

# Importance des interactions médicamenteuses néfastes chez le patient oncologique : comparaison de programmes de détection informatisés

## Importance of Adverse Drug–Drug Interactions in Cancer: Comparison of Computerized Detection Programs

L.A. Hoehn · J. Faros Barros · J. Desmeules · K. Ing-Lorenzini

Reçu le 07 janvier 2019 ; accepté le 20 janvier 2019  
© Lavoisier SAS 2019

**Résumé** *Contexte* : Les patients atteints de cancer sont soumis à divers traitements pharmacologiques (antinéoplasiques, analgésiques, antinauséux et/ou anticoagulants principalement). Le risque d'augmenter la morbidité et la mortalité au travers des interactions médicamenteuses engendrées existe et est souvent prédictible. Des programmes informatisés d'aide à la détection d'interactions médicamenteuses sont utiles pour le médecin et le pharmacien, pour limiter ce risque, ils sont cependant nombreux et diffèrent tant par leur disponibilité que par les bases de données utilisées, et leurs limites d'utilisation restent souvent méconnues. *Objectif* : Évaluer la performance de plusieurs programmes de détection des interactions médicamenteuses.

*Méthode* : Cinq programmes de détection des interactions médicamenteuses fréquemment cités dans la littérature (Compendium<sup>®</sup>, Thériaque, Epocrates<sup>®</sup>, Vidal et Lexi-Interact<sup>®</sup>) ont été évalués par l'analyse de 40 paires médicamenteuses préalablement définies sur la base du *Stockley's Drug Interaction*, ouvrage de référence. Vingt-trois paires de médicaments sans interaction décrite dans ce dernier ont en outre aussi été choisies. Les médicaments sélectionnés appartenaient principalement à des classes thérapeutiques

potentiellement utilisées en oncologie. Des analyses quantitative, semi-quantitative et qualitative ont permis d'évaluer la performance de la détection des interactions à risque mais également la qualité, le contenu et l'ergonomie générale d'utilisation de chaque programme.

*Résultats* : Tous les programmes montraient une bonne performance en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (VPP), alors que Compendium<sup>®</sup> (73 % ; 67 %), Thériaque (68 % ; 63 %) et Vidal (60 % ; 58 %) étaient caractérisés par une sensibilité et une valeur prédictive négative (VPN) basses. L'analyse semi-quantitative a mis en avant le Compendium<sup>®</sup>, recensant davantage d'informations concernant les délais d'apparition et propositions d'intervention, et Lexi-Interact<sup>®</sup>, renseignant le plus souvent sur les effets et mécanismes des interactions à risque. Lexi-Interact<sup>®</sup> s'est révélé être le programme le plus performant à la détection des interactions néfastes sur tous les paramètres d'intérêt (sensibilité : 98 %, spécificité : 96 %, VPP : 98 %, VPN : 96 %).

*Conclusion* : Tous les programmes testés ont montré une bonne performance, et le Lexi-Interact<sup>®</sup> s'est révélé être le programme de détection informatisé d'interactions médicamenteuses le plus performant dans les traitements du cancer, avec notamment la meilleure spécificité, sensibilité, VPP et VPN.

---

L.A. Hoehn · J. Desmeules · K. Ing-Lorenzini (✉)  
Faculté de médecine, université de Genève,  
CH-1211 Genève, Suisse  
e-mail : kuntheavy-roseline.ing@hcuge.ch

J. Faros Barros · J. Desmeules  
École de pharmacie, faculté des sciences,  
université de Genève-Lausanne, CH-1211 Genève, Suisse

L.A. Hoehn · J. Desmeules · K. Ing-Lorenzini  
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques,  
consultation multidisciplinaire de la douleur et des soins  
palliatifs,  
hôpitaux universitaires de Genève, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil,  
CH-1211 Genève, Suisse

**Mots clés** Cancer · Médicament · Polymédication · Douleur · Nausée · Interaction médicamenteuse · Effets indésirables · Programme de détection

**Abstract Background:** Cancer patients benefit from various pharmacological treatments (mainly antineoplastic, analgesic, antinausea and/or anticoagulant). Polypharmacy may increase morbidity and mortality in these patients through drug–drug interactions (DDI). Computerized drug interaction detection programs may be necessary to limit this risk. However, these programs are numerous and dissent in terms

of availability and source database. They are also often used without knowing their limitations.

**Objectives:** To assess the performance of several DDI detection programs.

**Methods:** Five DDI detection programs frequently mentioned in literature (Compendium<sup>®</sup>, Thériaque, Epocrates<sup>®</sup>, Vidal, and Lexi-Interact<sup>®</sup>) were evaluated by analyzing forty drug pairs previously defined on the basis of reference book *Stockley's Drug Interaction*. Twenty-three drug pairs without described interactions in the latter have also been chosen. The chosen drugs belonged to therapeutic classes were frequently used in cancer patients. A quantitative, semi-quantitative, and qualitative analysis allowed us to assess detection performance but also the quality, content, and ergonomics of each program.

**Results:** All programs have showed good performance in terms of specificity and positive predictive value while the Compendium<sup>®</sup> (73%, 67%), Thériaque (68%, 63%), and Vidal (60%, 58%) were characterized by low sensitivity and negative predictive value. The semi-quantitative analysis put forward two programs: The Compendium<sup>®</sup>, which listed more information about time of occurrence and proposals for intervention, and Lexi-Interact<sup>®</sup>, which provided most information on DDI effects and mechanisms. Lexi-Interact<sup>®</sup> proved to be the best-performing program for the detection of at-risk DDI for all parameters of interest (98% sensitivity, 96% specificity, 98% positive predictive value, 96% negative predictive value).

**Conclusions:** All programs showed good performance and Lexi-Interact<sup>®</sup> proved to be the best-performing computerized detection program of at-risk drug–drug interaction for frequent associations in cancer treatment, with the best specificity, sensitivity, positive and negative predictive value.

**Keywords** Cancer · Polypharmacy · Pain · Nausea · Drug–drug interaction · Adverse drug reactions · Drug–drug interaction software

## Introduction

Les patients atteints de cancer sont particulièrement exposés aux risques d'interactions médicamenteuses. Ils reçoivent fréquemment plusieurs médicaments : aux côtés des antinéoplasiques, ils reçoivent des médicaments traitant les effets indésirables liés au cancer et des médicaments symptomatiques ou préventifs (douleur, nausées, thrombophilie). Le risque d'interactions médicamenteuses est d'autant plus élevé chez ces patients qu'ils ont souvent une perturbation possible de la pharmacocinétique [1]. Riechelmann et al. ont analysé des patients ambulatoires

au bénéfice d'un traitement antinéoplasique. Près de 35 % de ces patients étaient exposés à au moins une interaction, la plupart du temps, due à un agent non anticancéreux (antihypertenseurs, anticoagulants ou antiépileptiques). Comme attendu, la présence d'un nombre croissant de médicaments était associée à une augmentation du risque d'interactions médicamenteuses, ce qui conforte les estimations de Goldberg et al. qui avaient évalué un risque d'interactions médicamenteuses à 13 % chez des sujets au bénéfice de deux médicaments simultanément et à 82 % chez les patients sous sept molécules ou plus [2].

Ces interactions médicamenteuses chez les patients cancéreux peuvent avoir des conséquences graves, en augmentant la morbidité et la mortalité et en constituant une cause d'admission à l'hôpital [3]. Moura et al. ont montré que 4 % des décès de personnes avec un cancer étaient dus à des interactions médicamenteuses impliquant des agents non antinéoplasiques [4]. Ainsi, la mise en place de méthodes automatisées de détection d'interactions s'avère incontournable dans ce contexte [5].

