



Intérêt du dossier pharmaceutique lors de la rétrocession dans un Centre de Lutte Contre le Cancer : contribution dans l'analyse des interactions médicamenteuses

Sarah Le Tohic

► To cite this version:

Sarah Le Tohic. Intérêt du dossier pharmaceutique lors de la rétrocession dans un Centre de Lutte Contre le Cancer : contribution dans l'analyse des interactions médicamenteuses. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02074926

HAL Id: dumas-02074926

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02074926>

Submitted on 21 Mar 2019

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

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

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 9 novembre 2018

Par Mme LE TOHIC Sarah
Née le 5 juin 1989

----oOo----

**Intérêt du dossier pharmaceutique lors de la
rétrocession dans un Centre de Lutte Contre le Cancer**

Contribution dans l'analyse des interactions médicamenteuses

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur HONORE Stéphane

Membres : Monsieur le Professeur BEDOUCH Pierrick

Madame le Docteur FOUGEREAU Emmanuelle (*directrice de mémoire*)

Monsieur le Docteur PICHON Stéphane

Monsieur le Docteur LE GARLANTEZEC Patrick

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A notre Président de jury,

Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous vous remercions d'avoir évalué notre travail.

Veillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A notre directrice de mémoire et membre du jury,

Madame le Docteur Emmanuelle FOUGEREAU

Nous vous remercions de l'accueil que vous nous avez accordé dans votre service.

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail.

Vos conseils et votre disponibilité nous ont été précieux.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde considération.

Aux membres de notre jury,

Monsieur le Professeur Pierrick BEDOUCH

Vous nous avez fait l'honneur d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Soyez assuré de l'expression de notre sincère estime et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Stéphane PICHON

Vous nous avez fait le privilège de participer à ce jury.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous nous avez témoigné.

Soyez assuré de notre respectueuse considération.

Monsieur le Pharmacien en Chef Patrick LE GARLANTEZEC

Vous avez accepté de partager vos connaissances pour juger notre travail.

Vous nous avez conseillée et encouragée depuis plusieurs années.

La confiance que vous nous avez accordée nous honore.

Soyez assuré de l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Au service de pharmacie hospitalière de l'Institut Paoli-Calmettes,

je tiens à vous remercier pour votre accueil et vos conseils.

A mes collègues de travail à Marseille et aux quatre coins de France,

A mon futur mari,

A mes parents, mon frère et ma grand-mère,

A ma belle-famille,

A mes amis et à leurs enfants,

A mes filleuls,

je tiens à vous remercier pour votre aide, votre soutien, votre présence et votre patience.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Remerciements	9
Table des matières	11
Abréviations	14
Figures	15
Tableaux	16
Introduction	17
Partie 1. Contexte	18
1. Le patient cancéreux sous thérapie orale : un patient à haut risque	19
1.1. Un parcours de soins complexe	19
1.1.1. Le cancer, une pathologie fréquente	19
1.1.2. De nombreux professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins	20
1.1.3. Une coordination ville-hôpital au cœur de la prise en charge	21
1.2. Une prise en charge médicamenteuse lourde	23
1.2.1. Des circuits de dispensation multiples et évolutifs	23
1.2.2. Un transfert de la prise en charge thérapeutique à domicile	25
1.2.3. Les thérapies orales, des médicaments identifiés à haut risque	26
1.3. Un large recours aux médecines alternatives et complémentaires	29
2. Le dossier pharmaceutique : une sécurité pour le patient cancéreux	31
2.1. Un dossier sécurisé largement utilisé	31
2.1.1. Des informations actualisées à bas coût	31
2.1.2. Un fin maillage du territoire français	31
2.1.3. Une sécurité réfléchie et éprouvée	32
2.2. Un dossier évolutif au service du patient	32
2.2.1. Un dossier en constante mutation	32
2.2.2. Des objectifs centrés sur le patient	33
2.3. Un dossier facile d'utilisation	35
3. L'analyse des interactions : un pare-feu à l'iatrogénie médicamenteuse	39
3.1. Différents types d'interactions	39
3.1.1. Interactions pharmacocinétiques	39
3.1.1.1. Absorption digestive	39
3.1.1.2. Distribution	40
3.1.1.3. Métabolisation	40
3.1.1.4. Elimination	41
3.1.2. Interactions pharmacodynamiques	41

3.2.	Analyse des interactions médicamenteuses	42
3.2.1.	De nombreux outils à disposition	42
3.2.2.	Des limites exacerbées pour les médicaments récemment commercialisés	45
3.2.3.	Une conduite à tenir pharmaceutique protocolisée	46
3.3.	Analyse des interactions médicament-produit complémentaire	48
Partie 2.	Mise en place du dossier pharmaceutique et analyse des interactions	50
1.	Introduction	51
2.	Patients et méthodes	52
2.1.	Période d'étude et critères d'éligibilité	52
2.2.	Objectifs et critères d'évaluation	52
2.3.	Organisation pratique	53
2.3.1.	Prérequis	53
2.3.2.	Création et alimentation du DP	53
2.3.3.	Analyse des interactions médicamenteuses	54
2.4.	Recueil de données et outils utilisés	57
2.4.1.	Informations recueillies	57
2.4.2.	Outils utilisés pour l'analyse des interactions	58
2.4.3.	Analyse statistique et aspects éthiques	60
3.	Résultats	61
3.1.	Données démographiques relatives à la dispensation	61
3.2.	Données relatives au dossier pharmaceutique	63
3.2.1.	Connaissance du dossier pharmaceutique	63
3.2.2.	Création du dossier pharmaceutique	64
3.2.3.	Alimentation du dossier pharmaceutique	64
3.2.4.	Non-utilisation du dossier pharmaceutique	66
3.2.5.	Contenu du dossier pharmaceutique	68
3.2.6.	Satisfaction du patient	69
3.3.	Données relatives à l'analyse des interactions	71
3.3.1.	Interactions médicamenteuses	72
3.3.1.1.	Sélection des ordonnances à analyser	72
3.3.1.2.	Analyse réalisée à l'aide du Thériaque®, du Vidal®, d'Univadis® et de Drugs®	72
3.3.1.3.	Analyse réalisée à l'aide du DDI-Predictor®, du tableau des HUG et des RCP	76
3.3.1.4.	Formulation et transmission des interventions pharmaceutiques	77
3.3.2.	Interactions médicament-produits complémentaires	81
3.4.	Temps dédié à la démarche	83
3.5.	Focus sur les initiations de traitement	83

4. Discussion	85
4.1. A propos de la méthodologie	85
4.1.1. A propos du dossier pharmaceutique	85
4.1.2. A propos de la recherche d'interactions	86
4.2. A propos des résultats	89
4.2.1. A propos de la population étudiée et des dispensations réalisées	89
4.2.2. A propos du dossier pharmaceutique	89
4.2.3. A propos de l'analyse des interactions	92
4.2.3.1. Interactions médicamenteuses	92
4.2.3.2. Quels outils pour notre pratique ?	95
4.2.3.3. Interactions médicament-produits complémentaires	96
4.3. Optimisation de la démarche	98
4.4. Limites de l'étude	99
Conclusion	101
Annexes	102
Annexe 1 – Organisation de l'activité	103
Annexe 2 – Formation de l'équipe pharmaceutique à l'utilisation du logiciel d'accès FAST®	104
Annexe 3 – Formulaire de demande de modification des droits à la création d'un DP	105
Annexe 4 – Mandat de représentation	106
Annexe 5 – Intervention pharmaceutique : modèle de mail et de compte-rendu dans le dossier patient informatisé	107
Annexe 6 – Mise en place et apport du dossier pharmaceutique en rétrocession dans un centre de lutte contre le cancer. Hopipharm, Bordeaux, 2018.	109
Annexe 7 – Quels outils pour l'analyse des médicaments rétrocédés dans un centre de lutte contre le cancer ? Rencontres Convergences Santé Hôpital, Rennes, 2018.	110
Annexe 8 – Médecines alternatives et complémentaires et anticancéreux oraux : expérience en rétrocession. Rencontres Convergences Santé Hôpital, Rennes, 2018.	111
Bibliographie	112
Serment de Galien	125

Abréviations

AD	Association déconseillée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
Cespharm	Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIP	Code interface produit
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CLEO	Clinique, économique et organisationnelle
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNOP	Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
CPS	Carte de professionnel de santé
CV	Carte vitale
CYP	Cytochrome P450
DCC	Dossier communicant de cancérologie
DMP	Dossier médical partagé
DOPI-OFFI	Apport du dossier pharmaceutique sur les interventions pharmaceutiques en pharmacies d'officine
DP	Dossier pharmaceutique
DPI	Dossier patient informatisé
DTS	Direction des technologies en santé
ETP	Education thérapeutique du patient
FAST [®]	Fourniture d'accès sécurisé au traitement
GTIAM	Groupe de travail interactions médicamenteuses
HAS	Haute autorité de santé
HLM	Hors les murs
HUG	Hôpitaux universitaires de Genève
IAM	Interaction médicamenteuse
INR	<i>International normalized ratio</i>
INS	Identifiant national de santé
IP	Intervention pharmaceutique
IPADAM	Interventions pharmaceutiques à propos du dossier pharmaceutique et de l'automédication
IPC	Institut Paoli-Calmettes
MAC	Médecine alternative et complémentaire
METEOR	Multidisciplinary Evaluation for TrEatment Oral
NDP	Numéro de dossier pharmaceutique
NIR	Numéro d'inscription au répertoire
OATP	<i>Organic anion transporting polypeptides</i>
PAPHOTO	Patient-pharmacien d'officine et thérapie en oncologie
PgP	Glycoprotéine P
PPS	Programme personnalisé de soins
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumés des caractéristiques des produits
RRC	Réseaux régionaux de cancérologie
SALTO	Structure d'accompagnement des thérapies orales en hémato-oncologie
SFH	Société française d'hématologie
SFPC	Société française de pharmacie clinique
SFPO	Société française de pharmacie oncologique
SMR	Service médical rendu

Figures

Figure 1. Professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins du patient cancéreux	20
Figure 2. Modèle général du parcours de soins des patients traités par thérapie orale	21
Figure 3. Organisation de la prise en charge thérapeutique du cancer	23
Figure 4. Nombre de molécules par voie orale ayant une autorisation de mise sur le marché	24
Figure 5. Nombre de pharmacies à usage intérieur abonnées au dossier pharmaceutique par région	31
Figure 6. Le dossier pharmaceutique : de sa mise en place à nos jours	33
Figure 7. Objectifs du dossier pharmaceutique patient, d'après l'Ordre des pharmaciens	34
Figure 8. Etapes du raccordement du dossier pharmaceutique dans les pharmacies à usage intérieur	36
Figure 9. Arbre décisionnel utilisé pour définir si une interaction médicamenteuse est potentiellement significative ou non	55
Figure 10. Aperçu du tableau partagé relatif au contenu des résumés des caractéristiques des produits	59
Figure 11. Aperçu de la fiche-réflexe relative aux interactions médicamenteuses à risque	59
Figure 12. Aperçu du tableau partagé relatif aux médecines alternatives et complémentaires	60
Figure 13. Inclusion des rétrocessions et recrutement des patients	61
Figure 14. Répartition des patients par tranche d'âge et par sexe	62
Figure 15. Répartition des 1480 médicaments rétrocedés	62
Figure 16. Traçabilité des rétrocessions incluses	65
Figure 17. Répartition des raisons de non-utilisation du DP et des refus	67
Figure 18. Analyse des interactions médicamenteuses chez les patients disposant de traitements concomitants	71
Figure 19. Contribution de Thériaque [®] , Vidal [®] , Univadis [®] et Drugs [®] à l'analyse des interactions médicamenteuses	74
Figure 20. Place de la dexaméthasone dans les associations déconseillées	75
Figure 21. Conduites à tenir proposées au praticien	77
Figure 22. Médicaments rétrocedés à l'origine d'une intervention pharmaceutique	78
Figure 23. Répartition des interventions pharmaceutiques par classes ATC	79
Figure 24. Contribution des 7 sources d'informations à l'identification des IAM et à la formulation des interventions pharmaceutiques	79
Figure 25. Contribution des deux bases de données à la recherche d'interactions médicament rétrocedé – produit complémentaire	82
Figure 26. Répartition du temps dédié à chaque étape de la démarche	83
Figure 27. Place des initiations de traitement dans les ordonnances analysées, réparties par mois d'inclusion	83
Figure 28. Nombre d'ordonnances, de médicaments rétrocedés et de patients concernés par l'analyse des interactions lors d'une initiation de traitement et dans la population analysée	84
Figure 29. Nombre moyen d'interactions médicamenteuses identifiées par ordonnance et d'interventions pharmaceutiques formulées lors des instaurations de traitement comparées à celles obtenues dans notre étude	84

Tableaux

Tableau 1. Présentation du dossier pharmaceutique, d'après l'Ordre National des Pharmaciens	37
Tableau 2. Médicaments en DCI non disponibles dans la base de données Drugs®	59
Tableau 3. Répartition par tranche d'âge des patients connaissant le dossier pharmaceutique lors de la 1 ^{ère} rencontre	63
Tableau 4. Répartition par tranche d'âge des patients ne se souvenant plus du dossier pharmaceutique après une première présentation	63
Tableau 5. Répartition par tranche d'âge des patients refusant la démarche du DP, c'est-à-dire sa création et/ou son alimentation	68
Tableau 6. Répartition par tranche d'âge du nombre de patients disposant d'un dossier pharmaceutique et pour qui il est alimenté	68
Tableau 7. Répartition par tranche d'âge du nombre de lignes de médicaments dans le dossier pharmaceutique et de médicaments concomitants au moment de la rétrocession	69
Tableau 8. Perception du dossier pharmaceutique par le patient – Recueil de verbatims	70
Tableau 9. Interactions médicamenteuses détectées avec Thériaque®, Vidal®, Univadis® et Drugs®	73
Tableau 10. Interactions médicamenteuses détectées pour chaque médicament rétrocedé à l'aide des moteurs de recherche, rapportées au nombre de rétrocession du médicament	76
Tableau 11. Interactions médicamenteuses détectées à l'aide du DDI-Predictor®, du tableau des HUG et des RCP	76
Tableau 12. Médicaments concomitants interagissant avec le médicament rétrocedé.	78
Tableau 13. Répartition du nombre d'interactions médicamenteuses et d'interventions pharmaceutiques par nombre de médicaments dans le dossier pharmaceutique	80
Tableau 14. Répartition par tranche d'âge et par sexe du nombre de patients prenant des produits complémentaires	81
Tableau 15. Produits complémentaires consommés par les patients ayant sollicité notre avis	81

Introduction

La prise en charge des patients atteints de cancer s'inscrit aujourd'hui dans un virage ambulatoire, avec notamment le développement des chimiothérapies orales. Celles-ci regroupent l'hormonothérapie, les anticancéreux cytotoxiques oraux et les thérapies ciblées orales. Ce sont des médicaments identifiés à haut risque, au regard de leur marge thérapeutique étroite et de leur toxicité intrinsèque (1). Or un patient traité par chimiothérapie orale est aussi un patient identifié à haut risque. Son parcours de soins est complexe, sa prise en charge thérapeutique est lourde et le recours aux médecines alternatives et complémentaires (MAC) est fréquent.

