analyse avec nombre de prescriptions catégorisées (<3 vs ≥ 3) :

La proportion de patients présentant au moins 1 interaction théorique de tout type est significativement plus élevée pour les patients avec ≥ 3 prescriptions que <3 prescriptions (78% vs 23% si, $p=0.001$).

On ne note pas de différence significative entre les patients avec ≥ 3 prescriptions vs <3 prescriptions pour la proportion d'interaction théorique de type CI-AD (22% vs 15%, $p=0.71$), observée de tout type (14% vs 0%, $p=0.31$), interaction théorique de tout type impliquant la CT (19% vs 15%, $p=1.00$) ou interaction théorique de type CI-AD impliquant la CT (14% vs 15%, $p=1.00$).

Il n'y a aucune interaction observée de type CI-AD et aucune interaction observée impliquant la CT.

→ Analyse avec nombre de prescriptions en valeur continue :

Le nombre de prescriptions est significativement plus élevé chez les patients présentant au moins une interaction théorique de tout type ou observée de tout type :

- interaction théorique : médiane de 7 médicaments vs 2 si pas d'interaction, $p<0.0001$
- interaction observée : médiane de 14 médicaments vs 4 si pas d'interaction, $p=0.010$

Le nombre de prescriptions ne diffère pas significativement selon l'existence ou non d'interaction théorique de type CI-AD, théorique avec la CT de tout type ou de type CI-AD :

- interaction CI-AD théorique : médiane de 7.5 médicaments vs 4 si pas d'interaction, $p=0.18$
- interaction théorique avec la CT: médiane de 9 médicaments vs 4 si pas d'interaction, $p=0.058$
- interaction CI-AD théorique avec la CT: médiane de 8 médicaments vs 4.5 si pas d'interaction, $p=0.36$

4. DISCUSSION

4.1. Les résultats de l'étude et leur implication

La présente étude montre que 22,7% des patients hospitalisés en oncologie présentent une interaction médicamenteuse potentielle déconseillée ou contre-indiquée. Cette proportion descend à 20,4% pour ceux ayant reçu une CT durant leur séjour. D'autres études récentes ont révélé des taux d'interaction légèrement supérieurs respectivement de 25%, 27% et 27,8 % pour les patients ayant reçu une CT ((8)(9)(10).

Parallèlement, l'étude met en évidence un taux d'interaction médicamenteuse observée très faible s'agissant des interactions médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées.

Depuis l'informatisation des prescriptions, des analyses pharmaceutiques sont systématiquement faites à la fois sur Chimio et DX CARE . Ces analyses peuvent être à l'origine d'un échange entre l'équipe de pharmaciens et le médecin prescripteur et permettre ainsi de réduire sensiblement le risque d'interaction médicamenteuse.

La comparaison de nos résultats avec les études précédemment citées doit néanmoins être nuancée. Ces travaux incluent, dans leurs résultats, toutes les interactions y compris les interactions mineures alors que nous avons choisi de prendre en compte uniquement les interactions de type contre-indications et déconseillées. Les interactions de type contre-indication et déconseillées sont jugées les plus pertinentes pour notre étude parce qu'elles ont le plus d'impact clinique. Les IM de type précaution d'emploi et à prendre en compte ne nécessitent souvent que de simples recommandations ou même l'absence de recommandation (11). En pratique, elles ne font pas l'objet de signalement par les pharmaciens.

S'agissant des proportions d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, elles sont similaires aux autres études (8-10) (12) (13). La grande majorité des situations à risque d'interactions médicamenteuses concerne les interactions pharmacodynamiques. Ces interactions qui dépendent des principales propriétés des médicaments sont en théorie, plus facilement prévisibles, et l'application des recommandations soumis par l'ANSM doivent suffire dans la plupart des cas à les prendre en compte (14).

Quant aux interactions pharmacocinétiques, se divisant en différentes phases (absorption, distribution, métabolisation, élimination), elles sont plus difficilement identifiables en pratique.