En outre, la susceptibilité individuelle aux interactions peut s'accroître pour des raisons génétiques (par exemple polymorphisme des enzymes responsables du métabolisme des médicaments) ou lors de comorbidités affectant la clairance des médicaments [6]. Une approche mécanistique permet certainement de mieux les anticiper.

Les interactions peuvent être classées en deux types selon le mécanisme impliqué, pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Une combinaison des mécanismes est également possible [7]. Une interaction pharmacodynamique survient par exemple lorsque plusieurs médicaments prolongeant l'intervalle QT sont associés, ou lorsque plusieurs agents ayant un effet (par exemple, opioïde + benzodiazépine, potentialisant l'effet dépressur du système nerveux central) ou une toxicité similaires sont prescrits simultanément (par exemple, hyperkaliémie, hépatotoxicité, etc.) [8].

Les interactions pharmacocinétiques peuvent concerner toutes les phases, les plus fréquentes et souvent les mieux documentées touchant le métabolisme.

Les principales modifications du métabolisme sont l'induction et l'inhibition enzymatique. Les interactions de ce type les plus documentées sont celles affectant les cytochromes P450 hépatiques (CYP450), soit le métabolisme de phase I [1].

L'induction enzymatique peut conduire à un échec thérapeutique par diminution des concentrations de molécule active. À l'inverse, si la molécule mère est un promédicament, l'induction peut engendrer une augmentation de l'efficacité ou des effets indésirables [7].

L'inhibition enzymatique augmente les concentrations plasmatiques de certains médicaments, et ainsi leur efficacité et/ou effets indésirables. En présence d'un

promédicament, une inhibition enzymatique peut conduire à un échec thérapeutique [7].

Les deux vignettes ci-après permettent de contextualiser la problématique des interactions médicamenteuses lors de la pratique clinique quotidienne.

## Vignettes cliniques

### Vignette 1

Un patient de 65 ans, connu pour un cancer de la prostate localement avancé, se voit prescrire un traitement de bicalutamide. Il se plaint également de douleurs osseuses au niveau des hanches, motivant la prescription de tramadol à 400 mg/j. Lorsque vous le revoyez, un mois plus tard, les douleurs sont mal contrôlées, le patient se plaint de l'apparition récente de divers symptômes, en particulier d'une agitation, d'une diaphorèse et de nausées. À l'examen clinique, vous mettez en évidence une hyperréflexie, une tachycardie et une hypertension artérielle. Le tableau clinique fait évoquer un syndrome sérotoninergique.

Pour rappel, le tramadol exerce une action mixte ; la molécule mère inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, neurotransmetteurs impliqués dans les effets antinociceptifs des voies inhibitrices descendantes [9], alors que le métabolite actif M1, produit par le CYP2D6, se lie au récepteur opioïde mu [10]. Le métabolisme du tramadol implique également une dégradation par les CYP2B6 et 3A4/5 [11].

Le bicalutamide a un potentiel inhibiteur, notamment sur les CYP3A et sur le CYP2D6 [12]. Bien qu'aucune interaction entre le bicalutamide et le tramadol ne soit décrite dans la littérature, une interaction pharmacocinétique impliquant un métabolisme diminué par le CYP3A4/5 et le CYP2D6 est vraisemblable. Vous retenez ainsi un manque d'efficacité sur une réduction de la production du métabolite opioïde et un possible effet indésirable dû à une accumulation de la substance mère du tramadol. Une rotation pour un opioïde qui n'emprunte pas les cytochromes comme le tapentadol ou la morphine est alors possible.

### Vignette 2

Une patiente de 58 ans, traitée depuis quatre ans par tamoxifène comme traitement adjuvant d'un cancer du sein diagnostiqué alors, présente actuellement une récurrence de son cancer. Elle vous mentionne par ailleurs une absence d'efficacité de son traitement de codéine + paracétamol (Co-Dafalgan®) introduit il y a plusieurs semaines en raison de douleurs musculosquelettiques. Finalement, vous découvrez qu'un traitement antidépresseur de paroxétine a été introduit il y a trois ans.

En consultant la littérature, vous apprenez que le tamoxifène est un promédicament dont le principal métabolite actif (endoxifène) est formé par CYP2D6 [13]. De façon générale, les métaboliseurs lents du CYP2D6 ont des concentrations plus faibles d'endoxifène [14], et les méta-analyses indiquent un possible impact sur le risque de récurrence et la survie sans progression chez les femmes métaboliseurs lents du CYP2D6. Ainsi, les recommandations sont d'utiliser une alternative au tamoxifène telle qu'un inhibiteur de l'aromatase chez ces patientes [15]. Une comédication par un inhibiteur puissant du CYP2D6, tel que la paroxétine, conduit à mimer un phénotype de métaboliseur lent ou intermédiaire, même en présence d'un génotype normal (phénomène de phénoconversion) et pourrait ainsi augmenter le risque de récurrence du cancer du sein [16].

Concernant le manque d'efficacité de la codéine, la paroxétine inhibe sa bioactivation en morphine et réduit ainsi son effet opioïdique.

Ces deux vignettes cliniques illustrent la nécessité d'avoir à disposition des outils permettant de rapidement détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses.

## Programmes de détection des interactions médicamenteuses

Ces outils informatiques d'aide à la détection et à la décision ont pour but de détecter les interactions, de les expliquer et de synthétiser la littérature en informations facilement utilisables par le praticien [17]. Cependant, pour que ces programmes représentent un réel bénéfice dans la pratique clinique, ils ne devraient relever que les interactions pertinentes [17]. En effet, une alerte trop systématique peut atténuer la vigilance et finalement diminuer leur utilisation par le praticien. Par exemple, selon une analyse rétrospective effectuée sur 30 millions de prescriptions dans un milieu de soins ambulatoires, 244 703 interactions potentielles ont été identifiées par un screening simple systématique et automatique. L'utilisation de filtres plus spécifiques lors du screening a permis la réduction de plus de 70,8 % des interactions initialement détectées, diminuant ainsi les interactions à 65 544 paires utiles. Finalement, l'examen des interactions par des professionnels pharmaciens a permis de réduire ce nombre à 12 722 paires qui pourraient être cliniquement pertinentes [18].

Les programmes de détection des interactions sont nombreux et diffèrent tant par leur disponibilité que par les bases de données utilisées. Ils sont souvent automatiquement intégrés à des programmes de gestion d'officine ou de dossiers médicaux dans lesquels la prescription est informatisée. Leur emploi est cependant souvent fait sans appréhender leurs limites d'utilisation.

## Classes médicamenteuses concernées en oncologie

Afin d'appréhender la problématique des interactions pouvant survenir chez le patient atteint d'un cancer et leurs mécanismes potentiels, nous avons résumé les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de quelques classes thérapeutiques utilisées chez ce type de patient. Il s'agit des antinéoplasiques (Tableau 1), des antalgiques (Tableau 2) et des antinauséux et antithrombotiques (Tableau 3).

### Traitement antinéoplasique

Les traitements antinéoplasiques comprennent diverses classes médicamenteuses ciblant différentes voies intracellulaires. Les inhibiteurs des tyrosines-kinases (ITK), notamment, bloquent spécifiquement le récepteur à la tyrosine-kinase. Ils inhibent ainsi l'action de cette enzyme, activée par mutagenèse, sur la prolifération des cellules tumorales. Leur grande spécificité permet un élargissement de la fenêtre thérapeutique avec relativement peu de toxicité [19]. Divers exemples d'ITK et d'autres antinéoplasiques, leur métabolisme et leurs effets indésirables sont résumés dans le tableau 1.