Lorsque le traitement est dispensé par l'hôpital, le patient fait souvent face à un double circuit de dispensation, exigeant une communication et une coordination de qualité avec la ville. La rétrocession est donc une des activités les plus à risque des pharmacies à usage intérieur (PUI) (2), plaçant le pharmacien comme dernier verrou avant l'administration du médicament.

Le risque d'interactions médicamenteuses (IAM) entre le médicament rétrocédé et ceux dispensés en officine est important et leur détection précoce limite le risque de réhospitalisation (3,4). Or les IAM sont rarement recherchées en rétrocession. Les informations disponibles sont limitées (5), le patient ne se présentant pas à la PUI avec l'ensemble de ses prescriptions. Dans ce cas, le dossier pharmaceutique (DP) est la source d'information la plus exhaustive et permet donc de sécuriser la dispensation (3,6–8).

Réel enjeu de santé publique, les IAM sont ainsi responsables de 4% des décès des patients cancéreux (9) et d'une hospitalisation sur dix en France (7). Elles peuvent influencer l'efficacité et la tolérance de l'anticancéreux, et donc l'observance du patient. Leur recherche doit reposer sur des outils adaptés au contexte clinique (10,11). Mais les médicaments rétrocédés sont souvent récents et les données disponibles, limitées.

Pour répondre à ces problématiques, nous avons proposé de mettre en place le DP en rétrocession, d'évaluer sa contribution comme support à l'analyse des IAM et d'estimer la pérennité de cette démarche. Pour appréhender au mieux notre sujet, nous définirons, dans un premier temps, le patient cancéreux traité par thérapie orale et son parcours de soins. Nous décrirons ensuite le DP, ses évolutions et son utilisation. Enfin, nous développerons l'analyse des interactions, tant avec les médicaments concomitants qu'avec les produits complémentaires, et les différents outils disponibles.

Partie 1. Contexte

1. Le patient cancéreux sous thérapie orale : un patient à haut risque

Le patient cancéreux traité par thérapie orale est un patient identifié à haut risque : son parcours de soins est complexe, reposant sur de multiples professionnels de santé, sa prise en charge thérapeutique est lourde, exigeant une certaine autonomie, et le recours aux MAC est fréquent.

1.1. Un parcours de soins complexe

1.1.1. Le cancer, une pathologie fréquente

Première cause de mortalité en France, le cancer a vu son incidence doubler ces 30 dernières années, notamment suite à l'augmentation et au vieillissement de la population. En 2017, près de 400 000 nouveaux cancers ont été diagnostiqués en France métropolitaine, avec un sex-ratio homme/femme de 1,15 et un âge médian au diagnostic de 68 ans (12). Les cancers de la prostate, du sein, du poumon et du côlon-rectum sont les plus fréquents. Depuis les années 80, le taux de mortalité diminue, avec plus d'un patient sur deux guéri après un diagnostic de cancer. Cette baisse fait suite à un accès plus précoce au diagnostic et aux progrès de la prise en charge thérapeutique (12).

Le patient cancéreux est souvent un patient âgé, l'âge médian au décès étant de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme (12). A ce titre, il est susceptible de présenter des critères de fragilité, comme des troubles cognitifs, une incapacité fonctionnelle ou encore une dénutrition. Le vieillissement impacte aussi la pharmacologie des médicaments. Or la polypathologie, souvent associée à une polymédication, et l'automédication sont fréquentes. Le risque iatrogène en est majoré, d'autant que le patient âgé est peu représenté dans les essais cliniques, notamment en oncologie (13). C'est donc un patient à risque.

L'oncogériatrie propose alors une prise en charge adaptée à son âge et à son état de santé, réunissant oncologues et gériatres. Ainsi, avant de présenter le dossier d'un patient de plus de 75 ans en réunion de concertation pluridisciplinaire, un test de dépistage gériatrique en oncologie, parfois complété par une évaluation gériatrique approfondie, doit être réalisé. Cette discipline s'est développée avec la mise en place d'unités de coordination en oncogériatrie, ayant notamment pour objectifs d'améliorer la stratégie thérapeutique chez ces patients et de rendre accessible ce dispositif sur l'ensemble du territoire.

Pour répondre aux évolutions thérapeutiques et à la chronicisation du cancer, un accompagnement global du patient a été développé suite au Plan cancer 2009-2013.

1.1.2. De nombreux professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins

Le parcours de soins du patient cancéreux s'articule autour de plusieurs professionnels de santé, dont le nombre est proportionnel au nombre de comorbidités associées (**Figure 1**).

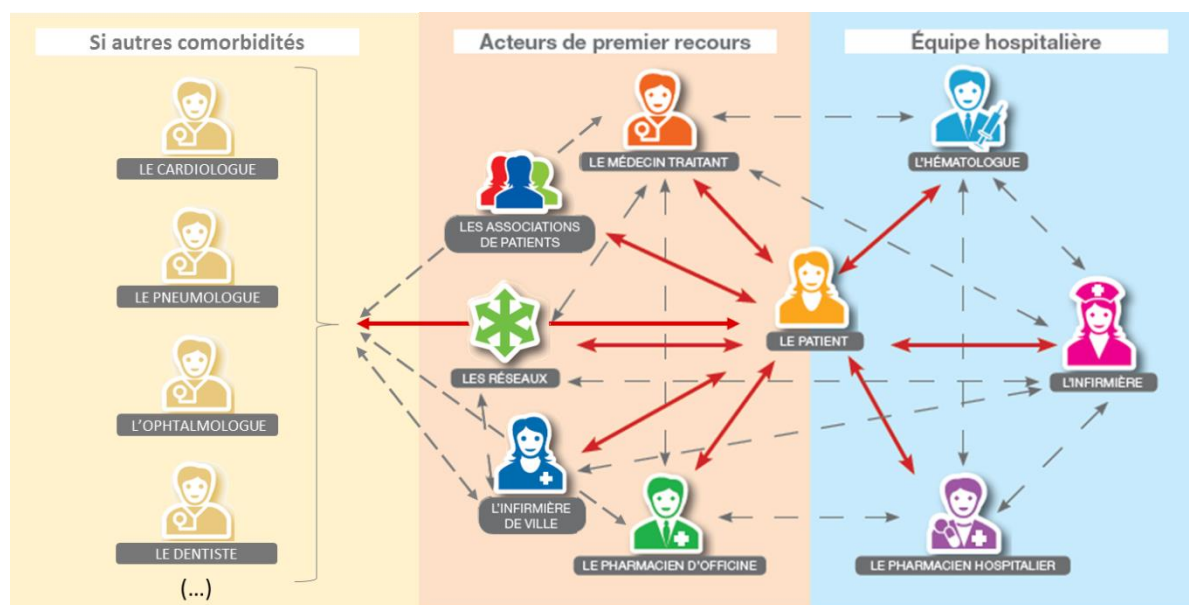


Figure 1. Professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins du patient cancéreux, adapté de la société française d'hématologie (3).

La prise en charge du cancer repose essentiellement sur les établissements de santé, dont près de 900 disposent d'une ou plusieurs autorisations pour traiter le cancer. A l'hôpital, l'oncologue ou l'hématologue prescrit un traitement spécifique et des soins de support, suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (**Figure 2**). Ces traitements sont repris dans le programme personnalisé de soins (PPS), remis par l'équipe hospitalière au patient et au médecin traitant. Ils sont administrés lors d'une hospitalisation, en hôpital de jour ou, de plus en plus souvent, à domicile. D'autres structures sanitaires et médico-sociales peuvent aussi être sollicitées.

Le médecin traitant reste l'interlocuteur privilégié du patient dans la durée (**Figure 2**). Il contribue à détecter une éventuelle récurrence, voire un second cancer, et évalue régulièrement la qualité de vie du patient (14). Son rôle est essentiel pour le suivi et la gestion des effets indésirables, surtout pour les chimiothérapies orales (cf. **Partie 1.1.2.**). On parle de suivi partagé, pendant lequel la surveillance médicale est alternée et coordonnée entre spécialiste hospitalier et médecin traitant (**Figure 2**). En théorie, l'équipe hospitalière informe le médecin traitant des complications les plus fréquentes, des consignes et conseils thérapeutiques adaptés et des éventuels événements survenus pendant l'inter-cure. En réalité, le lien avec l'hôpital est jugé distendu, tant par les patients que les médecins et pharmaciens de ville. La sortie du patient est rarement anticipée par les établissements de santé (3).

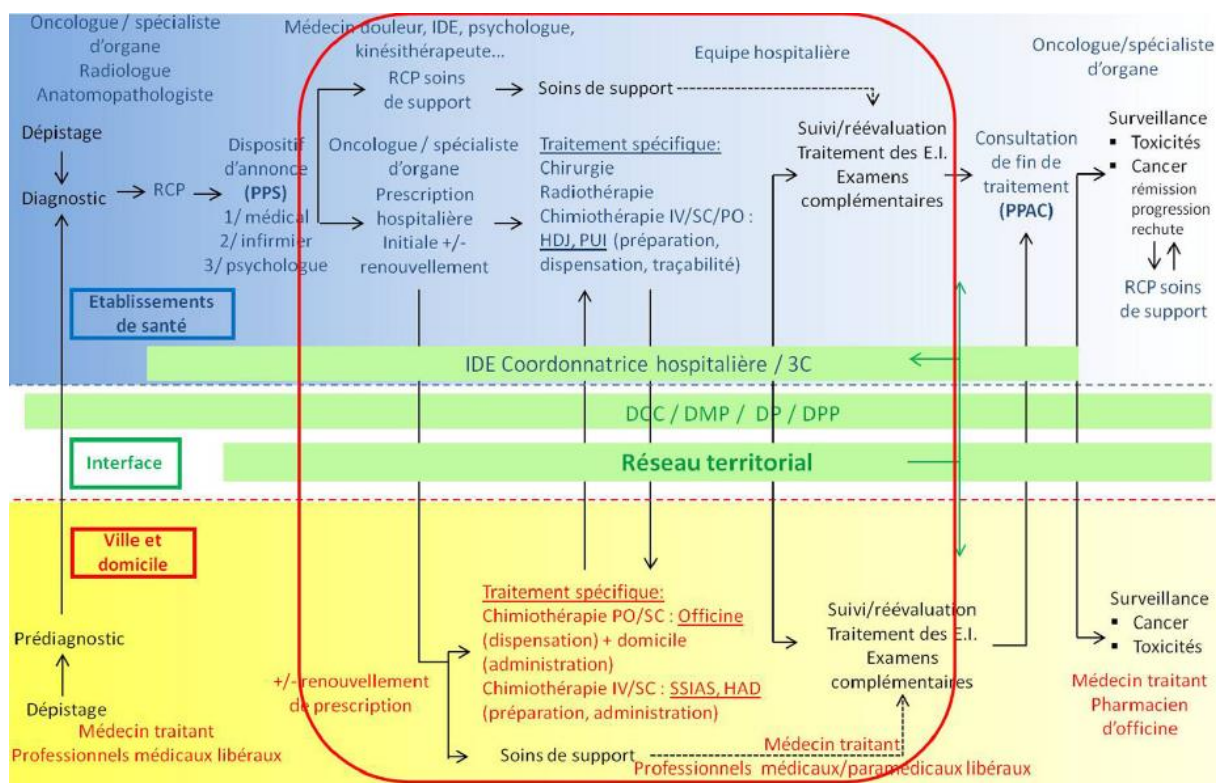


Figure 2. Modèle général du parcours de soins des patients traités par thérapie orale, d'après Renet *et al.* (1), avec le périmètre relatif à la thérapie orale encadrée en rouge, 3C : centre de coordination en cancérologie ; DCC : dossier communicant de cancérologie ; DMP : dossier médical partagé ; DP : dossier pharmaceutique ; DPP : dossier patient partagé ; EI : effets-indésirables ; HAD : hospitalisation à domicile ; HDJ : hôpital de jour ; IDE : infirmier diplômé d'État ; IV : intraveineux ; PO : per os ; PPAC : programme personnalisé d'après cancer ; PPS : programme personnalisé de soins ; PUI : pharmacie à usage intérieur ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; SC : sous-cutané ; SSIAD : service de soins infirmiers ambulatoires à domicile.

Les associations de patients, comme LMC France, jouent également un rôle important de soutien, de conseil, d'orientation et de partage d'expérience dans tous les domaines, et ce, tout au long du parcours de soins (3) (**Figure 1**).

En complément, des plateformes web destinées aux patients se développent de plus en plus, comme MyHCL à Lyon (3).

Tous les acteurs de santé ont donc leur rôle à jouer pour aider le patient à appréhender au mieux son cancer et son traitement. En effet, il est en quête d'informations et d'avis médicaux, dans une logique d'intellectualisation défensive ou de rationalisation.

1.1.3. Une coordination ville-hôpital au cœur de la prise en charge

La prise en charge du cancer s'inscrit aujourd'hui dans un virage ambulatoire (12). Une bonne coordination des soins et une bonne communication entre l'hôpital et la ville favorisent donc la continuité et la qualité des soins (**Figure 1**, **Figure 2**). C'est une priorité du Plan cancer 2014-2019 (15) et une des premières missions des réseaux régionaux de cancérologie (RRC). Fédérant les professionnels de santé, ces structures organisent et coordonnent le parcours de soins des patients et veillent à la qualité des soins (**Figure 1**). Elles informent professionnels et patients sur l'offre de soins

en cancérologie. Certains proposent aussi des programmes régionaux d'accompagnement des patients, des organisations spécifiques et des filières de soins, dont les unités de coordination en oncogériatrie citées précédemment. Cependant, le suivi des patients varie d'un territoire à un autre, voire entre deux établissements géographiquement proches, en raison, notamment, d'un financement non pérenne (3,16). Un nouveau financement basé sur une incitation financière à l'amélioration de la coordination est en réflexion. La rémunération se ferait au parcours, avec des forfaits additionnels mensuels (3).

Les RRC ont ainsi développé le dossier communicant de cancérologie (DCC), prôné par le Plan cancer 2014-2019 (15). Ce dossier assure le partage et l'échange sécurisés de données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux. Il peut véhiculer les fiches de réunion de concertation pluridisciplinaire, le PPS ou encore proposer l'accès aux recommandations de pratique clinique. Depuis le 1^{er} janvier 2018, chaque patient atteint d'un cancer doit bénéficier d'une fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire, d'un PPS et d'un programme personnalisé de l'après cancer, tous informatisés (17).