Nombreuses molécules à marge thérapeutique étroite (*cf annexe 3*) sont concernées par la métabolisation des enzymes de la famille des cytochromes P450. Le logiciel DDI Predictor n'est capable aujourd'hui, d'identifier ces interactions que pour certains dosages et certains inducteurs ou inhibiteurs. Cependant, ce logiciel continue à se développer et s'enrichir. Ce qui laisse à penser que, même si aujourd'hui sur le plan pharmacocinétique, beaucoup d'interactions ne sont pas en mesure d'être détectées, l'utilisation de logiciels tels que DDI Predictor doit être encouragée car ils permettront à terme d'identifier un plus grand nombre d'interactions pharmacocinétiques.

Concernant les principales toxicités observées, figure l'altération de la vigilance. Nous devons être particulièrement vigilants concernant cette toxicité. En effet, un grand nombre de patients en oncologie a recouru à des médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC). Or, ces médicaments prescrits peuvent entraîner une augmentation de 47% du risque de chute (15). Ajouter à cela le risque accru d'ostéoporose, les patients en cancérologie sont à risque de fractures(16). Bien que des combinaisons de médicaments déprimeurs du SNC soit souvent utilisées pour des raisons thérapeutiques, les oncologues et autres professionnels de santé devraient minimiser ce nombre de médicaments ou au moins évaluer attentivement leurs intérêts et être particulièrement vigilant sur leurs effets secondaires.

Parallèlement, nous avons mis en exergue l'étoposide comme molécule anticancéreuse la plus fréquemment impliquée dans les IM potentielles. Or, ce n'est pas forcément la molécule anticancéreuse qui revient le plus souvent dans les revues de littérature (17). Notre étude met en évidence, dans de nombreux cas, l'étoposide comme étant à l'origine des interactions entraînant des troubles de la vigilance. Notre travail incite à accroître notre vigilance envers cette molécule et les chimiothérapies la contenant.

Enfin, notre étude suggère que la polymédication dès l'association d'au moins trois molécules doit être considérée comme facteur de risque d'IM. Même si d'autres études définissent la polymédication à partir de 5 médicaments (18), ou une association (19)(9)(10), les résultats de notre étude indiquent une différence significative entre les patients ayant un nombre de médicaments inférieur à 3 et les patients ayant un nombre de médicaments supérieur ou égal à 3. Une chimiothérapie implique très fréquemment que le patient reçoive un protocole antiémétique, lequel se compose toujours de trois médicaments. En ajoutant la molécule anticancéreuse, le patient en cancérologie rentre rapidement dans cette catégorie à risque. Les résultats de notre étude nous amènent donc à redoubler de vigilance s'agissant des patients

traités par chimiothérapie. D'autant plus, que cette polymédication semble avoir un réel impact sur la survie (4).

4.2. Les forces et faiblesses de l'étude

L'étude présente plusieurs limites.

Tout d'abord, s'agissant d'une étude monocentrique, les résultats pourraient être vulnérables aux biais de l'institution, d'autant plus que l'on ne retrouve pas tous les types de chimiothérapie dans cette population. En effet, notre étude a porté dans les ailes d'hospitalisations urodigestives et pulmonaires. Néanmoins, l'extraction des données ayant été faite au COL, centre de référence en cancérologie, on peut supposer que le COL prend en charge une population représentative.

Une autre limite de l'étude est de ne pas prendre en compte la médication alternative (phytothérapie, médicaments en vente libre, homéopathie...) car comme il a été démontré dans d'autres études, nombreux sont les patients en cancérologies à avoir recouru à ces thérapeutiques (20). Or, selon certaines études, des interactions médicamenteuses potentielles ont été fréquemment détectées (21). Notre mode de recueil rétrospectif n'a pas permis d'accéder à ces données car ces informations ne sont pas renseignées dans le dossier médical informatisé des patients et n'ont pas été nécessairement recherchées à l'admission.

Par ailleurs, les effets cliniques des interactions médicamenteuses n'ont pu être observés que pendant la période d'hospitalisation. D'autres effets indésirables ont donc pu se manifester en dehors de ces périodes d'hospitalisation.

Concernant l'observation potentielle des toxicités, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) pour les troubles du rythme ou d'une prise de sang afin de rechercher les dyskaliémies n'est pas systématiquement effectuée pour chaque patient. De ce fait, certains effets indésirables n'ont donc pas pu être pris en compte.

Une des grandes forces de notre étude est que très peu de travaux avaient été réalisés en France sur le sujet. La présente étude confirme que les IM restent une préoccupation majeure en cancérologie.