### Traitement antalgique

La douleur, engendrée par la tumeur, ses métastases ou le traitement antinéoplasique, est l'un des symptômes les plus rapportés chez les patients atteints d'un cancer. Elle possède un fort impact sur la diminution de la qualité de vie dans cette population [73]. Elle peut être de caractère nociceptif (inflammation, fractures pathologiques) et nécessiter un médicament de l'un des trois paliers antalgiques de l'OMS [43], AINS ou opiacés faibles et forts. Ces derniers sont les médicaments antalgiques les plus utilisés chez les patients oncologiques. Les effets indésirables des opiacés comprennent fréquemment : sédation, nausée, constipation et plus rarement hallucinations et dépression respiratoire. Les possibles interactions médicamenteuses chez ces patients augmentent à la fois le risque d'effets indésirables et le risque d'inefficacité des opiacés.

Les interactions médicamenteuses engendrant une efficacité accrue des opiacés peuvent être provoquées par une diminution de leur métabolisme. La plupart des exemples recensés dans la littérature font référence à des opiacés métabolisés par le CYP3A4 tels que le fentanyl, la méthadone, l'oxycodone ou la buprénorphine, en association avec des inhibiteurs enzymatiques (fluconazole, clarithromycine, cimétidine, sertraline). De plus, d'autres médicaments ayant des effets sédatifs peuvent provoquer des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques avec un opiacé. Une observation typique en pratique clinique est l'association d'un opioïde et d'une benzodiazépine, tous deux contribuant à la sédation [74].

Les interactions impliquant des opiacés peuvent également provoquer des exacerbations douloureuses aiguës ou des symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent résulter d'une augmentation du métabolisme d'un opiacé lors d'une coadministration d'un inducteur du CYP3A4 (par exemple rifampicine) ou un arrêt de l'action d'un inhibiteur (voriconazole) sur le CYP3A4 [74].

La douleur peut être de caractère neuropathique. Dans ce cas, des antiépileptiques ou des antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) sont utilisés [75]. Il est à noter que certains SSRI tels que la paroxétine peuvent de par leur inhibition sur le CYP2D6 limiter l'efficacité du tamoxifène [51].

Des exemples de médicaments utilisés contre les douleurs, leur métabolisme et des interactions possibles sont résumés dans le tableau 2.

### Traitement antinauséux

Les nausées et vomissements aigus, retardés et anticipatoires font partie des effets indésirables les plus significatifs engendrés par la chimiothérapie ou la radiothérapie lors du traitement du cancer [76,77]. Un contrôle de ces symptômes est donc un enjeu important dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer, car en plus de réduire la qualité de vie de ces derniers, ils peuvent engendrer un manque d'observance pour la thérapie anticancéreuse [78]. L'usage des antinauséux est très vraisemblable dans le contexte.

Des exemples de médicaments antinauséux, leur métabolisme et des interactions possibles sont résumés dans le tableau 3.

### Traitement anticoagulant

Le lien entre néoplasie et maladie thromboembolique veineuse (METV) est établi depuis les années 1860 [79]. Dès lors, le risque de METV chez les patients atteints d'un cancer est augmenté de sept fois et a été quantifié à 13 à 58 pour 1 000 personnes-année. La METV est la deuxième cause de mortalité chez les patients oncologiques et un facteur de mauvais pronostic dans la progression du cancer [80].

Outre les anticoagulants classiques parentéraux comme l'héparine et oraux comme l'acénocoumarol, les anticoagulants oraux directs (ACOD) ont récemment été développés. Ils agissent soit comme inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran), soit comme inhibiteurs réversibles du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, édoxaban), et ne nécessitent pas de monitoring thérapeutique [80]. Leur pharmacodynamie et pharmacocinétique sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 1 Exemples de médicaments antinéoplasiques, y compris inhibiteurs des tyrosines-kinases						
Molécule	Indication	Mécanisme d'action	Métabolisme	Élimination	Effets indésirables	Exemples d'interactions
<b>Inhibiteurs des tyrosines-kinases</b>						
<b>Imatinib</b>	LMC, LLA [19,20]	Inhibition des tyrosines-kinases ABL et BCR ABL [19]	CYP3A4, Pgp [21]	80 % dans les selles (métabolite inactif ou sous forme inchangée) [21]	Neutropénie (40 %), thrombopénie (20 %), anémie (10 %), prurit (35 %), nausées, crampes musculaires, cytolysse hépatique [19,22]	Imatinib + rifampicine (ou autre inducteur puissant du CYP3A4) : réduction des taux de l'imatinib et risque d'échec thérapeutique [23]
<b>Sorafénib</b>	Mélanome, tumeurs à cellules claires du rein, CHC, carcinome thyroïdien [19,20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition des tyrosines-kinases Raf (prolifération cellulaire) [19]</li> <li>Inhibition du VEGF (angiogénèse) [19]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4 [20,24]</li> <li>Glucuronidation par UGT1A9 et UGT1A1 [20,24]</li> </ul>	70 à 85 % sous forme inchangée [20,24]	Folliculite, lymphopénie, anémie, diarrhée, HTA [19,20]	Sorafénib + carbamazépine (ou autre inducteur puissant du CYP3A4) : abaissement des taux plasmatiques et ainsi de l'efficacité du sorafénib [25]
<b>Pazopanib</b>	Sarcomes, cancer rénal avancé ou métastatique [26]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition multiple des tyrosines-kinases [26]</li> <li>Inhibition du VEGF [26]</li> <li>Inhibition de la kinase des cellules T inductible par l'IL-2 [26]</li> <li>Inhibition du PDGFR [26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principalement CYP3A4 [26]</li> <li>Partiellement CYP1A2, 2C8, 2D6 et UGT1A1 [26]</li> </ul>	96 % par les selles [20]	AVC, infarctus du myocarde, perturbation de la fonction hépatique, mort (1,4 %) [26]	Pazopanib + kétoconazole ou autre inhibiteur puissant du CYP3A4) : augmentation des taux plasmatiques de pazopanib et ainsi du risque d'infarctus du myocarde [27]
<b>Autres antinéoplasiques</b>						
<b>Tamoxifène</b>	Tumeur mammaire (récepteur aux estrogènes exprimé dans 2/3 des tumeurs mammaires [28])	SERM, les métabolites actifs ayant des actions estrogéniques et antiestrogéniques [28]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioactivation principalement par CYP2D6 et 3A4, partiellement par CYP3A5, 2C9 et 2C19 [28]</li> <li>Dégradation des métabolites par UGT1A8, 1A10, 2B7, 2B15 et SULT1A1 [28]</li> <li>Substrat de la Pgp [28]</li> </ul>	Principalement par les selles [20]	Bouffées de chaleur, TVP, cancer de l'endomètre, dépression [28]	Tamoxifène + ISRS (surtout paroxétine et fluoxétine) : inhibition de la formation du métabolite actif du tamoxifène et risque d'échec thérapeutique [28]

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)