Dans un souci de coordination ville-hôpital, le DCC est développé dans le cadre du dossier médical partagé (DMP) depuis 2009. Ce dernier est un carnet de santé numérique, dématérialisé et sécurisé. Il contribue au partage de données sécurisées et à la coopération entre professionnels de santé, toutes spécialités confondues. Le DMP sera déployé le 8 novembre 2018 en France, avec un objectif de 2,3 millions DMP ouverts au 31 décembre 2018. D'ici fin 2018, 70% des établissements de santé support de groupement hospitalier de territoire devront être en mesure d'alimenter le DMP pour atteindre 100% à la fin du 1^{er} semestre 2019. Le programme Hop'en, succédant à Hôpital numérique pour la période 2018-2022 et axé sur le partage et la communication, en assure en partie le financement à l'usage (18). Les pharmaciens de ville seront alors largement sollicités pour atteindre ces objectifs, rémunérés 1 euro par DMP ouvert (19). En effet, tout « professionnel de santé participant à la prise en charge du patient [pourra] accéder au DMP », y compris le pharmacien (20).

Enfin, la généralisation des messageries sécurisées contribuera également à une meilleure coordination de la communication entre les différents acteurs (16). Capitaliser leur utilisation est une des recommandations du Livre blanc de la société française d'hématologie (SFH), de nombreux établissements utilisant encore des outils non sécurisés (3,16).

Présents dans un grand nombre d'établissements, des infirmiers coordonnateurs facilitent aussi l'articulation entre professionnels de santé, patients et entourage, notamment lors de la sortie du patient ou en cas de ré-hospitalisation (**Figure 2**) (3,12,15). Mais leur financement est assuré par l'hôpital, fragilisant la pérennité du dispositif (3).

Enfin, le patient est de plus en plus sollicité, comme vecteur d'information (3).

1.2. Une prise en charge médicamenteuse lourde

1.2.1. Des circuits de dispensation multiples et évolutifs

Pour de nombreux patients, l'instauration de la chimiothérapie marque l'entrée effective dans la maladie (21). Les parcours thérapeutiques sont alors nombreux, évoluant tout au long de la prise en charge (**Figure 3**).

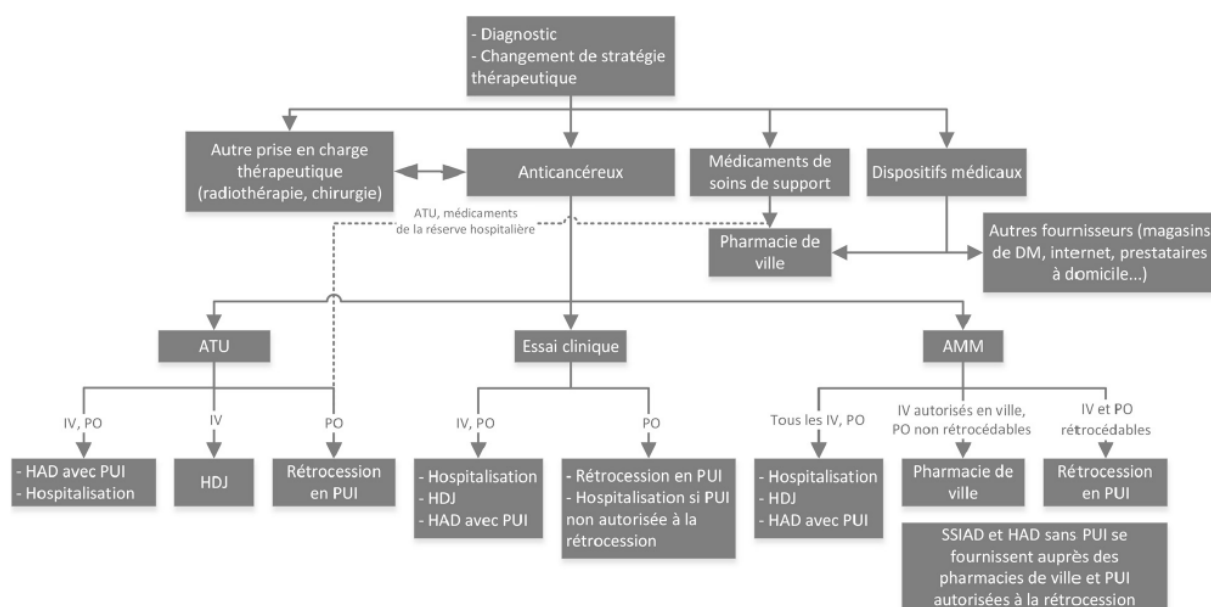


Figure 3. Organisation de la prise en charge thérapeutique du cancer, selon Hébert *et al.* (22), avec AMM : autorisation de mise sur le marché, ATU : autorisation temporaire d'utilisation, DM : dispositif médical, HAD : hospitalisation à domicile, HDJ : hôpital de jour, IV : intraveineux, PUI : pharmacie à usage intérieur, SSIAD : services de soins infirmiers à domicile, VO : voie orale.

En pleine croissance, l'activité de chimiothérapie en France représente plus de 2,5 millions de séances et plus de 200 000 séjours en 2016, soit 39% de l'activité hospitalière totale en cancérologie (hors activité de radiothérapie du secteur privé libéral). Elle est assurée à plus de 50% par les centres hospitaliers, 27% par des établissements privés à but lucratif et 14% par les centres de lutte contre le cancer (CLCC). Les hospitalisations concernent principalement les cancers digestifs, du sein, les hémopathies malignes et les cancers respiratoires (12).

La prise en charge thérapeutique des patients par chimiothérapie est actuellement en pleine mutation, suite au développement des traitements par voie orale et, en particulier, des thérapies ciblées. De plus en plus de patients sont concernés et, chaque année, le nombre de molécules *per os*, leurs indications et la durée de traitement augmentent (**Figure 4**) (3,14). Près de deux tiers des molécules en cours de développement se présentent sous forme orale (3). Les patients sont alors confrontés à des temps ambulatoires plus importants, au cours desquels leur prise en charge thérapeutique repose sur des professionnels libéraux, dont le pharmacien d'officine.

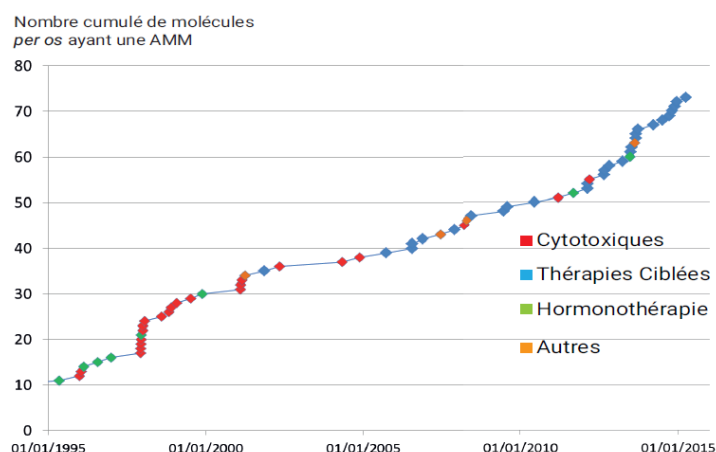


Figure 4. Nombre de molécules par voie orale ayant une autorisation de mise sur le marché au 1^{er} janvier 2015, selon l'Institut national du cancer (14), avec AMM : autorisation de mise sur le marché.

Au 1^{er} septembre 2017, 58 chimiothérapies *per os* étaient disponibles en ville, représentant une part importante des prescriptions hospitalières exécutées en ville, et 18 en rétrocession (14,22). Ces derniers répondent soit à des contraintes particulières de distribution, de dispensation ou d'administration, soit à un suivi particulier de la prescription ou de la délivrance (22). C'est le cas des médicaments en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), en essais cliniques, à « suivi renforcé », comme le lénalidomide, ou encore de certains traitements « onéreux ».

Les circuits de dispensation sont complexes (**Figure 3**). Certains patients récupèrent leurs traitements uniquement en ville ou à l'hôpital. D'autres sont confrontés à un double circuit, une partie de leurs médicaments étant dispensée en ville et l'autre, en rétrocession. En fonction des protocoles prescrits, le parcours de soins d'un même patient peut évoluer au cours de sa prise en charge. Les modalités de dispensation des chimiothérapies *per os* varient aussi continuellement, certaines sortant de la réserve hospitalière, comme l'olaparib en janvier 2018, le cabozantinib en février 2018, le palbociclib en mars 2018 ou encore le venetoclax en juin 2018. Le lien ville-hôpital est alors primordial (cf. **Partie 1.1.1.3**), d'autant que les professionnels de santé n'ont pas toujours connaissance des traitements concomitants pris par leur patient et donc des éventuelles IAM. Trente-neuf pourcents des patients n'informerait pas leur pharmacien d'officine des traitements dispensés par l'hôpital (23). La rétrocession est d'ailleurs une des activités des PUI les plus à risque, pour laquelle six *never events* ont été définis par Laoubi *et al.* (2). L'un d'eux est la présence d'interactions entre les traitements de ville et celui rétrocedé, non identifiée en raison des multiples supports de prescription. En effet, lors d'une rétrocession, le pharmacien est le dernier verrou avant la prise du traitement. Le DP a ici tout son rôle à jouer, fluidifiant et sécurisant l'information (cf. **Partie 1.2**). C'est une des sources les plus accessibles en cas d'admission du patient aux urgences (24). Le Livre blanc de la SFH recommande son utilisation dans les PUI, notamment pour faciliter l'identification des IAM, *a minima* lors de l'initiation du traitement (3).

1.2.2. Un transfert de la prise en charge thérapeutique à domicile

Les relations entre le patient et le monde médical sont bouleversées par ce virage ambulatoire. La responsabilité du traitement est à présent portée par le patient, hors de tout contrôle et loin de l'hôpital (3,21). Ce dernier n'est plus captif, « branché » à sa chimiothérapie : il est autonome, tout en étant soumis aux directives du corps médical (21).

Les chimiothérapies par voie orale sont plus confortables, avec une diminution du nombre d'allers/retours à l'hôpital et de la stigmatisation liée au cancer (3,21). Elles améliorent la qualité de vie, inscrivant le cancer dans la chronicité. Elles sont ainsi adaptées au patient âgé, bien que la fréquence des troubles cognitifs et la polymédication rendent ce profil le plus à risque (21).

En ramenant leur traitement à la maison, certains patients ramènent aussi leur cancer. Ils ont alors le sentiment d'être isolés et de ne pas être bien pris en charge. Cette liberté peut être mal perçue, voire non désirée. Le traitement *per os* tend à être banalisé (14).

Par ailleurs, la voie d'administration et l'agressivité du traitement influencent la représentation de l'efficacité du médicament. Pour certains patients, étant moins traumatisantes, les chimiothérapies par voie orale seraient moins efficaces que les « vraies » ou « grosses » chimiothérapies, sous-entendues injectables. L'efficacité serait alors à la hauteur de l'agressivité ressentie (21).

Les effets indésirables restent durs à évaluer, malgré l'acquisition de réflexes d'autosoins. Ils sont aussi sous-déclarés au médecin par peur de déranger ou de voir leur dose réduite, et donc de perdre en efficacité. Or ils favorisent une plus grande consommation de médicaments en ville (25), d'autant que deux-tiers des français estiment que l'automédication responsable, c'est-à-dire se soigner à l'aide de médicaments autorisés et accessibles sans ordonnance, est un comportement normal et citoyen (26). Le suivi et la gestion des effets indésirables est difficile à assurer pour les professionnels de santé de 1^{er} recours, qui manquent souvent de connaissances adaptées, d'informations sur les traitements mis en œuvre et de temps (3,27,28). En effet, les stratégies d'utilisation des thérapies orales évoluent très rapidement (16). Les patients n'ont alors plus d'interlocuteur direct pour les soutenir et répondre à leurs interrogations, le délai entre deux rendez-vous à l'hôpital pouvant atteindre 6 mois et leur durée étant souvent limitée (3).

Source d'angoisse pour le patient, l'information donnée par le médecin reste essentielle. Mais elle est souvent insuffisante, par manque de temps et de moyens (3,21). En effet, seule la consultation d'instauration bénéficie d'une enveloppe Mission d'Intérêt Général depuis mars 2016 (3). Bien que plus longues, les consultations de suivi sont rémunérées comme des consultations standard. Une tarification intermédiaire entre cette dernière et l'hôpital de jour permettrait de mieux s'adapter au virage ambulatoire, sachant qu'un suivi non optimal du patient majore le risque d'administration hospitalière et la durée de séjour (3,29).

Moins protocolisées, les chimiothérapies par voie orale sont aussi une source d'inquiétude pour les prescripteurs, car leur administration est difficilement vérifiable. Elles sont parfois perçues comme une prise de risque, pouvant être limitée par la venue d'un infirmier à domicile. La surobservance est la plus redoutée, notamment suite à un oubli de prise. Déterminer l'adhésion au traitement dès son instauration est donc primordial, l'observance reposant essentiellement sur la confiance du médecin en son patient (21). Cette dernière varie de 44 à 97% selon les études et la méthode de mesure (29,30). Elle coûte 1 milliard d'euros d'hospitalisations évitables chaque année en France (25).

Les établissements de santé s'organisent à présent pour suivre les thérapies orales en ambulatoire (3). Ainsi, à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC), CLCC du Sud-Est de la France, une nouvelle unité, appelée « Hors Les Murs » (HLM), a vu le jour en 2018. Cette plateforme assure le suivi des patients traités par certaines thérapies orales, dont l'olaparib, le palbociclib, la capécitabine, l'évérolimus et les imids. A échéance définie selon les molécules, des infirmiers cliniciens les contactent par téléphone et assurent le suivi à l'aide d'une check-list (3,31). Puis les médecins référents en oncologie et en hématologie prennent le relai et renouvellent les prescriptions au regard de l'évaluation téléphonique. Ensuite, l'ordonnance est soit faxée aux pharmaciens d'officine, soit récupérée par le patient si le médicament est rétrocédé. Au besoin, une consultation est programmée. Dans d'autres hôpitaux, les médecins délèguent d'autres tâches aux infirmiers, comme la prescription des traitements symptomatiques et des examens complémentaires à l'hôpital Saint-Antoine (3).

1.2.3. Les thérapies orales, des médicaments identifiés à haut risque

Les anticancéreux oraux sont des médicaments spécifiques identifiés à haut risque iatrogène (1). Leur marge thérapeutique est étroite et ils présentent une toxicité intrinsèque, avec de nombreux effets indésirables (32). Souvent pris quotidiennement, les concentrations sanguines des thérapies orales sont constantes, contrairement aux anticancéreux injectables. Or ces médicaments, et tout particulièrement les thérapies ciblées, sont souvent métabolisés par le foie, *via* notamment le cytochrome P450 (CYP) (33) (cf. **Partie 1.3.1.1**). Ainsi, 27 à 63% des patients cancéreux sont exposés à une IAM potentielle, de sévérité variable (34). Ces dernières impliquent généralement les médicaments prescrits par d'autres professionnels de santé (34,35) (cf. **Partie 1.1.1.3**). Rappelons que le patient cancéreux est aussi identifié à haut risque (cf. **Partie 1.1.1.1**) et que de nombreux soins de supports lui sont prescrits, dont des antiémétiques, des antalgiques et des anti-infectieux. Pour prévenir au mieux ces IAM, il convient de les identifier dès l'initiation du traitement, rôle pouvant être assuré par le pharmacien.