Une autre force est d'avoir recherché les effets cliniques des IM. En effet, de nombreux autres travaux, à défaut de pouvoir les observer cliniquement, se sont basés sur des logiciels classant les IM selon un niveau de preuve scientifique. Ces IM identifiées par des algorithmes n'ont pas

forcément de traduction clinique. Une revue de littérature effectuée sur ce sujet confirmait le manque de pertinence clinique des IM détectées (22).

Enfin, le fait de ne pas avoir utilisé qu'un seul logiciel dans l'analyse des interactions médicamenteuses est également une force. Car les IM identifiées dans le logiciel DDI Predictor ne sont pas les mêmes que celles identifiées via Thériaque.

4.3. Les changements à proposer à l'issue de l'étude

L'un des principaux freins à la détection des IM est la diversité des logiciels de prescription utilisés et la non-centralisation des données au sein d'un même outil (comorbidités, données biologiques, prise en compte des cumuls de dose dans les prescriptions, ...)

C'est pourquoi, des changements sont à prévoir afin de diminuer le risque d'IM.

Tout d'abord, le COL a décidé de mettre en œuvre depuis novembre 2019, un logiciel qui regroupe et exploite toutes les données de prescriptions, les renseignements cliniques et les résultats de biologie. Les règles d'analyse pharmaceutique déterminées par l'utilisateur permettront de déclencher des alarmes automatiques pour une prescription inappropriée en fonction d'un résultat biologique par exemple.

Par ailleurs, le guide de conciliation des traitements médicamenteux publié en mars 2019 par la Haute Autorité de Santé (HAS) encourage fortement la démarche de conciliation des traitements médicamenteux (23). Cette démarche est définie par la HAS comme « un processus formalisé qui prend en compte lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient ». Cette démarche de conciliation des traitements médicamenteux témoigne ainsi d'une récente prise de conscience des risques d'interactions médicamenteuses en s'inscrivant dans une démarche de prévention des IM. Néanmoins, la mise en place de cette démarche de conciliation médicamenteuse pour la totalité des patients du COL s'avère difficilement réalisable dans un premier temps du fait des moyens logistiques exigés et du caractère chronophage du projet.

Dans le cadre du projet PHARE, la conciliation médicamenteuse est appliquée aux patients bénéficiant d'une thérapie orale. Ce projet a pour objectif d'impliquer et d'informer les patients sur les traitements médicamenteux. Le patient rencontre l'oncologue, l'infirmière d'éducation thérapeutique et le pharmacien qui va analyser les incompatibilités médicamenteuses et

conseiller sur la prise des médicaments. La première consultation a lieu à l'initialisation du traitement, il existe ensuite un suivi à un mois.

Une étude de 2017 concernant la faisabilité de la mise en place d'une consultation pharmaceutique lors de l'initiation d'une thérapie ciblée orale (TCO) démontre la pertinence d'un tel dispositif. A l'initialisation du traitement, cette étude dénombre 25 interventions pharmaceutiques dues aux IM sur 16 patients. Lors du suivi à un mois, l'étude a mis en évidence une contre-indication avec effet secondaire entre un anxiolytique prescrit par le médecin traitant et la TCO (25).

La prochaine étape pourrait être d'étendre le périmètre de la conciliation médicamenteuse aux populations plus à risque. On pourrait par exemple, cibler les personnes âgées plus fragiles du fait de la polymédication et des nombreuses comorbidités liées à leur âge mais également les patients en chirurgie qui subissent de nombreux changements thérapeutiques pendant leur hospitalisation.

Différentes recommandations peuvent également être faites pour réduire le risque d'interaction médicamenteuse en pratique clinique.

Premièrement, notre étude met en exergue l'étoposide comme la molécule la plus fréquemment impliquée dans les interactions médicamenteuses. Il sera donc nécessaire d'augmenter sa vigilance pour toutes les chimiothérapies l'associant. Il existe aujourd'hui un plan personnalisé de Soins (PPS). Une des solutions serait de signaler dans ce plan, certaines interactions à risque notamment pour l'étoposide afin d'amener le patient à davantage de vigilance. Ainsi, les patients eux-mêmes pourraient être plus alertes du risque d'IM et se responsabiliser en tenant à jour une liste de leurs médicaments. Les patients présenteraient cette liste aux médecins consultés. L'objectif serait alors que les patients prennent conscience du risque d'interaction médicamenteuse et arrêtent de pratiquer l'automédication sans en parler à leur médecin.