Molécule	Indication	Mécanisme d'action	Métabolisme	Élimination	Effets indésirables	Exemples d'interactions
<b>Docétaxel</b>	Cancer bronchique non à petites cellules, cancer du sein, cancer de la prostate, cancer de l'estomac, cancer de la sphère ORL [20,29]	Action non spécifique : • Inhibition du gène apoptotique Bcl2 [20,29] • Action sur les microtubules [20,29]	CYP3A4, Pgp [30]	75 % par les selles sous forme de métabolite inactif [20]	Neutropénie fébrile, hypersensibilité, neuropathie périphérique [29]	Docétaxel + ritonavir (ou un autre inhibiteur du CYP3A4) : augmentation des taux plasmatiques de docétaxel et ainsi du risque de neutropénie fébrile [31]
<b>Vincristine</b>	LLA, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, neuroblastome, tumeur de Wilms [32]	Action sur les microtubules [32] • Principalement CYP3A5, partiellement CYP3A4 [33] • Substrat de la Pgp [32]		80 % par les selles sous forme de métabolite inactif [20]	Alopécie, neurotoxicité avec atteinte neuromusculaire, HTA, SIADH [20,34]	Les antifongiques azolés peuvent inhiber les CYP3A4/5 et augmenter les taux de vincristine et ainsi le risque de neurotoxicité [33]
<b>Cyclophosphamide</b>	Leucémies, lymphomes, tumeurs épithéliales (mammaires, ovariennes, pulmonaires à petites cellules), maladies auto-immunes [20,35]	• Métabolites actifs alkylants engendrant des cassures des brins d'ADN • Sélectivité pour les cellules T [35]	Bioactivation par CYP2C19, 2B6 et 3A4 [36]	Majoritairement par l'urine [20]	Nausées, vomissements, myélosuppression, hématurie [20,37]	La cyclophosphamide inhibe les CYP2B6 et 3A4 [36] et peut notamment augmenter les taux d'ondansétron et ainsi son effet d'allongement de l'intervalle QT
<b>Bicatulamide</b>	Cancer prostatique métastatique ou non métastatique résistant à la castration [38]	Antagoniste des récepteurs androgéniques non stéroïdien [38]	• Inactivation par glucocorticoïdisme et CYP3A4 in vitro [20] • Inhibition du CYP 3A4 et à un moindre degré des CYP 2C9, 2C19 et 2D6	À parts égales par l'urine (36 %) et les selles (43 %) [20]	Fatigue, gynécomastie, bouffées de chaleur, anémie [20,38]	Bicatulamide + amiodarone : augmentation du risque de prolongation de l'intervalle QT (interaction pharmacodynamique) [7]

SERM : *selective estrogen receptor modulator* ; SSRI : *selective serotonin reuptake inhibitors* ; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë ; HTA : hypertension artérielle ; SIADH : *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; HTA : hypertension artérielle ; IL-2 : interleukine-2 ; PDGFR : *platelet-derived growth factor receptor* ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CYP : cytochrome P450 ; Pgp : glycoprotéine P

Tableau 2 Exemples de médicaments utilisés contre les douleurs nociceptives et neuropathiques					
Antidouleurs					
Molécule	Mécanisme d'action	Métabolisme	Élimination	Effets indésirables	Exemples d'interactions
<b>Paracétamol</b>	Analgésique (inhibition de la synthèse de prostaglandines au niveau central) et antipyrétique [20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 95 % glucuro-ou sulfoconjuguaison</li> <li>&lt; 5 % transformé par le CYP3A4 en intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) hépatotoxique qui est rapidement détoxifié par le glutathion [20]</li> </ul>	90 % par l'urine [20]	Un surdosage provoque une hépatite cytolytique pouvant conduire à une nécrose hépatique complète et irréversible [20]	Une administration de paracétamol dans les 72 h avant et après prise de busulfan augmente les concentrations de ce dernier du fait d'une déplétion en glutathion [39]
<b>Tramadol</b>	Opiacé par son métabolite actif M1 (agoniste $\mu$ ), atypique par l'action centrale de la molécule mère inhibant la recapture de sérotonine et de noradrénaline [40]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioactivation en O-desméthyltramadol (M1) par le CYP2D6 principalement</li> <li>Dégradation de la molécule mère et de M1 par les CYP3A4 et 2B6 [40]</li> </ul>	90 % par l'urine [20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Action centrale de la molécule mère : risque de syndrome sérotoninergique [40] lors de surdosage</li> <li>Action opioïdérique de M1 : dépression respiratoire, nausées et constipation</li> </ul>	Tramadol + carbamazépine (ou autre inducteur du CYP3A4) : diminution des taux plasmatiques de tramadol et de son métabolite M1 [42] conduisant à une réduction d'efficacité antalgique
<b>Méthadone</b>	Opiacé fort agoniste $\mu$ et $\delta$ , antagoniste NMDA et SNRI [43,44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dégradation par les CYP2B6 et CYP3A4, mineurairement par les CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19 [45,46]</li> <li>Substrat de la Pgp [47]</li> </ul>	Par l'urine et les selles [20]	De type opioïdériques : dépression respiratoire, nausées et vomissements, hypotension, constipation QT long [41,46]	Méthadone + carbamazépine phénytoïne (ou autre inducteur du CYP3A4) : diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité antalgique de la méthadone [48]
<b>Fentanyl</b>	Opiacé fort agoniste des récepteurs $\mu$ [20]	Dégradation par le CYP3A4 [20]	Principalement par les urines [20]	De type opioïdériques : dépression respiratoire, nausées et vomissements, hypotension, constipation [20]	Fentanyl + kétoconazole (ou autre inhibiteur du CYP3A4) : augmentation des taux plasmatiques du fentanyl [49]
<b>Oxycodone</b>	Opiacé fort agoniste des récepteurs $\mu$ , $\kappa$ et $\delta$ [20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dégradation en noroxycodone (métabolite principal) par le CYP3A4 [20]</li> <li>Bioactivation en oxymorphone par le CYP2D6 [20]</li> </ul>	Principalement par les urines [20]	De type opioïdériques : dépression respiratoire, nausées et vomissements, hypotension, constipation [20]	Oxycodone + kétoconazole (ou autre inhibiteur du CYP3A4) : augmentation des taux plasmatiques d'oxycodone et risque de surdosage [50]

(Suite page suivante)

<b>Tableau 2 (suite)</b>					
<b>Antidouleurs</b>					
<b>Molécule</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Métabolisme</b>	<b>Élimination</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Exemples d'interactions</b>
<b>Paroxétine</b>	Antidépresseur SSRI [20]	Dégradation par le CYP2D6 [20]	Par l'urine et les selles [20]		L'administration de paroxétine (ou autre inhibiteur du CYP2D6) chez un patient sous tamoxifène diminue l'effet antinéoplasique de ce dernier [51]
<b>Duloxétine</b>	Antidépresseur, puissant SNRI [52]	Dégradation par les CYP2D6 et 1A2 [53]	Principalement par les urines [20]	Xérostomie, hyperhidrose, fatigue, nausée, insomnies, syndrome sérotoninergique [52]	L'administration de duloxétine chez un tabagique actif peut diminuer les taux plasmatiques et ainsi l'effet antidépresseur de la duloxétine (induction du CYP1A2) [54]
<b>Venlafaxine</b>	Antidépresseur SNRI exerçant son activité par la molécule mère et un métabolite actif (O-déméthylvenlafaxine) [55]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biotransformation en métabolite actif par le CYP2D6 (O-déméthylvenlafaxine) [56]</li> <li>• Dégradation par le CYP3A4 principalement, partiellement par les CYP2C19 et 2C9 [56]</li> <li>• Inhibiteur modéré du CYP2D6 [57]</li> <li>• Substrat de la Pgp [58]</li> </ul>	Principalement par les urines [20]	Nausées, xérostomie, céphalées, sensation de vertige, sédation, insomnie, constipation et hyperhidrose [55]	Venlafaxine (inhibiteur modéré du CYP2D6) + tramadol : augmentation des taux plasmatiques de tramadol et ainsi du risque de syndrome sérotoninergique [59]
<b>Récepteurs 5HT<sub>3</sub> : récepteurs sérotoninergiques de type 3</b>					