Qu'il soit en ville ou à l'hôpital, le pharmacien participe à la sécurisation du parcours de soins du patient cancéreux (15,36). Différentes activités de pharmacie clinique y contribuent : les consultations pharmaceutiques et les séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Elles peuvent s'inscrire dans l'élaboration d'un plan pharmaceutique personnalisé récemment décrit par la société française de pharmacie clinique (SFPC) (37) et sont recommandées par la société française de pharmacie oncologique (SFPO) (38).

Les consultations pharmaceutiques peuvent être intégrées à un programme d'ETP ou exister seules. Elles tendent à être systématisées, en initiation et en routine, en ville comme à l'hôpital (3,16,38). A l'hôpital, réaliser ces consultations lors de la rétrocession permet d'inclure la majorité des patients éligibles (28). En ville, la diversité des thérapies orales et leur faible fréquence de dispensation limitent leur développement (38).

Le pharmacien réalise *a minima* un bilan de médication, intégrant la conciliation médicamenteuse, et son analyse (38). Outre l'analyse pharmaceutique des prescriptions, incluant très souvent les MAC, la conciliation médicamenteuse est l'initiative la plus répandue à l'hôpital et se développe en ville (39). Elle assure la continuité de l'ensemble des traitements, prescrits ou non, aux points de transition du parcours de soins. Malgré des bénéfices avérés, elle reste chronophage, prenant, en moyenne, plus d'une heure par patient (3).

Au cours de ces consultations, le pharmacien recherche aussi les facteurs de risque de non-adhésion au traitement, d'effets indésirables et d'IAM pour réduire le risque iatrogène. Il peut expliquer au patient comment identifier, prévenir et limiter les effets indésirables, puis en évaluer la compréhension. Il peut également sensibiliser le patient aux risques de l'automédication et des MAC (16). Les traitements personnels et/ou anticancéreux peuvent être adaptés. Par exemple, le dispositif SALTO (structure d'accompagnement des thérapies orales en hémato-oncologie) de l'hôpital Saint-Louis propose d'ajuster le dosage thérapeutique de l'anticancéreux à partir d'une analyse pharmacocinétique et pharmacogénomique (3). Une déprescription est parfois discutée avec le prescripteur, après une revue médicamenteuse. Les modalités d'administration peuvent être adaptées au schéma thérapeutique et à l'alimentation pour aboutir à un plan de prise ajusté, remis au patient.

Sans compter les actions de coordinations associées, ces consultations prennent de 30 min à 1h20 (3,40-42). Un équivalent temps plein pharmacien serait alors nécessaire au suivi de 200 patients, en comptant les heures non dédiées au suivi des patients (3).

L'ETP reprend les thématiques abordées lors des consultations thérapeutiques et s'adresse uniquement aux patients traités au long cours. Nécessitant une autorisation de l'Agence régionale de santé, cette démarche pluridisciplinaire est moins développée en raison de cette lourdeur administrative et de son caractère chronophage (16,38). Elle vise à rendre le patient acteur de sa prise en charge et à favoriser l'observance, à l'instar du programme du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Poitiers (3).

Ces initiatives sont de plus en plus souvent coordonnées avec la ville, répondant aux souhaits des pharmaciens d'officine (16). Elles améliorent la prise en charge des complications et l'adhésion thérapeutique (3). Elles limitent aussi les réhospitalisations, les rechutes, les échecs thérapeutiques et les allers/retours à l'hôpital, réduisant les coûts (3). Par exemple, pour la leucémie lymphoïde chronique, elles permettraient d'économiser 650 000 €/an en France, soit 855 €/patient (3).

Chronophage, le suivi des patients sous thérapies orales peut être gradué selon la complexité du patient et du traitement, en proposant un suivi standard à tous les patients et un suivi renforcé aux patients complexes à l'instar du dispositif lyonnais ONCORAL (3). Quant au CLCC de Rennes, il a réservé les journées METEOR (Multidisciplinary Evaluation for TrEatment Oral) aux patients sous thérapie orale présentant un risque d'inobservance élevé (40).

Ces dispositifs pluridisciplinaires de suivi ambulatoire consistent à transmettre des informations relatives au traitement ou propres au patient aux autres professionnels de santé. Le pharmacien hospitalier peut informer son homologue de ville des traitements initiés à l'hôpital pour s'assurer de leur disponibilité et éviter les erreurs de dispensation, conformément aux attentes des patients (22). Il peut aussi lui envoyer des informations liées aux effets indésirables et aux IAM. Par exemple, lors de la rétrocession de sacubitril/valsartan au CHU de Bordeaux, une fiche d'information, les ordonnances ou encore les interventions pharmaceutiques réalisées sont transmises au médecin traitant, au pharmacien d'officine et aux centres hospitaliers impliqués dans la prise en charge du patient (28). En retour, le pharmacien d'officine peut communiquer les nouvelles IAM au pharmacien hospitalier, notamment avec l'automédication et le recours aux MAC.

Le pharmacien d'officine est un acteur de suivi de prédilection, car la majorité des patients se rendent au moins une fois par mois dans la même pharmacie, peu importe le nombre d'officines aux alentours (22). Il peut alors répondre aux interrogations et aux inquiétudes du patient, concernant notamment les effets indésirables (14,15,43). Il peut ainsi lui épargner un aller/retour à l'hôpital, lui faciliter son parcours de soins au quotidien et lui garantir une certaine qualité de vie, par un suivi régulier et adapté (3). L'officine pourrait aussi accueillir des projets de coordination et d'ETP, avec des contacts itératifs sans pour autant modifier les habitudes des patients (22).

A l'heure actuelle, de nombreuses initiatives pour coordonner le suivi des patients sous thérapies orales se développent en France. Mais elles restent ponctuelles et limitées. Elles sont à harmoniser au niveau national en une organisation collaborative et coordonnée autour du patient, pilotée par les acteurs hospitaliers, intégrant les acteurs de ville et appuyée par des outils partagés, dont le DP, le DMP et le DCC. Le bénéfice d'un tel dispositif sera double : clinique et économique (3,16).

1.3. Un large recours aux médecines alternatives et complémentaires

En plein essor, les MAC regroupent plus de 400 pratiques de soins qui ne sont ni dans la tradition du pays, ni intégrées dans le système de santé dominant. Elles regroupent des systèmes médicaux, comme la naturopathie, des thérapies énergétiques, dont le reiki, des manipulations et thérapies corporelles, comme l'ostéopathie, des thérapies psychocorporelles, dont l'hypnose, et des thérapies biologiques, avec la phytothérapie, les compléments alimentaires, les vitamines, l'aromathérapie et l'homéopathie (44,45). Excepté l'homéopathie, cette dernière classe de MAC est susceptible d'interagir directement avec les thérapies orales. Les intégrer à la prise en charge est donc essentiel (45). Les MAC sont déjà proposées à l'hôpital en Amérique du Nord, où elles sont très répandues (46).

L'homéopathie a récemment fait parler d'elle en France, avec la pétition relative aux « *fake medicine* » soutenue par certains soignants et condamnée par d'autres. Son remboursement à 30%, équivalent à un service médical rendu (SMR) modéré, a été remis en cause, car le SMR ne peut être évalué en l'absence d'indication précise et de posologie. Une évaluation scientifique des médicaments homéopathiques a été demandée par le ministère de la santé pour déterminer, *in fine*, si leur remboursement sera maintenu en France. En attendant l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS), certaines facultés, dont celle de Lille, ont suspendu leur enseignement relatif à l'homéopathie, les preuves d'efficacité n'ayant pas été démontrées.

En France, 16 à 34% des patients cancéreux prendraient des produits complémentaires (47–52). Ces chiffres varient d'un pays européen à l'autre, allant de 15 à 73% (52,53). La consommation a tendance à augmenter suite au diagnostic et à la prise d'anticancéreux (49,50). En oncologie, l'homéopathie et la phytothérapie seraient les premiers types de MAC sollicités, le plus souvent par des femmes jeunes avec un haut niveau d'éducation ou par des migrants (45,47–50). Elles sont principalement utilisées pour rétablir leur qualité de vie. Elles permettraient de renforcer leurs défenses immunitaires, de traiter un symptôme non pris en charge par la médecine traditionnelle et/ou de limiter les effets indésirables induits par la chimiothérapie et/ou par la radiothérapie, sous réserve qu'elles n'en induisent pas elles-mêmes (52). Dans une moindre mesure, les produits complémentaires sont utilisés pour allonger la durée de vie ou les chances de guérisons, grâce à leurs potentielles activités antitumorales (16,47,52). Aucune MAC n'a démontré son efficacité contre le cancer (44,54–56). Utilisée seule, elle peut réduire les chances d'amélioration ou de guérison des patients (57). Insister sur la complémentarité des MAC avec la médecine traditionnelle est donc primordial.

Les thérapies biologiques exposent à un risque non négligeable, notamment en termes d'interaction avec les médicaments concomitants (cf. **Partie 1.3.3**) (3). Or la majorité des patients ne se sont pas renseignés et estiment que ces produits ne présentent aucun risque (48). Ils n'en parlent pas spontanément à leur médecin traitant, ni à leur pharmacien d'officine (52,58,59). La question des produits complémentaires est donc à inclure dans l'anamnèse. Les inscrire dans le DP contribuerait à

informer les différents interlocuteurs du parcours de soins du patient. Les patients ont le plus souvent connaissance de ces alternatives par le bouche-à-oreille avec l'entourage ou d'autres patients (44). Ils s'approvisionnent en officine ou dans des magasins dédiés à ce type d'approche. La prise en compte des produits complémentaires dans l'analyse pharmaceutique est donc difficile (16).

Les MAC sont devenues en quelques années une préoccupation majeure des professionnels de santé, notamment des pharmaciens d'officine, en partie responsables de leur délivrance. Les patients sont de plus en plus souvent demandeurs en la matière. Or les praticiens se sentent souvent démunis face à ces questions et les données décrites dans la littérature manquent de pertinence clinique (cf. **Partie 1.3.3**) (52,60,61). De nouvelles recherches plus robustes sont attendues.

2. Le dossier pharmaceutique : une sécurité pour le patient cancéreux

Le DP sécurise la prise en charge médicamenteuse des patients par la qualité de l'information véhiculée, en limitant notamment le risque iatrogène. Les données renseignées tendent vers l'exhaustivité grâce à sa large utilisation sur le territoire français, à ses évolutions régulières et à la simplicité de son utilisation au quotidien.

2.1. Un dossier sécurisé largement utilisé

2.1.1. Des informations actualisées à bas coût

Le DP contient la liste des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance pendant les quatre derniers mois dans les pharmacies de ville et hospitalières (62–64). Depuis fin 2015, il conserve également les vaccins délivrés pendant 21 ans, DP-Vaccins, et les médicaments biologiques pendant 3 ans (65). Ces données sont ensuite archivées pendant 32 mois complémentaires, puis détruites (62,64).

L'essentiel du budget de fonctionnement et de développement du DP provient des cotisations des pharmaciens à l'Ordre, complétées par les conventions de services signées avec les utilisateurs et par les conventions-cadres avec les autorités sanitaires. En 2017, un DP actif revenait en moyenne à 8 centimes d'euros à l'année, coût le plus bas depuis sa création (7).

2.1.2. Un fin maillage du territoire français

Hormis le récent dossier pharmaceutique partagé belge, le DP est un cas unique en Europe (66). Il est disponible dans 99,9% des officines françaises au 30 juin 2018, soit 21 778 pharmacies raccordées. Quatre départements sur 5 sont couverts à 100%. Au niveau hospitalier, 409 établissements de santé sont abonnés au 30 avril 2018, soit 15% des PUI (**Figure 5**). Au total, 47,7 millions de DP ont été créés, à raison de 10 000 créations par jour, et 37 millions sont actifs. Chaque minute, 10 000 professionnels de santé se connectent. En 2017, 1,05 milliard de médicaments ont été inscrits dans le DP (7).

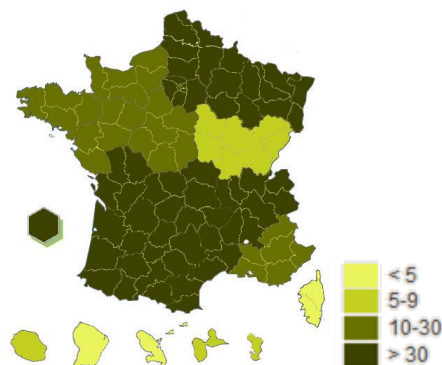


Figure 5. Nombre de pharmacies à usage intérieur abonnées au dossier pharmaceutique par région au 30 avril 2018, d'après l'Ordre National des Pharmaciens (67).

2.1.3. Une sécurité réfléchie et éprouvée

Le DP tend à concilier efficacité et réactivité en respectant le droit des patients (7). Il n'est en aucun cas stocké sur la carte vitale (CV) du patient. Jusqu'en 2020, il est hébergé par la société Docapost BPO, filiale numérique du Groupe La Poste agréée en qualité d'hébergeur de données de santé à caractère personnel (68).

Les données relatives à la consommation en produits de santé et à l'identification du patient sont traitées séparément. Elles sont cryptées et échangées par un accès Internet sécurisé.

Le DP est accessible *via* le logiciel métier pour les officines et les établissements de santé ou *via* l'accès internet FAST[®] (Fourniture d'Accès Sécurisé au Traitement), uniquement pour les établissements de santé.

En pratique, le DP est rarement intégré dans le logiciel métier hospitalier. Or saisir les informations dans le DP est une étape de retranscription, source d'erreurs. A l'hôpital, seuls les logiciels Pharma[®] (Computer Engineering) et Génois[®] (SIB) ont obtenu l'autorisation d'interfaçage de la Direction des technologies en santé (DTS) du Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) (7,69). Pour le logiciel Pharma[®], le module d'interface est actuellement en cours d'écriture pour la version 6.0. Son intégration sera payante.

Outre la sécurisation des données, un contrôle interne est assuré par le CNOP et un contrôle externe par des tiers. Des tests d'intrusions sont simulés et le DTS évalue une à deux fois par an la satisfaction des utilisateurs. En décembre 2017, 65% des utilisateurs hospitaliers ont déclaré trouver le DP utile, notamment pour la rétrocession (70). A ce jour, peu d'incidents ont été recensés, les menaces et/ou opportunités d'amélioration étant anticipées à 6 mois (7).