Deuxièmement, comme le montre une étude comparant différents logiciels d'analyse médicamenteuse, il existe un manque d'uniformité dans l'inclusion et la classification des IM (24). Une homogénéisation des sources d'information concernant les classifications de la sévérité et les preuves scientifiques des IM permettrait ainsi de minimiser les confusions.

Enfin, l'analyse des IM montre que certaines sont causées par des médicaments prescrits de manière chronique. Les prescripteurs de ville ne bénéficient pas, en pratique, d'outil d'analyse

pharmaceutique aussi développé qu'en milieu hospitalier. Néanmoins, l'émergence récente de détection des IM par le biais de systèmes informatisés de saisies des ordonnances tel que Ordoclic pourrait faciliter le partage des données de prescription. Ce qui permettrait de renforcer le lien ville-hôpital, lequel paraît essentiel dans la lutte pour la diminution des IM.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Interactions Médicamenteuses. Rev Prescrire. 2015 Dec;35(386):18-16.
2. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov;38(11):504-13.
3. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009;20:1907-12.
4. Hoemme A, Barth H, Haschke M, Krähenbühl S, Strasser F, Lehner C, et al. Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Avr;83(4):763-74.
5. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996 Sep;14(5):447-50.
6. Gimbert V, Chauffaut D. Les médicaments et leurs usages (volet 1) [Internet]. France strategie.[cité le 24 mai 2019]Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/publications/medicaments-leurs-usages-volet-1>
7. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
8. Mouzon A, Kerger J, D'Hondt L, Spinewine A. Potential interactions with anticancer agents: a cross-sectional study. *Chemotherapy*. 2013;59(2):85-92.
9. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013 Mar;108(5):1071-8.
10. Wang W, Xiao B, Liu Z, Wang D, Zhu M. The Prevalence of the Potential Drug-Drug Interactions Involving Anticancer Drugs in China: A Retrospective Study. *Iran J Public Health*. 2019 Mar;48(3):435-43.
11. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses. [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
12. Van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Van Den Bemt PMLA et al. Drug–drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol*. 2015 Mai 1;26(5):992-7.

13. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol.* 2011 Oct 1;22(10):2334-41.
14. Abbara C, Lelièvre B, Bourneau-Martin D, Diquet B. Interaction médicamenteuse en pratique quotidienne. *EMC Med.* 2014;9(1):1-5.
15. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Mai;60(5):622-26.
16. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7(Suppl 3): S1–32
17. Schwiertz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B. Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments anticancéreux. *B Cancer.* 2007 Mai;94(5):477-82.
18. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug–drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015 Avr 7;13-74.
19. Stoll P, Kopittke L. Potential drug–drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *International J Clin Pharm.* 2015;37(3):475-84.
20. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer.* 2004;12:454-62.
21. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez C. Potential drug–drug and herb–drug interactions in patients with cancer: a prospective study of medication surveillance. *J Oncol Pract.* 2017 Jul;13(7)
22. Roblek T et al. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Fev;71(2):131-42.
23. Haute Autorité de Santé. Guide de conciliation des traitements médicamenteux en oncologie. Guide méthodologique. Paris: HAS; 2019
24. Vitry A. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jui;63(6):709-14.
25. Delvoye J. Mise en place d'une consultation pharmaceutique lors de l'initiation d'un anti-cancéreux oral : étude de faisabilité dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Lille. [Thèse de doctorat en pharmacie]. Lille : Université Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille ; 2017.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau des prescriptions médicamenteuses