Tableau 3 Exemples de médicaments antinauséux et anticoagulants					
Molécule	Mécanisme d'action	Métabolisme	Élimination	Effets indésirables	Exemples d'interactions
<b>Antinauséux</b>					
<b>Dompéridone</b>	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur le tractus digestif, inhibition du muscle lisse par une interaction avec le système cholinergique</li> <li>• Sur la zone gâchette chimiosensible de l'area postrema (antiémétique) [60]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fort effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique [60]</li> <li>• Principalement par le CYP3A4, partiellement par les CYP1A2, 2C8 et 2D6 [61,62]</li> </ul>	31 % par l'urine, 66 % par les selles [20]	Effets anticholinergiques (xérostomie, diarrhées, confusion), hyperprolactinémie (galactorrhée, gynécomastie) et prolongement de l'intervalle QT [20,60,62]	Dompéridone + kétoconazole (ou autre inhibiteur du CYP3A4) : augmentation des taux plasmatiques de dompéridone et ainsi du risque d'allongement de l'intervalle QT [61]
<b>Ondansétron</b>	Antagoniste sélectif des récepteurs 5HT <sub>3</sub> [63]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dégradation par les CYP1A2, 2B6 et 3A4 [63]</li> <li>• Substrat de la Pgp [63]</li> </ul>	60 % par les urines, 25 % par les selles [20]	Céphalée, allongement de l'intervalle QT, bouffées de chaleur, constipation [64]	Ondansétron + rifampicine (ou autre inducteur puissant du CYP3A4) : diminution des taux plasmatiques d'ondansétron et ainsi de son efficacité antiémétique [65]
<b>Aprépitant</b>	Antagoniste sélectif de la neurokinine 1 [66]	Dégradation par les CYP3A4, 1A2 et 2C19 [20,66]	Principalement par les selles [20]	Fatigue, hoquet, constipation [67]	Aprépitant (ou autre inhibiteur du CYP3A4) + imatinib : augmentation des taux d'imatinib et ainsi le risque de neutropénie [66]
<b>Anticoagulants oraux directs</b>					
<b>Dabigatran</b>	Inhibiteur réversible direct de la thrombine [68]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs [20,69]</li> <li>• Substrat de la Pgp [68]</li> </ul>	Principalement par l'urine sous forme inchangée [20]	Risque hémorragique [68]	Dabigatran + amiodarone (ou autre inhibiteur de la Pgp) : augmentation des taux plasmatiques de dabigatran et ainsi du risque hémorragique [70]
<b>Apixaban, Rivaroxaban</b>	Inhibiteurs directs du facteur Xa [71]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dégradation par le CYP3A4 [71]</li> <li>• Substrats de la Pgp [68]</li> <li>• Principalement dégradé par des carboxylases [71]</li> <li>• Substrat de la Pgp [71]</li> </ul>	Principalement par l'urine sous forme inchangée [20]	Risque hémorragique [68]	Apixaban/édoxaban/rivaroxaban + amiodarone (ou autres inhibiteurs de la Pgp) augmentation des concentrations des anticoagulants oraux directs et ainsi du risque hémorragique [72]
<b>Édoxaban</b>					

## Objectif

L'objectif de cet article a été d'évaluer la performance de plusieurs programmes de détection des interactions médicamenteuses en se focalisant sur les médicaments vraisemblablement utilisés chez les patients atteints d'un cancer.

## Méthodes

Notre évaluation s'est faite en trois étapes :

- sélection des paires de médicaments ;
- sélection des programmes d'interactions à tester ;
- évaluation des performances quantitatives et qualitatives de ces programmes.

### Sélection des paires de médicaments

Nous avons tout d'abord sélectionné des médicaments potentiellement utilisés dans un contexte oncologique. Sur la base du *Stockley's Drug Interaction* (dernière édition de 2016) utilisé comme ouvrage de référence, nous avons choisi 40 paires de médicaments avec une interaction médicamenteuse et 23 paires sans interaction néfaste décrite (Tableau 4) [7].

## Sélection des programmes d'interactions

Cinq programmes de détection des interactions médicamenteuses ont été sélectionnés afin d'évaluer leurs performances sur les paires préalablement choisies. Notre choix s'est fondé sur la littérature et en raison de leur utilisation courante dans notre institution. Il s'agissait des programmes suivants :

- Compendium<sup>®</sup> suisse des médicaments (fondé sur les mêmes données que Pharmavista, données éditées par ABDATA Pharma-Daten-Service, société affiliée à la Fédération des associations allemandes de pharmaciens) ;
- Lexi-Interact<sup>®</sup>, logiciel américain ;
- Epocrates<sup>®</sup>, fondé sur le registre des médicaments commercialisés sur sol états-unien ;
- Thériaque (logiciel français édité par le Centre national hospitalier d'information sur le médicament, CNHIM) ;
- Vidal, logiciel français.

### Évaluation des performances quantitatives et qualitatives de ces programmes

L'analyse quantitative a été effectuée par calcul de différents paramètres statistiques : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative (VPP et VPN) (Tableau 5) [81].

**Tableau 4** Paires de médicaments sans et avec interaction

<b>Paires témoins sans interaction néfaste</b>		
Aténolol–azithromycine	Ciclosporine–aspirine	Paracétamol–codéine
Acénocoumarol–digoxine	Emtricitabine–ténofovir–énalapril	Rivaroxaban–aténolol
Acénocoumarol–flurazépan	Ertapénem–amphotéricine B	Rivaroxaban–Tamsulosine
Bétaméthasone topique–Ritonavir	Halopéridol–acide valproïque	Sildénafil–digoxine
Ceftriaxone–cobicistat	Ibuprofène–morphine	Simvastatine–héparine
Ceftriaxone–salmétérol inhalé	Lamivudine–metformine	Zolpidem–coamoxicilline
Cétirizine–ibuprofène	Lévothyroxine–torasémide	Zolpidem–paracétamol
Ciclosporine–aciclovir	Oseltamivir–cotrimoxazole	
<b>Paires comprenant des interactions</b>		
Apixaban + amiodarone	Tamoxifène + rifampicine	Tramadol + sertraline
Apixaban + rifampicine	Docétaxel + ritonavir	Fentanyl + kétoconazole
Dabigatran + amiodarone	Docétaxel + cobicistat	oxycodone + kétoconazole
Édoxaban + amiodarone	Vincristine + itraconazole	Duloxétine + ciprofloxacine
Rivaroxaban + amiodarone	Vincristine + ciclosporine	Duloxétine + tabac
Rivaroxaban + rifampicine	Vincristine + clarithromycine	Venlafaxine + bupropion
Imatinib + rifampicine	Cyclophosphamide + amiodarone	Venlafaxine + méthadone
Pazopanib + kétoconazole	Bicalutamide + kétoconazole	Venlafaxine + tramadol
Pazopanib + oméprazole	Paracétamol + busulfan	Dompéridone + kétoconazole
Sorafénib + carbamazépine	Méthadone + phénytoïne	Ondansétron + rifampicine
Sorafénib + phénytoïne	Méthadone + voriconazole	Ondansétron + halopéridol
Tamoxifène + fluoxétine	Méthadone + clarithromycine	Aprépitant + phénytoïne
Tamoxifène + paroxétine	Tramadol + carbamazépine	
	Tramadol + paroxétine	

Tableau 5 Paramètres statistiques évalués		
Paramètre statistique	Définition	Formule
Sensibilité	Capacité à identifier correctement les interactions	$= \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux négatifs}}$
Spécificité	Capacité à identifier l'absence d'interaction	$= \frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{Vrais négatifs} + \text{Faux positifs}}$
Valeur prédictive positive	Probabilité d'avoir une interaction en cas d'annonce par le logiciel	$= \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux positifs}}$
Valeur prédictive négative	Probabilité de ne pas avoir d'interaction en cas d'absence d'annonce par le logiciel	$= \frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{Vrais négatifs} + \text{Faux négatifs}}$

Une évaluation semi-quantitative a été menée sur le contenu des monographies. Chaque monographie a reçu un score de 0 ou 1 sur chacun des paramètres évalués :

- effet ;
- mécanisme ;
- délais d'apparition ;
- proposition d'intervention ;
- sévérité ;
- références ;
- identification claire.