2.2. Un dossier évolutif au service du patient

2.2.1. Un dossier en constante mutation

Développé par l'Ordre national des Pharmaciens depuis 2007, le DP est devenu un outil professionnel très sécurisé au service du patient et de la santé publique, grâce à une montée en puissance régulière et soutenue (7,71).

Expérimenté de juin 2007 à novembre 2008 en officine, le DP a été généralisé en ville dès le 15 décembre 2008 pour lutter contre l'iatrogénie (72) (**Figure 6**). Il a ensuite permis la diffusion des alertes sanitaires de la Direction générale de la santé *via* le DP-Alerte dès 2009, puis des rappels de lot *via* le DP-Rappel dès 2011 et enfin des ruptures d'approvisionnement *via* le DP-Rupture dès 2015 (7). En parallèle, l'accès au DP s'est peu à peu étendu : aux PUI dans un premier temps en 2012, puis aux urgentistes, aux anesthésistes-réanimateurs et aux gériatres dans le cadre d'une expérimentation en 2013 et enfin à tout médecin hospitalier en 2017 (7). A terme, les médecins libéraux et le patient auront la possibilité de consulter le contenu du DP (7,73,74).

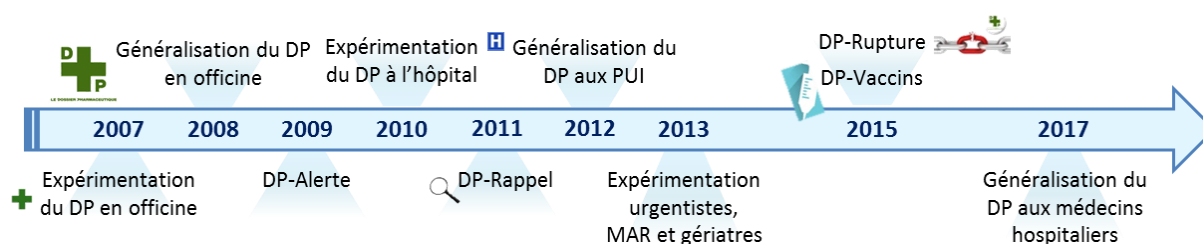


Figure 6. Le dossier pharmaceutique : de sa mise en place à nos jours (7), avec DGS : Direction générale de la santé, DP : dossier pharmaceutique, MAR : médecin anesthésiste-réanimateur, PUI : pharmacie à usage intérieur.

Depuis le décret de 2017, la CV peut être dématérialisée en établissements de santé : les médicaments listés sur le DP sont enregistrés à partir de la CV au bureau des entrées, puis consultables sans cette dernière pendant deux semaines (75). Ce décret a aussi créé un document notifiant le recueil du consentement à éditer et à remettre au patient lors de la création d'un DP. Enfin, les DP inactifs sont maintenant conservés au-delà de 36 mois en cas d'informations sur la vaccination.

Un DP-Contrefaçon avait été envisagé pour à lutter contre les médicaments falsifiés, en traçant les médicaments à la boîte. Or ce projet risque d'être abandonné avec la mise en place de la sérialisation. A présent, le DP tend à être intégré au DMP, au même titre que le DCC. Ce dernier a été lancé en 2004, peu de temps avant le DP. Son succès est plus mitigé, avec près de 554 000 DMP actifs contre 38 000 000 DP en 2014 (66,76). Or, dès sa création, le DP a été développé pour intégrer ses données au DMP. L'Ordre national des pharmaciens et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés étudient actuellement les modalités d'intégration de ces données (7). Mais ce projet ne sera pas effectif avant quelques années.

2.2.2. Des objectifs centrés sur le patient

Contrairement à certaines idées reçues, le DP ne permet pas aux organismes sociaux d'exercer un contrôle sur les prescriptions, ni sur les consommations en médicament d'un patient.

L'objectif premier du DP est de permettre aux pharmaciens de mieux sécuriser la dispensation des médicaments, *via* le DP-Patient. En officine, les DP-Ruptures, -Alertes et -Rappels sécurisent aussi la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. Le DP-Portail permet l'échange d'informations 7j/7 et 24h/24. Le DP-Suivi sanitaire permet d'établir des statistiques sur la situation sanitaire de la population française, les informations du DP étant anonymisées (7). Dans ce travail, nous utilisons le terme DP pour désigner le DP-Patient, service sur lequel nous concentrons nos propos.

Le DP contribue à sécuriser le circuit du médicament, ou prise en charge médicamenteuse du patient, et à optimiser le système de santé, où il occupe une place centrale.

Il limite le risque d'accidents iatrogènes, qu'ils soient dus à une redondance de prescription ou encore à une IAM (**Figure 7**). Il permet de « mieux connaître, de mieux éduquer, de mieux informer et de mieux organiser » la prise en charge médicamenteuse du patient, luttant ainsi contre les événements indésirables graves (7). Or 74% des patients interrogés suivraient les conseils du pharmacien relatifs aux effets iatrogènes potentiels, selon l'enquête des Entreprises du médicament de 2015 (7). Le DP est un vecteur d'informations pertinent pour repérer le risque d'IAM. Il serait utile pour 53% des officinaux dans ce type de situation (77). En l'absence d'interface avec le logiciel métier, la question se pose alors de l'outil à privilégier et du temps imparti à l'analyse des interactions. Un module dédié intégré au logiciel FAST® serait profitable, mais il n'est pas prévu pour le moment.



Figure 7. Objectifs du dossier pharmaceutique patient, d'après l'Ordre des pharmaciens (78).

Pour gagner en qualité et en pertinence, l'analyse pharmaceutique doit reposer sur une prescription complète et actualisée. Or les anticancéreux oraux sont des traitements chroniques prescrits par l'oncologue, mais non reconduits par le médecin traitant, et inversement. La prise en charge thérapeutique repose donc souvent sur plusieurs ordonnances concomitantes. Sa continuité peut en être perturbée entre la ville et l'hôpital. Le DP contribue ainsi à la coordination entre professionnels de santé et au décloisonnement ville-hôpital, poussant à travailler en transversal, au même titre que les messageries sécurisées et la lettre de liaison (31) (**Figure 7**). Il renforce le rôle du pharmacien dans le parcours de soins, en matière d'accompagnement du patient. Il constitue parfois la seule source d'information disponible en cas d'hospitalisation et facilite le développement de la conciliation médicamenteuse (24). Dans cette dynamique, un document Word® (Microsoft Office) de conciliation est proposé depuis juillet 2018. En effet, il propose une information récente, amenant notamment à s'interroger sur le non-renouvellement de certains médicaments (8,79,80). La liste des médicaments

est relativement complète. Parfois, certains médicaments ne sont pas incrémentés, suite à des problèmes d'interfaces. Des données manquent également, comme la posologie, le moment de prise et la durée de prescription. Aisées techniquement, ces modifications ouvrent le débat sur l'e-prescription, disponible dès fin 2019. Les traitements délivrés en ville et à l'hôpital pourraient aussi être différenciés. Les allergies, les données biologiques, les interventions pharmaceutiques et la date d'ouverture du DP pourraient être tracées.

Enfin, le DP participe à améliorer la couverture vaccinale et le bon usage du médicament (**Figure 7**). Il favorise le dialogue entre patient et pharmacien, notamment à propos de la compréhension des traitements et de l'observance. Lors de l'étude IPADAM (Interventions Pharmaceutiques A propos du DP et de l'Automédication), le DP a alerté le pharmacien sur un risque majeur pour le patient dans 10% des cas (81). La pertinence du DP dans l'analyse des prescriptions a aussi été confirmée par l'étude DOPI-OFFI (Apport du DP sur les Interventions pharmaceutiques en pharmacies d'OFFicine), en évitant notamment les IAM (81).

Ainsi, avoir un DP ouvert et régulièrement incrémenté est un droit pour tout patient. Son alimentation est une obligation légale, sauf si le patient s'y oppose (63).

2.3. Un dossier facile d'utilisation

Nous limiterons nos propos à l'usage hospitalier, et plus précisément lors des rétrocessions, où le DP peut être créé, consulté, alimenté et supprimé.

A l'hôpital, les modalités d'accès au DP sont fixées par une convention de service, signée par la direction de l'établissement, la Direction générale de l'offre de soins et l'Agence régionale de santé (**Figure 8**). Une licence est alors générée par le CNOP. Elle autorise l'utilisation du DP via le logiciel d'accès FAST[®]. Un kit de démarrage est fourni, avec un guide pratique, expliquant les fonctionnalités du système et les principales règles à respecter. Comme à l'officine, une déclaration indique à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) que la PUI dispose du DP et qu'elle peut en ouvrir.

La création d'un DP est soumise au consentement exprès et éclairé du patient, ou du représentant légal le cas échéant, respectant ainsi les droits des patients (7). S'il ne peut pas se déplacer, le patient peut donner son consentement par écrit, en mandant un proche qui devra justifier de son identité (**Annexe 4**). Or le DP est mal connu des patients, les médias en parlant peu par rapport au DMP. Selon une étude de l'Ordre national des pharmaciens de 2009, seul un tiers des français en ont entendu parler et 70% d'entre eux se sentent mal informés (82).

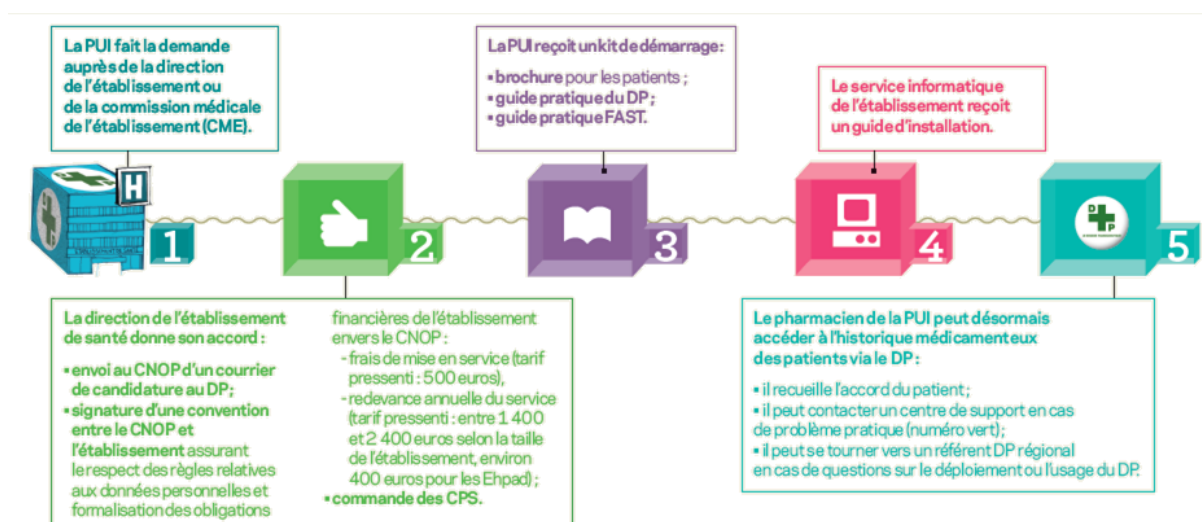


Figure 8. Etapes du raccordement du dossier pharmaceutique dans les pharmacies à usage intérieur, selon l'Ordre national des pharmaciens (83).

Lors de la rétrocession, le principe général et l'intérêt majeur du DP sont présentés au patient (**Tableau 1**). Une brochure DP (62) et une attestation papier de création lui sont remises. A terme, cette autorisation sera notifiée par voie dématérialisée (7). Une présentation brève et des mots simples valent souvent mieux qu'un long discours, les patients étant souvent pressés. Aucune explication technique n'est donnée, étant difficile à comprendre et anxiogène. Les questions du patient ne sont pas devancées. Le discours doit être positif. Si le patient hésite ou refuse, il convient de ne pas insister et d'approuver son choix. De nombreux patients finissent par accepter sa création, sachant que 97% des Français estiment que les médicaments présentent certains risques (84). Les patients confondent souvent le DP avec le dossier administratif nécessaire à leur remboursement (7).

Le patient a le droit de refuser la création du DP (85). En 2016, 0,1% des DP créés ont essuyé un refus (86). Après 3 refus enregistrés sur sa CV, la création du DP est bloquée pendant 36 mois, conformément à l'autorisation de la CNIL (7). La création peut aussi être bloquée sans que le patient n'en soit informé. Aucune solution n'est actuellement proposée. D'ici peu, le site du CNOP mettra à disposition des patients un formulaire pour débloquent leur DP.

Le patient peut mettre une personne sur liste d'opposition, via le formulaire de demande de modification des droits à la création d'un DP (**Annexe 3**). Il peut aussi demander de clôturer son DP : une attestation de clôture lui est alors remise. La plupart des clôtures sont principalement dues à une période d'inactivité de 36 mois consécutifs.

Le patient a le droit de ne pas renseigner tous ses traitements. Dans ce cas, la mention « DP incomplet » apparaît durant 4 mois. Il peut aussi demander les traces d'interventions sur son DP au médecin-hébergeur, responsable de l'hébergement des données de santé, à savoir les informations relatives à la création, la consultation, l'alimentation, l'édition d'une copie ou la clôture d'un DP.

Tableau 1. Présentation du dossier pharmaceutique, d'après l'Ordre National des Pharmaciens (7), avec CPS : carte professionnel de santé, CV : carte vitale, DP : dossier pharmaceutique, PUI : pharmacie à usage intérieur.

Présentation du dossier pharmaceutique (<i>discours approximatif</i>) « Nous proposons de noter sur votre carte vitale les médicaments que nous vous donnons aujourd'hui à l'hôpital pour que votre pharmacien de ville soit au courant que nous aussi, nous vous dispensons des traitements. Il pourra donc mieux vous conseiller et limiter les risques d'interactions médicamenteuses, de contre-indications et de redondances. C'est une façon de sécuriser votre prise en charge médicamenteuse. Ça ne me prendra pas plus de 2 minutes. A chaque fois que vous viendrez, nous noterons les médicaments sur votre carte vitale. N'hésitez pas à nous la donner. Si votre traitement change, les informations seront ainsi à jour. Les données notées aujourd'hui disparaîtront dans 4 mois. Comme ça, seul le traitement actuel est inscrit. »	
Interrogations	Réponses
Sécurité des données	Accès au dossier uniquement en présence des 2 cartes : CV + CPS, ou pendant le temps de l'hospitalisation Données cryptées
Accès	Seulement pharmaciens De plus en plus, médecins hospitaliers (mai 2017) A terme, médecins généralistes ? Droit de refuser la consultation du DP
Embêté pour certains médicaments	Droit de refuser d'inscrire un ou plusieurs médicaments Aucun nom des prescripteurs
Moyen de contrôle de la Sécurité sociale	Aucun accès au DP pour la Sécurité sociale Connaissance du traitement lors de son remboursement
Historique déjà présent dans le logiciel de l'officine et de la PUI	Oui DP = information des autres pharmacies (vacances, garde...) et de plus en plus d'hôpitaux (bilan des médicaments à l'admission)
Exemple d'utilité du DP	Exemple du paracétamol présent dans plusieurs spécialités
Temps nécessaire	Quelques secondes
Consultable par le patient	Oui → Impression pour le patient et/ou un médecin
Mots à éviter	Mots à utiliser
Contrôle Consommation Termes techniques Fichier Tout savoir	Service gratuit Médicaments ≠ Produits comme les autres Meilleur suivi de vos traitements médicamenteux Libre d'accepter ou non, d'y réfléchir Avec votre carte vitale

Pour se connecter au serveur, la CV et la carte de professionnel de santé (CPS), ou de professionnel de santé en formation, sont introduites dans le lecteur de carte bifente (87). Le DP n'est pas lié au numéro de sécurité sociale du patient, pour être conforme aux recommandations de la CNIL. Il est rattaché à un identifiant propre à l'Ordre et breveté : le numéro de DP (NDP). Ce dernier gère les 16 millions d'ayants-droits. D'ici 2020, le NDP sera remplacé par l'identifiant national de santé (INS). L'INS correspond actuellement au numéro d'inscription au répertoire (NIR), ou numéro de sécurité sociale.