NIP	NDA	Statut Presc	Libellé Prescription	Statut Activité
197058	190075940	Annulé	2000 ml NaCl 0,9%	Fait
197058	190075940	Annulé	500 ml NaCl 0,9%	Annulé
197058	190075940	Annulé	CLOPIDOGREL 75 MG ARROW [CLOPIDOGREL], CPR	Fait
197058	190075940	Annulé	KARDEGIC 75 MG [ACIDE ACETYLSALICYLIQUE], PDR PR SOL BUV, SACHET	Fait
197058	190075940	Annulé	MIDAZOLAM 50 MG/10 ML MYLAN [MIDAZOLAM], SOL INJ, AMP	Autres
197058	190075940	Annulé	MIDAZOLAM MYLAN 50 mg QSP NaCl 0,9% 50 mL SAP	A faire
197058	190075940	Annulé	NaCl 0,9%+PHOCYTAN+KCl 10%	Fait
197058	190075940	Annulé	OXYNORM 50mg / 50mL PCA	Annulé
197058	190075940	En cours	CALCITONINE SANDOZ 100 UI + NaCl 0,9% 500 mL	A faire
197058	190075940	En cours	CALCITONINE SANDOZ 100 UI + NaCl 0,9% 500 mL	Fait
197058	190075940	En cours	LOVENOX 4 000 UI AXA/0,4 ML [ENOXAPARINE], SOL INJ, SRG (HBPM PREVENTIVE)	A faire
197058	190075940	En cours	LOVENOX 4 000 UI AXA/0,4 ML [ENOXAPARINE], SOL INJ, SRG (HBPM PREVENTIVE)	Fait
197058	190075940	En cours	METHYLPREDNISOLONE MYLAN 80 mg + NaCl 0,9% 100 mL	A faire
197058	190075940	En cours	METHYLPREDNISOLONE MYLAN 80 mg + NaCl 0,9% 100 mL	Fait
197058	190075940	En cours	MIDAZOLAM MYLAN 50 mg QSP NaCl 0,9% 50 mL SAP	A faire
197058	190075940	En cours	NaCl 0,9%+PHOCYTAN+KCl 10%	A faire
197058	190075940	En cours	NICARDIPINE ARROW 50 mg / 50 mL SAP	A faire
197058	190075940	En cours	OXYNORM 50mg / 50mL PCA	A faire
197058	190075940	En cours	SCOPOLAMINE BROMHYDRATE 0.5 MG/2 ML RENAUDIN], SOL INJ, AMP	A faire
197058	190075940	En cours	SCOPOLAMINE BROMHYDRATE 0.5 MG/2 ML RENAUDIN], SOL INJ, AMP	Fait
197058	190075940	Inconnu	1500 ml NaCl 0,9%	Autres
197058	190075940	Inconnu	1500 ml NaCl 0,9% + CALCITONINE	Autres
197058	190075940	Inconnu	1500 ml NaCl 0,9% + PHOCYTAN	Autres
197058	190075940	Inconnu	1500 ml NaCl 0,9% + PHOCYTAN + KCl 10%	Autres
197058	190075940	Inconnu	1500 ml NaCl 0,9% + PHOCYTAN + KCl 10%	Autres

Annexe 2 : Extrait du tableau complémentaire de recueil des données

n° du patient	IMP	Observée	Pharmacodynamique / pharmacocinétique	Niveau de contrainte	IM
Patient 1	1	0	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Acide acétylsalicylique - Clopidogrel
Patient 1	1	0	Pharmacodynamique	A prendre en compte	Acide acétylsalicylique - Enoxaparine sodique
Patient 1	1	0	Pharmacodynamique	A prendre en compte	Enoxaparine sodique - Clopidogrel
Patient 1	1	0	Pharmacodynamique	A prendre en compte	Méthylprednisolone - Enoxaparine sodique
Patient 2	0				
Patient 3	0				
Patient 4	1	0	Pharmacodynamique	A prendre en compte	Scopolamine - Amitriptyline
Patient 5	1	0	Pharmacocinétique	Précaution d'emploi	Gaviscon - Doxycycline
Patient 5	1	0	Pharmacocinétique	Précaution d'emploi	Gaviscon - Lansoprazole
Patient 5	1	0	Pharmacocinétique	Précaution d'emploi	Gaviscon - Zolpidem
Patient 6	1	0	Pharmacocinétique	Précaution d'emploi	Calcium / Cholécalficérol - Doxycycline
Patient 6	1	0	Pharmacocinétique	Précaution d'emploi	Calcium / Cholecalciferol - Levothyrox
Patient 7	0				
Patient 8	1	0	Pharmacodynamique	Association déconseillée	Tinzaparine sodique - Acide acétylsalicylique
Patient 9	0				
Patient 10	1	0	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Hydroxyzine - Prednisolone
Patient 10	1	1	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Prednisolone - Furosemide
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Morphine sulfate - Alprazolam
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Morphine sulfate - Hydroxyzine
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Morphine sulfate - Midazolam
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Morphine sulfate
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Alprazolam - Hydroxyzine
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Alprazolam - Midazolam
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Alprazolam - Nefopam
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Alprazolam
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Hydroxyzine - Paracetamol Codeine
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Hydroxyzine - Nefopam
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Hydroxyzine
Patient 10	1		Pharmacodynamique	A prendre en compte	Paracetamol Codeine - Nefopam
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Paracetamol Codeine
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Prednisolone
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Paracetamol
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Pantoprazole
Patient 10	1		Pharmacocinétique	A prendre en compte	Movicol - Furosemide
Patient 11	1	0	Pharmacodynamique	Précaution d'emploi	Escitalopram - Ciprofloxacine