Ces différents paramètres ont été sélectionnés sur la base des informations jugées utiles dans un outil d'évaluation d'interaction [81–84]. L'attribution s'est faite en fonction de la présence, de la qualité ainsi que de la pertinence des informations fournies. Des situations intermédiaires ont également été notées avec des demi-points.

Finalement, une analyse qualitative était menée sur les paramètres jugeant de l'ergonomie ainsi que de l'utilisation générale du programme :

- possibilité de recherche par dénomination commune internationale (DCI) ;
- recherche par nom commercial ;
- possibilité de classer les interactions par sévérité ;
- possibilité de visualiser les interactions par molécule ;
- possibilité d'ajouter des filtres modulant la gravité des interactions proposées ;
- présence d'informations sur les données de la littérature concernant l'interaction ;
- possibilité de rechercher des interactions avec des produits phytothérapeutiques ;
- fréquence de mise à jour ;
- disponibilité d'une version mobile.

L'ensemble de ces évaluations a permis d'évaluer la performance au niveau de la détection des interactions mais

également la qualité, le contenu et l'ergonomie générale d'utilisation de chaque programme.

## Résultats

### Analyse quantitative (performance à la détection)

Les sensibilités, spécificités, VPP et VPN des différents programmes sont présentées dans le tableau 6.

### Analyse semi-quantitative (contenu des monographies)

Ces résultats sont résumés dans le tableau 7.

### Analyse qualitative (utilisation et ergonomie générale)

Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

## Discussion

### Comparaison des programmes

Tous les programmes ont montré une bonne performance en termes de spécificité et de VPP. En revanche, Compendium<sup>®</sup>, Thériaque et Vidal étaient caractérisés par une sensibilité et une VPN basses.

Lexi-Interact<sup>®</sup> s'est révélé être le programme le plus performant à la détection des interactions à risque sur tous les paramètres d'intérêt ; en effet, sa sensibilité (98 %) et la VPN (96 %) étaient les meilleures parmi les programmes étudiés. Son excellente spécificité (96 %) était partagée avec Compendium<sup>®</sup>, Thériaque et Vidal. Lexi-Interact<sup>®</sup> présentait également la meilleure VPP avec le Compendium<sup>®</sup> (98 %).

<b>Tableau 6</b> Résultats statistiques de l'analyse quantitative					
	<b>Compendium®</b>	<b>Thériaque</b>	<b>Epocrates®</b>	<b>Vidal</b>	<b>Lexi-Interact®</b>
Sensibilité	0,73	0,68	0,90	0,60	<b>0,98</b>
Spécificité	<b>0,96</b>	<b>0,96</b>	0,91	<b>0,96</b>	<b>0,96</b>
VPP	<b>0,97</b>	0,96	0,95	0,96	<b>0,98</b>
VPN	0,67	0,63	0,84	0,58	<b>0,96</b>

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

<b>Tableau 7</b> Résultats de l'analyse semi-quantitative					
	<b>Compendium®</b>	<b>Thériaque</b>	<b>Epocrates®</b>	<b>Vidal</b>	<b>Lexi-Interact®</b>
Effet	29	27	36	24	<b>39</b>
Mécanisme	29	27	19,5	10	<b>34</b>
Délais d'apparition	<b>11</b>	7,5	2	0	9,5
Proposition d'intervention	<b>29</b>	12	26	9	22,5
Sévérité	29	27	36	24	<b>39</b>
Références	29	15	0	0	<b>34</b>
Identification/extrapolation claire	29	13,5	19,5	10	<b>34</b>

L'analyse semi-quantitative a quant à elle mis en avant deux programmes, à savoir Compendium® et Lexi-Interact®. Le Compendium® recense le plus d'informations concernant les délais d'apparition ainsi que les propositions d'intervention telles que monitoring, ajustement de dosage, alternative ou arrêt de traitement. Ces informations sont attendues lors de l'aide à la prise de décision en cas d'interaction.

Lexi-Interact® était le plus complet en ce qui concerne l'effet et le mécanisme de l'interaction ; il est donc l'outil le plus complet d'un point de vue pharmacologique. À cela s'ajoutait l'insertion de références directement dans le texte consolidant la pertinence de l'information, permettant de consulter la littérature associée. Les autres programmes étaient décevants sur ce paramètre. En effet, Compendium® ainsi que Thériaque ne référencent pas dans le texte les sources, mais les présentent sous forme de liste en fin de monographie quand des références sont présentes. Les programmes Epocrates® et Vidal ont quant à eux obtenu un résultat de 0, car aucune source ou littérature appuyant l'information n'était présentée. Le faible score du Vidal concernant le mécanisme des interactions est dû à un manque de précisions sur les voies de métabolismes impliquées.

L'analyse qualitative des programmes soulève des informations importantes recherchées lors de l'utilisation de tels outils. Tout d'abord, certains paramètres tels que l'intégration de la phytothérapie ou informations sur la fiabilité de la littérature permettent d'augmenter la qualité de l'information proposée. La phytothérapie, souvent utilisée en automédication par les patients, n'est pas dénuée de potentielles interactions. Cette information peut donc être nécessaire. Epocra-

tes® était le seul à ne pas l'intégrer. En revanche, les données sur les interactions impliquant la phytothérapie sont limitées dans la grande majorité à des rapports de cas [85]. La pertinence clinique de ces interactions peut donc être remise en cause.

L'analyse qualitative a permis également de juger de l'ergonomie et de la praticité d'utilisation de ces outils. Ces aspects sont discutés plus en détail ci-après pour les différents outils.

### **Compendium®**

L'outil du Compendium®, « dictionnaire » suisse des médicaments, est disponible gratuitement aux titulaires d'un diplôme fédéral suisse dans une profession médicale de santé. Les données sont éditées par une société affiliée à la Fédération des associations allemandes de pharmaciens.

L'utilisation du Compendium® est intéressante du point de vue du praticien suisse, car elle permet la recherche par le nom commercial et inclut les dosages disponibles. En revanche, l'absence de recherche par DCI est un désavantage par rapport aux autres programmes. Lors de la recherche, les interactions sont automatiquement classées par ordre de gravité puis reliées à un code couleur. Les molécules impliquées sont clairement mentionnées et l'effet de l'interaction directement résumé. L'identification rapide des interactions par molécule est possible. Les monographies sont clairement rédigées et divisées en sous-chapitres. Les informations sont tirées de données de la littérature internationale et mises à jour toutes les deux semaines.