Le code d'identification de la carte CPS est saisi. Puis le DP s'ouvre, avec le nom de naissance ou d'usage, le prénom usuel, la date de naissance et le sexe des ayants-droits. Pour limiter le risque d'identitovigilance, le nom de naissance devrait être systématiquement utilisé (66). Si plusieurs ayants-droits sont enregistrés sur une même CV, le patient concerné par la prescription doit être sélectionné. Ensuite, le médicament rétrocedé est choisi parmi une liste déroulante préenregistrée. Cette liste est mise à jour selon le besoin des utilisateurs à partir de la base de données Ameli® de l'assurance

maladie. Les médicaments récemment mis sur le marché ou soumis à un régime particulier, comme les ATU, sont parfois manquants. Chaque établissement peut à présent saisir les médicaments rétrocedés absents de la liste pour alimenter sa propre base. A partir de novembre 2018, une case commentaire sera également disponible. A terme, il serait intéressant de pouvoir inscrire *a posteriori* les médicaments sur la CV si le patient l'a oubliée. La création et l'incrémentation prennent en moyenne 5 min, voire 2 min si le DP est déjà créé (79).

Une fois le médicament sélectionné, sa dénomination, sa classe ATC (anatomique, thérapeutique et chimique), le nombre de boîtes dispensées, le code CIP (Code Interface Produit) et la date et l'heure de la dispensation apparaissent dans le DP. Une édition en format PDF est possible pour le professionnel de santé et pour le patient, avec une attestation d'édition (88,89). Elle peut être insérée dans le dossier patient informatisé (DPI).

Au quotidien, le DP est géré par la DTS et l'hébergeur agréé du DP. Un mail peut être adressé à l'hébergeur (support-fast@docapost.fr) pour toute question technique et à la DTS pour les autres questions (dts@ordre.pharmacien.fr).

3. L'analyse des interactions : un pare-feu à l'iatrogénie médicamenteuse

Au regard de la **Partie 1.1**, des interactions peuvent survenir entre deux médicaments, voire entre un médicament et un produit complémentaire. Après en avoir défini les différents types, nous décrirons la démarche d'analyse pharmaceutique

3.1. Différents types d'interactions

Les IAM seraient responsables de 1% des hospitalisations de la population générale, ce taux augmentant avec l'âge (90,91). Elles concernent 27 à 63% des patients cancéreux (34,92–94). Elles regroupent toute modification de l'effet d'un médicament *in vivo* consécutive à l'administration concomitante ou successive d'un autre médicament (95,96). Elles surviennent suite à l'instauration du traitement, à son arrêt et/ou à un changement de posologie (96). Par extension, cette définition s'applique aux interactions avec des produits complémentaires, ces derniers contenant des principes actifs au même titre qu'un médicament. Sont à différencier les incompatibilités physico-chimiques, ou interactions galéniques, désignant les réactions chimiques et/ou physiques observées *in vitro* entre médicaments et/ou contenant-contenu, avant ou lors de leur administration au patient (97). Elles ne seront pas abordées.

Deux types d'interactions existent : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques. Elles peuvent coexister, l'effet pharmacodynamique étant alors amplifié par une interaction pharmacocinétique (96).

3.1.1. Interactions pharmacocinétiques

Elles sont décrites aux différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme, à savoir lors de son absorption, de sa distribution, de sa métabolisation et de son élimination (96,97). Les interactions pharmacocinétiques modifient la concentration plasmatique du médicament impacté par l'interaction, sans induire directement d'effet pharmacologique. Les médicaments *per os* sont les plus susceptibles de provoquer des IAM cliniquement significatives (98).

3.1.1.1. Absorption digestive

La quantité absorbée et la vitesse d'absorption peuvent être impactées par une modification du pH gastrique ou du transit, la formation de complexes non résorbables ou encore par une interaction au niveau du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (PgP) (96,97,99). Cette dernière correspond au gène ABCB1 (100) et au récepteur MDR1, ou ABC20. Elle est responsable de l'efflux des médicaments en dehors de certaines cellules, notamment lors de l'absorption, de la distribution et de l'élimination (96).

L'induction de la PgP diminue potentiellement l'absorption intestinale de médicaments substrats, et donc leurs concentrations plasmatiques, exposant à une perte d'efficacité. Son inhibition les augmente, majorant le risque d'effets indésirables (96). Mais les transporteurs sont rarement responsables d'IAM cliniquement significatives (98).

Si l'absorption est diminuée, le médicament perd potentiellement en efficacité et est largement éliminé dans les selles, augmentant l'imprégnation environnementale (96).

3.1.1.2. Distribution

La forme libre du médicament, et donc l'effet thérapeutique, peut être augmentée par compétition de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ou tissulaires (96). Mais les conséquences cliniques sont rarement significatives : la fraction libre est aussitôt diluée dans un volume considérable et captée par le foie pour être métabolisée, puis éliminée (96,101).

Des interactions avec les transporteurs, comme la PgP et l'OATP (*organic anion transporting polypeptide*), sont aussi possibles, mais sans impact clinique significatif (98).

3.1.1.3. Métabolisation

Les interactions relatives au métabolisme sont les plus fréquentes, les plus significatives et les plus étudiées (96,102).

Principalement hépatique, le métabolisme ne concerne pas tous les médicaments et aboutit le plus souvent à des métabolites moins actifs et plus rapidement éliminés. La phase I, de fonctionnalisation, regroupe des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. La phase II regroupe des réactions de conjugaison, la glucuronoconjugaison étant la plus observée (97).

Très fréquentes, les réactions d'oxydation s'appuient sur le système du CYP. Les CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 sont les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments courants. Le CYP3A4 est le plus représenté et métabolise près de la moitié des médicaments, dont les inhibiteurs de tyrosine-kinase. Il est aussi présent au niveau intestinal (96,97,103).

L'induction des CYP diminue potentiellement les concentrations plasmatiques du médicament substrat, exposant à une perte d'efficacité. Elle s'installe en 10 à 15 jours, suite à l'augmentation aspécifique de l'activité et de la synthèse protéique des CYP. Elle est surtout visible avec les CYP2C et 3A. Elle s'estompe progressivement à l'arrêt du traitement (96,103).

A contrario, l'inhibition enzymatique des CYP augmente potentiellement les concentrations plasmatiques du médicament substrat, majorant le risque d'effets indésirables, sauf s'ils sont dus à un métabolite. Elle est sélective d'un CYP. Elle apparaît instantanément par inactivation irréversible du CYP ou par compétition au niveau du site de fixation (96,103).

Pour une prodrogue, l'inverse est observé. Les effets inducteur et inhibiteur peuvent cohabiter pour une même molécule (103).

Pour avoir un impact cliniquement significatif, l'inducteur ou l'inhibiteur de CYP doit être pris de manière chronique, tandis que le médicament substrat doit être principalement métabolisé par le CYP touché et/ou avoir une marge thérapeutique étroite, à l'image des anticancéreux oraux (32,96,97,103). Si un seul CYP est concerné par l'interaction, l'impact clinique n'est pas toujours significatif, la plupart des médicaments étant métabolisés par plusieurs CYP (96,103).

3.1.1.4. Elimination

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination. Elle peut varier selon le flux sanguin glomérulaire, le pH urinaire, modifiant la réabsorption tubulaire, ou encore suite à un phénomène de compétition au niveau des sites de transport du tube contourné distal, comme la PgP. Cette dernière augmente l'élimination rénale du médicament substrat (96,97).

3.1.2. Interactions pharmacodynamiques

Elles modifient la rapidité, l'intensité, la durée et/ou la nature de l'effet pharmacologique recherché, sans modifier la concentration plasmatique des médicaments (96). Quand l'effet est renforcé, on parle de synergie ou de potentialisation, selon si le mécanisme des deux médicaments est identique ou différent. Quand l'effet est diminué, on parle d'antagonisme, pouvant être compétitif, fonctionnel et/ou physiologique (96).

Deux médicaments peuvent interagir

- en se fixant sur un même récepteur,
- en se fixant sur des récepteurs différents
- et/ou en modifiant l'équilibre ionique, la structure d'un organe ou en inhibant des systèmes de transports cellulaires par blocage synaptique (97).

L'étude de ces interactions repose sur l'évaluation du mécanisme d'action des différentes molécules et sur leurs propriétés pharmacodynamiques, y compris les mineures (96).

3.2. Analyse des interactions médicamenteuses

De conséquences variables, seules les IAM ayant un impact cliniquement significatif sur l'efficacité et/ou sur la tolérance sont à prendre en compte. Elles augmentent la morbi-mortalité et sont responsables de nombreuses hospitalisations (4,90,104). Mais ces interactions sont parfois recherchées pour leur effets bénéfiques, à l'instar de l'effet inhibiteur du ritonavir, utilisé pour potentialiser l'activité d'autres antirétroviraux (96,105).

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a décrit 4 niveaux de contraintes pour qualifier une interaction :

- la contre-indication : elle est absolue et ne doit pas être transgressée. Elle expose à un risque grave ou imprévisible. Une alternative existe et/ou le traitement prescrit peut être optimisé au regard des recommandations.
- l'association déconseillée (AD), ou contre-indication relative : elle est à éviter si possible et expose à un risque potentiellement sévère. Elle nécessite une surveillance étroite du patient. Son maintien repose sur l'évaluation précise du rapport bénéfice-risque.
- la précaution d'emploi, la plus fréquente : elle propose des recommandations pour limiter le risque, comme une adaptation posologique. Elle concerne parfois des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- et l'association à prendre en compte : elle relève souvent d'une addition d'effets indésirables, sans recommandation pratique (106).

Ces niveaux sont définis selon la gravité potentielle de l'interaction et la conduite à tenir s'y rapportant. Ils peuvent être assimilés à des degrés de sévérité.

3.2.1. De nombreux outils à disposition

Les IAM sont de plus en plus nombreuses. Elles ne peuvent être toutes mémorisées sans risque d'erreurs (107–109). Un système informatisé faisant mieux qu'un pharmacien entraîné (108), leur détection s'appuie sur différents moteurs de recherche informatique, mis à jour périodiquement. Les ouvrages papiers sont aujourd'hui délaissés au profit du numérique : ils sont rares et leur actualisation est limitée.

Les outils informatiques reposent sur des algorithmes et des tables de *mapping*, ou bases de données, variables d'un moteur à l'autre (110). Ces bases de données sont alimentées par diverses sources documentaires, officielles ou non, dont les résumés des caractéristiques des produits (RCP), des publications scientifiques et le thésaurus des IAM du groupe de travail IAM (GTIAM) de l'ANSM.

Le GTIAM se limite aux IAM pertinentes, c'est-à-dire ayant un retentissement clinique documenté. C'est pourquoi certaines interactions des RCP sont absentes et d'autres sont détectées, bien qu'absentes des RCP.

Leur thésaurus est mis à jour 1 à 2 fois par an et se décline en 4 items : protagonistes, nature du risque, niveau de contrainte et conduite à tenir. Son objectif est d'être sélectif, attractif, compréhensible, accessible, actualisé et fidèle aux documents officiels (106,111).

Les bases de données agréées par la HAS sont le Thésorimed[®], la Base Claude Bernard[®], le Thériaque[®] et le Vidal[®] (105,112–116), les deux dernières étant les plus consultées en 1^{ère} intention (10,117). Seuls le Thésorimed[®] et le Thériaque[®] sont gratuits. Ces quatre bases de données sont accessibles sur Internet. Excepté le Thésorimed[®], elles disposent toutes d'une application pour smartphone.

Seules les IAM du GTIAM sont intégrées à ces bases de données. Hormis pour le Vidal[®], des précisions sont parfois apportées par d'autres sources d'informations publiques, dont le RCP et les lettres aux professionnels de santé, et privées, comme le Martindale, le Stockley's Interactions Checker[®] et le *Drug interactions clinical significance of drug-drug interactions* de Hansten et Horn. Ces quatre bases de données agréées par la HAS proposent des informations pour les médicaments sous autorisation de mise sur le marché (AMM) et sous ATU de cohorte, mais aussi sous autorisation de distribution et d'importation parallèle. Des informations sur les ATU nominatives sont aussi apportées, sauf pour le Vidal[®]. Le Thésorimed[®] et le Thériaque[®] disposent également d'informations sur les principales préparations hospitalières. Le délai de mise à jour de ces données est de 24h à 1 mois pour le Thériaque[®], de 24h à 50 jours pour la Base Claude Bernard[®], de 2 semaines à 3 mois pour le Thésorimed[®] et de 1 à 2 mois pour le Vidal[®] (113,118).

La société Vidal[®] est une filiale de la société japonaise M3. Base indépendante, le Thériaque[®] est éditée par le centre national hospitalier d'information sur le médicament. La base Claude Bernard[®] est supportée par la société Recherche et études en systèmes informatiques professionnels, une filiale de Cégédim. Enfin, le Thésorimed[®] est développé et mis à disposition par l'Assurance Maladie.