Annexe 3 : Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> • clozapine* • ropirinoles • méthadone* • théophylline* • caféine 	<ul style="list-style-type: none"> • fluvoxamine • énoxacine, ciprofloxacine 	Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> • tabac Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : <ul style="list-style-type: none"> • millepertuis • anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, <i>griséofulvine</i>)
2C8	<ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel • répaglinide 	<ul style="list-style-type: none"> • gemfibrozil • clopidogrel • triméthoprim 	
2C9	<ul style="list-style-type: none"> • antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione) 	<ul style="list-style-type: none"> • miconazole 	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne* • diazépam 	<ul style="list-style-type: none"> • voriconazole • ticlopidine 	
2D6	<ul style="list-style-type: none"> • tamoxifène • <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i> • <i>flécaïnide, propafénone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • fluoxétine, paroxétine • divers (bupropion quinidine, terbinafine, cinacalcet) 	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kynase • pimozide • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, <i>dihydroergotamine</i> • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit) 	

AUTEUR : Nom : GHYSEL

Prénom : Vincent

Date de soutenance : Le 02/12/2019

Titre de la thèse : Évaluation des interactions médicamenteuses chez 88 patients traités pour cancer pulmonaire ou digestif au Centre Oscar Lambret

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine Générale

DES de médecine générale

Mots-clés : Interactions médicamenteuses, oncologie, prévalence

Résumé :

Introduction : Les patients atteints d'un cancer sont particulièrement à risque d'interactions médicamenteuses. Pourtant, le risque d'interactions médicamenteuses en oncologie reste peu étudié en France. L'objectif principal de cette étude est de décrire la proportion d'interactions médicamenteuses chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire ou digestif.

Méthode : Analyse des prescriptions médicamenteuses à l'aide de deux logiciels (Thériaque et DDI Predictor) chez les patients hospitalisés en oncologie au centre Oscar Lambret. Le recueil de données a été effectué du 27/05/2019 au 07/07/2019 et a permis de recueillir 88 patients.

Résultats : Sur les 88 patients inclus dans l'étude, 544 interactions médicamenteuses ont été identifiées pour 66 patients (75,0%, IC 95% : 64 ;6-83 ;6). Pour 20 patients (22,7% IC :14,5-32,9%) une association déconseillée ou contre-indication théorique a été répertoriée. L'étoposide était la molécule anticancéreuse la plus impliquée dans les associations contre- indiquées ou déconseillées. Aucune association déconseillée ou contre indiquée n'a été observée chez les 49 patients traités par chimiothérapie durant leur séjour. Les toxicités les plus fréquentes sont l'altération de la vigilance et les troubles métaboliques notamment les hyperkaliémies. En analyse multivariée, l'utilisation d'au moins 3 médicaments était un facteur de risque d'interaction médicamenteuse (83 vs 23%, $p < 0.001$).

Conclusion : Les interactions médicamenteuses chez les patients hospitalisés en cancérologie restent un sujet majeur. Il est important de poursuivre et renforcer la collaboration entre médecins et pharmaciens afin de prévenir au mieux la survenue d'interactions médicamenteuses.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs : Monsieur le Professeur Marc Lambert / Monsieur le Docteur Romain Nicot / Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre / Monsieur le Docteur Guillaume Marliot

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gautier Lefebvre