<b>Tableau 8</b> Résultats de l'analyse qualitative					
	<b>Compendium®</b>	<b>Vidal</b>	<b>Epocrates®</b>	<b>Thériaque</b>	<b>Lexi-Interact®</b>
Recherche par DCI	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Recherche par nom commercial	Oui (Suisse)	Oui (France)	Oui (États-Unis)	Oui (France)	Oui (États-Unis et Canada)
Possibilité de classification par sévérité	Oui (automatique)	Oui (automatique)	Oui (automatique)	Oui (automatique)	Oui (automatique)
Possibilité de visualisation par molécule	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Filtres de sévérité modulable	Non	Non	Non	Non	Non
Clarté monographie Information	Oui Non	Oui Non	Non (succinct) Non	Intermédiaire Non	Oui Oui
sur la fiabilité littérature, monographie					
Intégration phytothérapie	Oui*	Oui	Non	Oui*	Oui
Code couleur	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Disponibilité	Professionnels de la santé (numéro Swiss-Rx-Login)	Professionnels de la santé exerçant en France	Gratuit (inscription)	Gratuit (inscription)	Abonnement
Version Smartphone	Oui (limité aux interactions mentionnées dans l'information professionnelle)	Oui (version gratuite accessible à tous)	Oui	Oui (professionnel de santé adhérent au CNHIM)	Oui (abonnement)
Mise à jour	15 jours	Quotidiennement	Quotidiennement	1 mois	Quotidiennement

DCI : Dénomination commune internationale - \* pour les produits enregistrés comme phytomédicaments

### **Lexi-Interact®**

L'utilisation de Lexi-Interact® est facile et intuitive. La recherche par DCI ou nom de spécialité permet d'ajouter rapidement les médicaments souhaités. Un classement est effectué automatiquement par sévérité d'interaction. Tout comme pour le Compendium®, les monographies sont claires et divisées en sous-chapitres et rédigées sur la base des annonces de la FDA, des données des fabricants et de la littérature [82]. Lexi-Interact® est disponible sur abonnement que de nombreux centres hospitaliers choisissent de mettre à disposition de leurs employés, intégré souvent à un autre programme d'aide diagnostique comme « UpToDate® ».

### **Vidal**

Le programme de recherche d'interactions médicamenteuses proposé par le Vidal est essentiellement disponible pour la communauté des prescripteurs libéraux exerçant en France (en activité, étudiants ou retraités). Notre évaluation s'est

effectuée par analyse du Thesaurus sur lequel ce programme est fondé ainsi que sur l'application mobile accessible à tous. Sur cette dernière, la recherche d'interaction est simplifiée et permet l'intégration par DCI ou noms commerciaux. Le programme liste ensuite les interactions en fonction de leur sévérité, avec un code couleur. Les monographies font ensuite part d'un effet clair de l'interaction avec cependant une explication simplifiée du mécanisme impliqué (peu de précisions sur les voies de métabolisme). Ce programme ne donne que peu d'informations au clinicien concernant les éventuelles mesures à prendre pour pallier les interactions. Vidal est disponible essentiellement aux professionnels de la santé exerçant sur territoire français, bien qu'une version mobile soit accessible à tous et gratuite.

### **Thériaque**

Thériaque est disponible gratuitement sur inscription. La recherche d'interaction est facile et se fait par noms commerciaux. Le résultat de l'analyse est en revanche limité, car elle

liste les interactions en fonction du classement de sévérité et d'un code couleur, sans détail. Il faut ainsi sélectionner les niveaux d'interactions un à un afin de faire apparaître les monographies et d'observer quelles molécules sont concernées par l'interaction. Les monographies sont également peu claires quant à leur structure. Pour en citer quelques exemples, l'interaction est qualifiée « d'action du second terme sur le premier », et la séparation de la monographie en deux parties (Thesaurus et Thériaque) complexifie la recherche d'informations. Les informations sont mises à jour tous les mois par le Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM).

### **Epocrates®**

L'utilisation d'Epocrates® est également gratuite sur inscription. La recherche d'interaction est aisée du fait de la possibilité d'utilisation de DCI ou noms commerciaux. La classification par sévérité identifie de façon claire les molécules impliquées dans l'interaction. En revanche, les monographies sont rédigées sous forme de mots clés et ne donnent que peu d'informations précises. Par exemple, lorsque le mécanisme de l'interaction est une induction enzymatique des cytochromes, aucun détail sur le ou les cytochrome(s) impliqué(s) n'est cité. Il n'y a également aucune information sur les sources utilisées pour la rédaction de la monographie.

### **Discordance entre les programmes, quelques exemples**

Des disparités ont été observées sur certaines paires entre les cinq programmes d'interactions.

L'interaction dompéridone–kétocoazole est décrite dans la littérature. En effet, lors d'une administration concomitante avec du kétocoazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'AUC et la  $C_{max}$  du dompéridone sont augmentés de 50 % par rapport aux valeurs observées habituellement ; cette association augmente ainsi le risque d'effets indésirables liés au dompéridone tels que l'allongement de l'intervalle QT et le risque de torsades de pointe qui reste l'effet le plus redouté [61,62]. L'augmentation du risque de torsades de pointe a ainsi motivé Lexi-Interact®, Thériaque et Vidal à contre-indiquer l'association dompéridone–kétocoazole. Cette interaction n'a pas été détectée par le Compendium®, du fait que le kétocoazole systémique n'est pas disponible en Suisse, et Epocrates®. Ce dernier ne la reconnaissait pas du fait que la collecte d'informations se fonde sur les médicaments en vente sur le territoire états-unien, ce qui n'est pas le cas de la dompéridone.

L'association d'édoxaban et d'amiodarone, inhibiteur de la P-gp, conduit à une augmentation de la  $C_{max}$  de l'édoxaban de 40 % ; leur administration concomitante doit ainsi être effectuée avec précaution au vu de l'augmentation du risque hémorragique [72]. Des discordances sont apparues

pour la détection de l'interaction lors de l'utilisation simultanée d'édoxaban et d'amiodarone : alors que Lexi-Interact® considérait un changement de traitement, et Epocrates® proposait une surveillance en raison du risque hémorragique accru, cette association n'était pas détectée par le Compendium®, Thériaque et Vidal.

## **Conclusion**

Les patients atteints de cancer bénéficient fréquemment d'une médication comprenant plusieurs classes thérapeutiques, à la fois dans le but d'agir contre la tumeur et dans celui de soulager les symptômes causés par la maladie ou le traitement anticancéreux. Le risque d'effet indésirable augmentant avec le nombre de médicaments dans une thérapie, les programmes de détection informatisés sont ainsi un outil d'assistance incontournable si l'on veut s'assurer de la sécurité des combinaisons.

Nous avons évalué les performances à la détection et l'aisance d'utilisation de cinq programmes de détection des interactions fréquemment discutés dans la littérature et utilisés dans la pratique quotidienne. Globalement, tous les programmes montraient une bonne performance en termes de spécificité et de VPP, alors que Compendium®, Thériaque et Vidal étaient caractérisés par une sensibilité et une VPN basses.

Lexi-Interact® s'est révélé être le programme le plus performant à la détection des interactions néfastes sur tous les paramètres d'intérêt, y compris sur le plan qualitatif, avec des informations sur l'effet attendu et le mécanisme impliqué.

« Le Compendium® suisse des médicaments » a présenté des résultats satisfaisants, avec les meilleures spécificités et VPP à l'instar de Lexi-Interact®. Il rapporte également le plus d'informations sur les délais d'apparition de l'effet indésirable causé par l'interaction ainsi que davantage de propositions d'intervention, qui sont des informations essentielles pour le praticien. Mais il a une sensibilité et une VPN médiocres, et ne permet pas l'emploi du nom DCI des médicaments.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## **Références**

1. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, et al (2007) Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 99:592–600
2. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S (1996) Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 14:447–50