Des outils non agréés HAS sont aussi disponibles, notamment sur internet et smartphone comme :

- Univadis[®] (119), site français incorporant le thésaurus du GTIAM ;
- le thésaurus de la revue Prescrire, mis à jour annuellement, proposant sa propre analyse de la littérature : ses auteurs sont plus critiques, et parfois plus réactifs ;
- Medscape[®] (120), site d'information américain traduit en cinq langues, excepté le programme d'interactions ;
- Merged-PDDI[®], site regroupant 14 sources anglo-saxonnes (121) ;
- Compendium, site suisse dont le programme d'interactions est limité aux professionnels de santé suisses et actualisé tous les quatorze jours (122) ;
- Epocrates, dont le programme d'interactions est réservé aux professionnels d'outre-Atlantique et mis à jour par des médecins et pharmaciens à partir des données de la littérature, des recommandations des sociétés professionnelles, des alertes de la *food drug administration* et des fabricants. Il propose également des interactions théoriques à partir de l'extrapolation des

propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Mais les références utilisées ne sont pas mentionnées (122) ;

- Drugs Interaction Checker® (123), site américain issu de quatre fournisseurs d'information médicale indépendante majeurs, à savoir *Wolters Kluwer Health*, *American Society of Health-System Pharmacists*, *Cerner Multum* et *Micromedex*® : il précise ses sources bibliographiques et propose systématiquement une conduite à tenir (124) ;
- Micromedex® (125), site américain proposant une information sélectionnée au regard du risque d'effet indésirable potentiel et des conséquences cliniques (124) ;
- Lexi-Interact® (126), site américain de *Wolters Kluwer Health* mis à jour par des pharmaciens surveillant quotidiennement les données de la littérature et internet (122). Les sources bibliographiques sont citées et l'absence de données est différenciée de l'absence d'interactions ;
- et Stockley's Interactions Checker® (127), référentiel utilisé au Royaume-Uni ne disposant pas d'application smartphone et s'appuyant sur la littérature internationale pour proposer une cotation du risque, une description de l'interaction et une conduite à tenir.

L'accès aux trois derniers est payant. Des travaux de recherche sont en cours pour extraire les données relatives aux IAM à partir du RCP, à l'instar de Rubrichi *et al.* en Italie (128).

Certains outils s'attardent plus sur les IAM d'origine métabolique, médiées par les CYP450 et/ou la PgP, tels que :

- le site lyonnais DDI-Predictor®, s'appuyant sur une estimation *in vivo* pour prédire, de manière quantitative, une induction ou une inhibition des CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 et l'impact du polymorphisme génétique et de la cirrhose sur ces interactions (129,130) ;
- le tableau de l'équipe de pharmacologie et toxicologie cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), intitulé « Interactions médicamenteuses, CYP450 et PgP » : ce tableau repose sur des données *in vitro*, parfois dépourvues de traduction clinique et de reproductibilité. Il ne considère pas la fraction métabolisée et la marge thérapeutique. Actualisé en 2017, il s'utilise de préférence *a posteriori* en complément d'autres données (129,131) ;
- et les tables américaines de Flockhart, davantage corrélées à la clinique. Le format abrégé se limite aux IAM cliniquement pertinentes (132).

D'autres outils se consacrent à certaines pathologies, à certains médicaments ou à certaines IAM, dont Cancer Drug Interactions Checker® (133), consacré aux anticancéreux, Fungal Pharmacology® (134), focalisé sur les antifongiques, et CredibleMed® (135), dédié au risque d'allongement du QTc.

Enfin, des points d'informations relatifs aux IAM sont régulièrement publiés par l'ANSM et des sociétés savantes. L'Institut national du cancer prévoit d'intégrer aux logiciels d'aides à la prescription et à la dispensation des fiches sur les anticancéreux destinées aux professionnels de santé et aux patients.

En routine, il convient d'utiliser un nombre limité de sources, proposant une information de qualité, une pondération du risque et une description précise du mécanisme d'IAM (10). Des précisions sur les signes annonciateurs, les délais de survenue, le niveau de preuve et la conduite à tenir sont aussi profitables.

A ce jour, ni consensus international, ni source de référence n'existe sur les IAM (136) et l'utilisation des outils disponibles n'est pas optimale (137). Bossaer *et al.* recommande l'utilisation d'au moins deux outils adaptés au contexte clinique pour gagner en exhaustivité (11). Elles ont été largement comparées pour faciliter ce choix (118,122,124,138,139).

3.2.2. Des limites exacerbées pour les médicaments récemment commercialisés

L'analyse des IAM reste limitée par les données existantes et les supports d'informations disponibles, notamment pour les nouvelles molécules comme les anticancéreux oraux dispensés en rétrocession.

Des études sur les IAM sont encore nécessaires :

- le lien entre interactions et conséquences cliniques est peu étudié (140),
- le délai d'apparition et le mécanisme d'interaction ne sont pas toujours connus,
- et le risque est difficilement pondérable, dépendant de la dose et des caractéristiques du patient (111,117,141).

Pour les médicaments récemment mis sur le marché, des IAM sont souvent insoupçonnées, car la population d'étude des essais thérapeutiques de phase III est rarement représentative de la population générale. Cette situation est fréquente en oncologie (cf. **Partie 1.1.1.1**).

Comme vu précédemment, les sources documentaires, et par extension les bases de données, ne sont pas équivalentes, voire parfois incohérentes. Leur qualité n'est pas toujours vérifiée. Le paragraphe du RCP relatif aux IAM est plus ou moins documenté d'une spécialité à une autre et ne reprend pas toujours les informations du paragraphe relatif aux données pharmacologiques (118,138,142–145).

Ces bases de données sont incomplètes, comme l'illustre le décès d'un patient traité par atorvastatine-fluconazole, interaction non relevée par Thériaque® et Vidal® (139,146). Le thésaurus du GTIAM répond à des critères de sélection discutables, contrairement aux documents néerlandais et scandinaves, ayant optés pour l'exhaustivité. Ces derniers incluent également des études validant l'absence d'IAM, données apparaissant de plus en plus souvent dans les RCP des molécules nouvellement commercialisées (106,147,148). La conduite à tenir n'est pas toujours précisée.

A l'inverse, la théorie n'est pas systématiquement confirmée par la pratique, le niveau de preuve est rarement mentionné et les conséquences sévères sont rares (149,150).

Les médicaments récemment mis sur le marché et/ou les nouvelles IAM identifiées sont confrontés à des problèmes :

- de mise à jour, avec parfois des erreurs de retranscription,
- et de délai d'intégration au thésaurus du GTIAM, pouvant atteindre plusieurs années (111,117,151).

Une recherche infructueuse peut donc être due à un retard d'intégration au thésaurus ou à l'absence de conséquences cliniques, voire de données (117) .

Enfin, les systèmes informatisés détectent beaucoup d'IAM, sans tenir compte de leur pertinence clinique. Ils conduisent le professionnel de santé à passer à côté de l'information utile, en la noyant. La solution réside en un équilibre en spécificité et sensibilité, pour éviter ce « *wolf cry syndrom* » (117,152–155).

3.2.3. Une conduite à tenir pharmaceutique protocolisée

Lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions, le pharmacien utilise un ou plusieurs systèmes informatisés, souvent intégrés au logiciel d'aide à la prescription, pour rechercher les IAM. Il croise ces informations aux données cliniques et biologiques mises à sa disposition, en gardant à l'esprit les contextes identifiés à haut risque, comme un âge avancé. En officine ou lors de rétrocessions, il dispose parfois de plus d'informations que le prescripteur, notamment grâce au DP (cf. **Partie 1.2**). Cette analyse s'intègre au plan pharmaceutique personnalisé. A titre indicatif, un pharmacien analysant cent ordonnances par jour intervient de manière très utile une fois par mois (117,156).

Les facteurs de risque recherchés sont (95,96) :

- la polymédication et/ou l'automédication,
- les caractéristiques des médicaments, à savoir s'ils sont à marge thérapeutique étroite, s'ils interagissent avec les CYP, si la dose est élevée ou l'utilisation importante ou encore si une surveillance clinico-biologique est envisageable,
- et les caractéristiques du patient, soit un âge extrême de la vie, une fonction rénale et/ou hépatique altérée, des comorbidités et le polymorphisme génétique.

Les patients cancéreux sont identifiés à haut risque, en raison de leur âge, de leur état physiopathologique, des chimiothérapies à risque d'interaction et du large recours aux MAC (100) (cf. **Partie 1.1.2.3**).

En cas d'IAM exposant le patient à un évènement iatrogène notoire (i.e. niveau de contrainte élevé, facteurs de risque), le pharmacien émet une intervention pharmaceutique (IP), écrite et/ou orale. Pour gagner en pertinence, celle-ci doit être concise et dépourvue d'ambiguïté. Elle doit préciser les médicaments concernés, l'effet, son délai de survenue, son intensité, sa gravité, le niveau de preuves et une conduite à tenir (139). La seule mention du niveau de contrainte entraîne rarement une modification de prescription (117).

Le pharmacien peut proposer :

- de supprimer l'interaction
 - en arrêtant ou en suspendant l'un des médicaments concernés, par abstention thérapeutique permanente ou transitoire, immédiate ou seulement en cas d'effet indésirable ;
 - en substituant l'un des médicaments par un autre, ayant une action thérapeutique proche, sans interagir avec le reste de la prescription ;
- de modifier les conditions d'utilisation du ou des médicaments
 - en ajustant la posologie, en fonction de l'impact estimé de l'IAM et des effets indésirables observés chez le patient, voire des concentrations plasmatiques pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou encore de l'INR (*international normalized ratio*) pour un antivitamine K et de la glycémie pour un antidiabétique ;
 - en espaçant la prise des deux médicaments interagissant ensemble ;
- et/ou d'accroître la surveillance clinique et/ou biologique du patient, tout au long du traitement ou seulement à l'initiation, selon le mécanisme de l'interaction et le médicament en cause (103,157).

L'arrêt du médicament responsable de l'interaction est aussi une situation identifiée à haut risque. Il peut justifier la reprise du traitement associé ou le retour à la posologie initiale. Le patient doit encore être surveillé pour limiter tout effet iatrogène (96,103). Il doit aussi être averti du risque d'IAM (157).

Si l'interaction n'est pas identifiée, la conséquence clinique peut être perçue comme un symptôme, justifiant une nouvelle prescription, à l'instar des vomissements en cas d'intoxication digitale (96). Or la formation initiale à l'analyse d'IAM semble insuffisante, bien que de plus en plus présente dans le cursus universitaire. Les IAM ayant des conséquences potentiellement sévères ne sont pas toujours identifiées par les étudiants en pharmacie et les pharmaciens ne se sentent pas à l'aise pour renseigner tous les items requis à une IP pertinente, notamment sur le niveau de preuves, le délai de survenue et l'intensité (10,158,159).

En cas de désaccord avec le prescripteur, le pharmacien peut décider de ne pas dispenser l'ordonnance, en informant le prescripteur et en le mentionnant sur l'ordonnance (97). L'accord du médecin est indispensable, excepté exceptionnellement « en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient » (160).

Le pharmacien risque une condamnation au même titre que le prescripteur s'il délivre deux médicaments contre-indiqués, responsables de conséquences cliniques graves. En 1993, l'association d'un dérivé de l'ergot de seigle et d'un macrolide avait causé le décès d'un patient : le pharmacien et le médecin avaient été poursuivis et la Justice avait souligné que « délivrer les remèdes » était « à la portée de tout épiciers sachant lire et écrire », s'il n'était pas associé à un esprit critique et à des conseils adaptés (97).

3.3. Analyse des interactions médicament-produit complémentaire

Dans le cadre de la prise en charge des patients cancéreux, la question des interactions entre médicaments et produits complémentaires est primordiale, comme abordé dans la **Partie 1.1.3**.

Le recours à certains produits complémentaires est risqué, bien qu'aucune IAM n'ait été décrite avec l'homéopathie : la quantité de substance active est infime, voire nulle, et le mécanisme d'action est rarement connu. *A contrario*, la phytothérapie, l'aromathérapie, les compléments alimentaires, les vitamines et les épices utilisées en grande quantité sont responsables d'interactions : naturel ne rime pas forcément avec inoffensif (44,161). Selon Ramos-Equivel, 90% des patients prenant des produits complémentaires s'exposent à un risque élevé d'interaction cliniquement significative (161). De tels résultats laissent présager un impact économique important. Selon Alsanad *et al.* (162), le risque d'interaction serait principalement dû au nombre important de principes actifs présents dans les plantes.

Cependant, l'analyse d'interactions reste limitée. En tant que professionnel de santé, nous sommes tenus de répondre aux inquiétudes des patients et de garantir la sécurité de leur prise en charge. Or la formation initiale et continue du personnel médical reste limitée et discutée à ce sujet. Certains professionnels demandent leur suppression des programmes, tandis que d'autres proposent des enseignements dédiés, comme à La Réunion, où le diplôme universitaire d'ethnomédecine accueillera sa 6^{ème} promotion en septembre 2018 (163–166). Un projet de loi a aussi été déposé en 2011 pour recréer le métier d'herboriste, disparu en 1941. Mais sa renaissance n'est pas encore d'actualité, bien des travaux sont en cours pour accompagner l'essor de cette filière.

Disponible dans 30% des cas, l'information est très inégale et pas toujours fiable, manquant de pertinence clinique (161,162). Elle repose souvent sur des données incomplètes, obtenues *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal. Les études précliniques décrivant une inhibition ou une induction sont alors rarement confirmées par des travaux évaluant la réalité clinique de l'interaction (52,60,61,167). Or, pour certains principes actifs, plusieurs interactions seraient induites *in vivo*. Elles s'équilibreraient entre elles, limitant l'impact clinique (168).

Il est également difficile de connaître la partie de la plante consommée, la composition exacte de l'huile essentielle ou leur provenance, alors que les molécules susceptibles de provoquer une interaction en dépendent largement (56). De même, très peu de plantes ont été étudiées en cas d'insuffisance rénale, situation fréquente en oncologie (169).

Le caractère payant de certaines bases de données limite leur utilisation. Plusieurs outils gratuits aident les professionnels de santé au quotidien, comme :

- Hedrine[®], pour *Herb drug interaction database*, disponible via leur site (170) ou via Thériaque[®] (114). Il propose une information digérée et validée à partir de 1 000 références au sujet de 590 molécules et de 161 plantes (46).
- About Herbs[®], accessible sur le site du *Memorial sloan-kettering cancer center* (171)
- et *Herbs at a Glance*, disponible sur le site du *National Center for Complementary and Integrative Health* (172).

D'autres sont payantes (126,173–175) ou encore disponibles au format papier (176–182). Quelques plantes sont présentes dans le tableau des HUG (131), sur Drugs[®] (123), Medscape[®] (120) et via le Stockley's Interactions Checker[®] (127). Le site Oncolien de la SFPO propose également des fiches d'informations sur les thérapies orales, avec une partie dédiées aux MAC (183). Enfin, une recherche bibliographique via Pubmed permet aussi de compléter les informations trouvées.

En pratique, 80% des oncologues recommandent l'arrêt du produit complémentaire pendant la chimiothérapie si le cancer est curable, contre 37% s'il ne l'est pas (167). En effet, l'absence de données ne signifie pas absence d'interactions. De nouvelles recherches, robustes et représentatives de la pratique courantes, sont encore nécessaires pour optimiser et sécuriser la prise concomitante de produits complémentaires (56,184). Elles doivent également viser à analyser les pratiques thérapeutiques des patients et leur incidence sur la guérison.

Dans cette dynamique, la phytovigilance surveille les effets indésirables et les interactions avec les médicaments. Elle regroupe la pharmacovigilance, la nutrivigilance, la cosmétovigilance, l'addictovigilance et la toxicovigilance, à partir du moment où le cas déclaré relève des plantes (185).