3. van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, et al (2005) Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf* 28:1131–9
4. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO (2009) Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Sci* 12:266–72
5. Singh H, Singh B (2017) Drug-drug interactions in cancer chemotherapy: an observational study in a tertiary health care centre. *Drug Metab Pers Ther* 32:219–23
6. Magro L, Moretti U, Leone R (2012) Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 11:83–94
7. Stockley's Drug Interactions (2016) A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. In: Baxter K, Stockley IH (eds) 11th ed. Pharmaceutical Press, London (n.d.)
8. <https://pharmacomedicale.org/> (n.d.)
9. Grond S, Sablotzki A (2004) Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43:879–923
10. Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ (1997) Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol* 53:235–9
11. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, et al (2014) PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics* 24:374–80
12. Cockshott ID (2004) Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet* 43:855–78
13. Klein DJ, Thorn CF, Desta Z, et al (2013) PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics* 23:643–7
14. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, et al (2011) Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 89:718–25
15. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, et al (2018) Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 103:770–7
16. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al (2010) Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 340:c693
17. Tannenbaum C, Sheehan NL (2014) Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 7:533–44
18. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, et al (2003) Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm* 9:513–22
19. Arora A, Scholar EM (2005) Role of tyrosine-kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 315:971–9
20. <http://www.swissmedicinfo.ch> (n.d.)
21. Miura M (2015) Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Pharm Bull* 38:645–54
22. Mughal TI, Schrieber A (2010) Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Biologics* 4:315–23
23. Bolton AE, Peng B, Hubert M, et al (2004) Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 53:102–6
24. Zimmerman EI, Roberts JL, Li L, et al (2012) Ontogeny and sorafenib metabolism. *Clin Cancer Res* 18:5788–95
25. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al (2011) Rationale and design of DECISION: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 11. doi: 10.1186/1471-2407-11-349
26. Chellappan DK, Chellian J, Ng ZY, et al (2017) The role of pazopanib on tumour angiogenesis and in the management of cancers: a review. *Biomed Pharmacother* 96:768–81
27. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, et al (2013) Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:1635–43
28. Cronin-Fenton DP, Damkier P, Lash TL (2014) Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversy. *Future Oncol* 10:107–22
29. Baker J, Ajani J, Scotté F, et al (2009) Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 13:49–59
30. Kenmotsu H, Tanigawara Y (2015) Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: Why the Japanese dose differs from the Western dose. *Cancer Sci* 106:497–504
31. Rudek MA, Chang CY, Steadman K, et al (2014) Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure. *Cancer Chemother Pharmacol* 73:729–36
32. Nicolai J, Thevelin L, Bing Q, et al (2017) Role of the OATP transporter family and a benzofuran-sensitive efflux transporter in the hepatocellular disposition of vincristine. *Pharm Res* 34:2336–48
33. Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al (2012) Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 55:290–7
34. Murphy JA, Ross LM, Gibson BE (1995) Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 346:443
35. Ahlmann M, Hempel G (2016) The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 78:661–71
36. Veal GJ, Cole M, Chinnaswamy G, et al (2016) Cyclophosphamide pharmacokinetics and pharmacogenetics in children with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 55:56–64
37. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655–66
38. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al (2016) Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 34:2098–106
39. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, et al (2012) Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:989–1006
40. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al (2017) Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 124:44–51
41. Schug SA, Zech D, Grond S (1992) Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Saf* 7:200–13
42. Klotz U (2003) Tramadol: the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung* 53:681–7
43. Schug SA, Chandrasena C (2015) Pain management of the cancer patient. *Expert Opin Pharmacother* 16:5–15
44. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ (2017) Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003971
45. Chiang YC, Wang RY, Huang CL, et al (2017) Reduced dosing and liability in methadone maintenance treatment by targeting oestrogen signal for morphine addiction. *J Cell Mol Med* 21:3552–64
46. Chen CH, Wang SC, Tsou HH, et al (2011) Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients. *Pharmacogenomics* 12:1397–406
47. Mercer SL, Coop A (2011) Opioid analgesics and P-glycoprotein efflux transporters: a potential systems-level contribution to analgesic tolerance. *Curr Top Med Chem* 11:1157–64

48. Eap CB, Buclin T, Baumann P (2002) Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 41:1153–93
49. Ziesenitz VC, König SK, Mahlke NS, et al (2015) Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J Clin Pharmacol* 55:708–17
50. Moody DE, Liu F, Fang WB (2015) Azole antifungal inhibition of buprenorphine, methadone and oxycodone in vitro metabolism. *J Anal Toxicol* 39:374–86
51. Juurlink D (2016) Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants. *BMJ* 354:i5309
52. Matsuoka H, Ishiki H, Iwase S, et al (2017) Study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: the DIRECT study. *BMJ Open* 7:e017280
53. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R (2011) Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 50:281–94
54. Augustin M, Schoretanis G, Hiemke C, et al (2018) Differences in duloxetine dosing strategies in smoking and nonsmoking patients: therapeutic drug monitoring uncovers the impact on drug metabolism. *J Clin Psychiatry* 79. doi: 10.4088/JCP.17m12086
55. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A (2017) Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: a systematic review. *Pain Med* 18:1999–2012
56. Godoy ALPC, Rocha A, da Silva Souza C, Lanchote VL (2016) Pharmacokinetics of venlafaxine enantiomers and their metabolites in psoriasis patients. *J Clin Pharmacol* 56: 567–75
57. Ball SE, Ahern D, Scatina J, Kao J (1997) Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 43:619–26
58. Zhou Y, Zhang G, Rao Z, et al (2015) Increased brain uptake of venlafaxine loaded solid lipid nanoparticles by overcoming the efflux function and expression of P-gp. *Arch Pharm Res* 38:1325–35
59. Ereshefsky L, Dugan D (2000) Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 12:30–44
60. Barone JA (1999) Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 33:429–40
61. Templeton I, Ravenstijn P, Sensenhauser C, Snoeys J (2016) A physiologically based pharmacokinetic modeling approach to predict drug-drug interactions between domperidone and inhibitors of CYP3A4. *Biopharm Drug Dispos* 37:15–27
62. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML (2016) Domperidone and risk of ventricular arrhythmia and cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 36:97–107
63. Dixon CM, Colthup PV, Serabjit-Singh CJ, et al (1995) Multiple forms of cytochrome P450 are involved in the metabolism of ondansetron in humans. *Drug Metab Dispos* 23:1225–30
64. Freedman SB, Uleryk E, Rumanitir M, Finkelstein Y (2014) Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 64:19–25.e6
65. Villikka K, Kivistö KT, Neuvonen PJ (1999) The effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral and intravenous ondansetron. *Clin Pharmacol Ther* 65:377–81
66. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL (2017) Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 83:2148–62
67. Aapro M, Carides A, Rapoport BL, et al (2015) Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. *Oncologist* 20:450–8
68. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al (2017) Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost* 15:273–83
69. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al (2008) The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 36:386–99
70. Mochalina N, Juhlin T, Platonov PG, et al (2015) Concomitant use of dronedarone with dabigatran in patients with atrial fibrillation in clinical practice. *Thromb Res* 135:1070–4
71. Voukalis C, Lip GYH, Shantsila E (2016) Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 12:1445–61
72. Celikyurt I, Meier CR, Kühne M, Schaer B (2017) Safety and interactions of direct oral anticoagulants with antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 40:1091–8
73. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH (2017) Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol* 13:833–41
74. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF (2015) Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Des Devel Ther* 9:5255–67
75. Cohen SP, Mao J (2014) Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 348:f7656
76. Andrews PL, Rapeport WG, Sanger GJ (1988) Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 9:334–41
77. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, et al (2013) Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 14:757–66
78. Morrow GR (1984) Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 2:1170–6
79. Trousseau A (1865) Phlegmasia alba dolens. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris* 3:654–712 (translated by the New Sydenham Society, London as 'Lectures on Clinical Medicine delivered at the Hotel Dieu de Paris', pp 281–95, 1872) (n.d.)
80. Ravikumar R, Lim CS, Davies AH (2017) The role of new oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients. *Adv Exp Med Biol* 906:137–48
81. Reis AMM, Cassiani SHDB (2010) Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci* 32:822–8
82. Ing Lorenzini K, Reutemann B, Samer CF, et al (2012) Comparison of four drug interaction screening programs. *Rev Med Suisse* 8:1978–82
83. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH (2008) Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci* 30:367–74
84. Payne TH, Hines LE, Chan RC, et al (2015) Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc* 22:1243–50
85. Fugh-Berman A (2000) Herb-drug interactions. *Lancet* 355:134–8