Partie 2. Mise en place du dossier pharmaceutique et analyse des interactions

1. Introduction

L'Institut Paoli-Calmettes est un CLCC. Il compte environ 250 lits d'hospitalisation complète, 70 places d'hôpital de jour et 20 places d'hospitalisation à domicile. Comme les 18 autres CLCC, cet établissement de santé privé et d'intérêt collectif participe au service public hospitalier, en proposant une prise en charge globale des pathologies cancéreuses. La moyenne d'âge des patients est de 63 ans et 35% d'entre eux ont au moins 70 ans. En 2017, près de 12 000 patients ont été hospitalisés, plus de 10000 nouveaux patients pris en charge en hospitalisation ou en soins externes, plus de 60 000 chimiothérapies anticancéreuses préparées et plus de 4 000 rétrocessions effectuées.

Or ces médicaments dispensés en rétrocession s'ajoutent à ceux dispensés par l'officine. La liste peut être longue et le risque d'IAM important. Informer l'officine des médicaments rétrocédés est alors primordial pour sécuriser au mieux la prise en charge médicamenteuse du patient à domicile. Cette information peut être véhiculée par l'incrémentation systématique du DP lors de la rétrocession. Dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, 30 hôpitaux (12%) sont raccordés au DP au 30 avril 2018.

2. Patients et méthodes

2.1. Période d'étude et critères d'éligibilité

Notre étude est une étude prospective, descriptive et monocentrique. Elle s'est déroulée à la PUI de l'IPC sur une période de 5 mois et 7 jours, le premier patient ayant été inclus le 24 novembre 2017 et le dernier, le 30 avril 2018.

L'ensemble des patients se présentant en rétrocession était éligible, y compris les patients prenant un médicament sous ATU et les donneurs de cellules souches périphériques, dont la dispensation de facteurs de croissance ne relève pas de la rétrocession et qui ne feront pas l'objet d'une analyse d'interactions (cf. **Partie 2.2.3.3**). En effet, même sans rechercher les IAM, tracer les médicaments rétrocédés dans le DP sécurise la dispensation en ambulatoire et renforce le lien ville-hôpital (cf. **Partie 2.4.2.2**). Chaque rétrocession a été comptabilisée, y compris si le patient se présentait plusieurs fois.

Ont été exclus les prestataires de service, n'ayant pas la CV de leur patient avec eux, et les patients inclus dans un essai clinique.

2.2. Objectifs et critères d'évaluation

Notre travail consiste à mettre en place le DP lors de la rétrocession dans un CLCC et à rechercher les potentielles IAM pour sécuriser la dispensation en ambulatoire. Nous présenterons les données des 5 premiers mois d'utilisation.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la contribution du DP dans l'analyse des IAM et la pérennisation de cette démarche. Il est apprécié par le nombre d'IP transmises au praticien référent et le temps total nécessaire à ce processus. Le DP est donc intéressant si au moins une IP est transmise pour un patient donné pendant la période d'étude. L'IP reflète alors la pertinence clinique de notre processus. L'utilisation du DP et l'analyse d'interactions sont pérennisables si le temps de création et d'implémentation du DP, associé à celui de recherche des IAM, est court.

Les objectifs secondaires sont :

- de décrire les caractéristiques des patients se présentant en rétrocession, de ceux ne connaissant pas et/ou ne disposant pas d'un DP et de ceux refusant son ouverture ou son incrémentation,
- de recueillir la satisfaction des patients, en relevant des verbatims,
- d'identifier les médicaments rétrocédés les plus iatrogènes, au regard du nombre d'IP formulées,

- d'identifier l'outil le plus pertinent pour l'analyse des IAM, les médicaments dispensés disposant souvent de peu de recul en termes d'utilisation dans la vie réelle, en comparant le nombre d'IP générées à partir de chaque source,
- et d'ouvrir le dialogue avec le patient sur les MAC pour sécuriser sa prise en charge médicamenteuse, en recherchant d'éventuelles interactions entre le médicament rétrocedé et le produit complémentaire sur évocation spontanée par le patient.

2.3. Organisation pratique

2.3.1. Prérequis

Aucune mise en place technique n'a été nécessaire, car le DP était déjà utilisé à l'IPC dans le cadre de la conciliation médicamenteuse. En 2013, l'IPC a aussi expérimenté la consultation du DP par les anesthésistes-réanimateurs. Le lecteur de carte bifente pour carte CPS/CV et le logiciel d'accès FAST[®] étaient déjà installés dans le bureau dédié à la rétrocession. La licence pour le DP était déjà disponible. Les brochures « Le Dossier Pharmaceutique : plus de sécurité pour votre santé », promues par le CNOP, ont été commandées au Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) (62). L'autocollant de l'Ordre national des pharmaciens promouvant le DP a été collé dans la salle d'attente de rétrocession. L'équipe pharmaceutique a été formée à l'utilisation du logiciel FAST[®] par l'interne en pharmacie responsable du projet (**Annexe 2**).

2.3.2. Création et alimentation du DP

Les aspects techniques sont décrits dans la **Partie 1.2.3**.

Lorsque le(s) médicament(s) est (sont) rétrocedé(s) au patient et/ou à un membre de sa famille, le préparateur en pharmacie hospitalière prévient l'interne en pharmacie. Ce dernier s'entretient avec le patient et/ou à un membre de sa famille au sujet du DP.

Si un DP est déjà ouvert, l'interne en pharmacie inscrit le(s) médicament(s) rétrocedé(s) sur le DP sur accord du patient et sur présentation de sa CV.

Si aucun DP n'est ouvert, il présente la démarche, remet la brochure (62) et propose sa création. Sur accord du patient et sur présentation de sa CV, le DP est créé, l'attestation d'ouverture du DP signée est remise au patient et le(s) médicament(s) rétrocedé(s) est (sont) inscrit(s) sur le DP.

En cas de refus, la décision du patient n'est pas renseignée sur la CV, car le patient ne nous la remet pas. En effet, celle-ci n'est pas requise pour la rétrocession : les informations nécessaires au remboursement sont enregistrées dans le DPI au bureau des entrées.

Si le traitement est dispensé à une tierce personne, le DP lui est présenté et une brochure lui est remise pour informer le patient de cette démarche. Sur accord de ce dernier, le DP pourra être alimenté lors de la prochaine dispensation.

En l'absence de la CV, le DP n'est pas utilisé. Elle peut être oubliée, cassée ou encore inexistante, pour les patients vivant à l'étranger.

La création du DP peut être bloquée par 3 refus en officine, sans que le patient n'en soit informé. Si le patient souhaite ouvrir un DP, un mail avec le formulaire de demande de modification des droits à la création d'un DP signé et la photocopie de la carte d'identité est envoyé par la PUI à dts@ordre.pharmacien.fr (**Annexe 3**). En réponse, un courrier est adressé par le CNOP au patient, l'informant qu'aucune réponse à sa demande n'est actuellement disponible. Quand le fonctionnement du DP aura évolué, ces dossiers seront traités par le CNOP.

Une fois le DP rempli, il est édité. La prescription médicale est ensuite validée et le(s) médicament(s) dispensé(s).

2.3.3. Analyse des interactions médicamenteuses

Cette analyse est réalisée à distance de la rétrocession, lorsque les médicaments dispensés en ville sont inscrits sur le DP. Seuls les traitements pris par le patient au moment de la rétrocession sont inclus dans l'analyse. Sont ainsi exclus les médicaments indiqués dans les événements aigus anciens, comme un rhume ou une gastro-entérite. Aucune analyse n'a aussi été réalisée pour le lénograstim, le paracétamol, la ciclosporine administrée par voie oculaire, le plerixafor et la thyrotropine alfa, car le risque d'IAM significative avec ces médicaments était très faible. En cas de renouvellement de prescription, l'analyse des IAM n'est réalisée que si les médicaments présents sur le DP diffèrent de la dernière dispensation.

Différents outils cités dans la **Partie 2.2.4.2** sont utilisés pour détecter les IAM, en lien ou non avec le(s) médicament(s) rétrocedé(s). L'analyse est exécutée « en cascade », outil après outil. Pour un même patient, les IAM identifiées dans plusieurs sources ne sont comptabilisées qu'une fois, la source délivrant le degré de gravité le plus élevé étant retenue, par principe de précaution.

Après concertation avec un autre pharmacien, l'IAM est considérée comme significative selon différents critères : niveau de contrainte de l'interaction, puissance de l'inhibiteur/inducteur, informations des RCP, importance du substrat dans le métabolisme du médicament, instauration ou renouvellement d'ordonnance et médicament impacté (**Figure 9**). En cas d'initiation de traitement, le risque d'IAM est majoré (4).

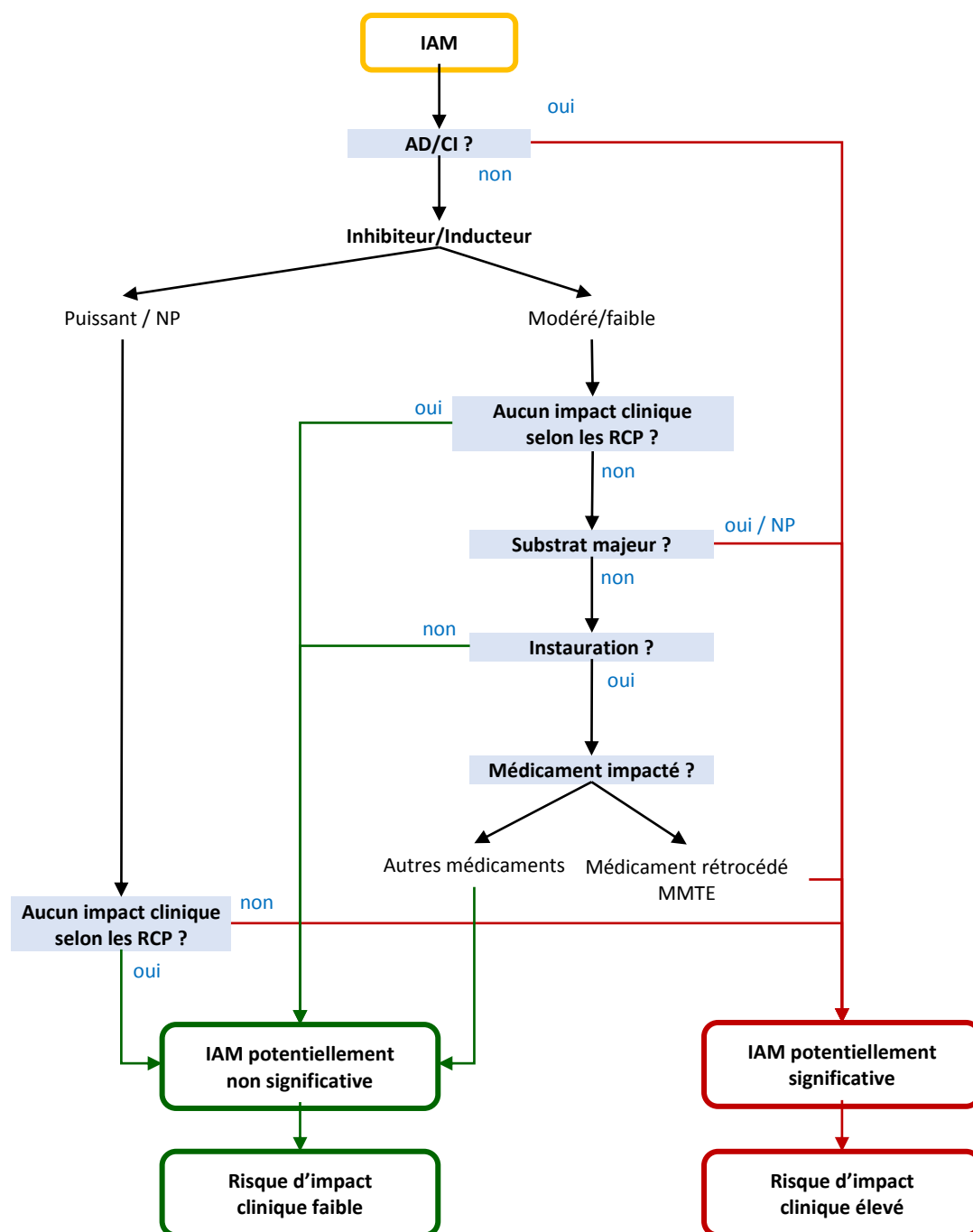


Figure 9. Arbre décisionnel utilisé pour définir si une interaction médicamenteuse est potentiellement significative ou non, avec AD : association déconseillée, CI : contre-indication, IAM : interaction médicamenteuse, MMTE : médicament à marge thérapeutique étroite, NP : non précisé, RCP : résumé des caractéristiques du produit.

Thériaque[®], Vidal[®] et Univadis[®] donnent systématiquement le niveau de contrainte (**Figure 9**). Pour Drugs[®], les niveaux de contraintes « *major* » et « *moderate* » ne correspondent pas exactement aux niveaux de contraintes « associations déconseillées » et « associations contre-indiquées ». De ce fait, chaque IAM est assimilée à une AD ou à une contre-indication selon la description de l'interaction et la conduite à tenir proposée par Drugs[®]. Pour le RCP, DDI-Predictor[®] et le tableau des HUG, cette information n'est pas disponible.

D'autre part, l'analyse est adaptée aux mentions du RCP (**Figure 9**). Par exemple, le RCP du pomalidomide précise qu'aucun effet cliniquement pertinent n'est attendu avec des inhibiteurs/inducteurs puissants du CYP3A4/5 et de la PgP, substrats majeurs : ces IAM ne sont donc pas considérées comme significatives. Par contre, en l'absence de données, le principe de précaution veut que l'IAM soit considérée comme significative.

Pour la dexaméthasone hebdomadaire, l'IAM est prise en compte si elle risque d'impacter la dexaméthasone et/ou s'il s'agit d'une instauration de traitement. Par exemple, l'effet du corticoïde sur les anti-hypertenseurs ou sur les antidiabétiques n'était pas considéré comme potentiellement significatif.

Enfin, pour le site DDI-Predictor[®], le tableau des HUG et l'analyse des RCP, l'analyse des IAM se concentre sur le(s) médicament(s) rétrocedé(s), car leur utilisation est plus chronophage.

L'analyse des IAM est complétée par une analyse des interactions médicaments-produits complémentaires le cas échéant. Pour inciter les patients à parler des produits complémentaires qu'ils prennent, une affiche sur cette thématique a été mise en salle d'attente. Seuls les produits complémentaires pris dans le cadre de leur cancer, voire de leur santé, sont étudiés. Les aliments et les épices pris en quantité « normale » dans le cadre d'une alimentation variée ne sont pas relevés, car ils n'exposent pas à un risque majeur d'interaction, excepté le jus de pamplemousse (44). La partie de la plante consommée n'a pas été prise en compte, souvent par manque d'informations. Chaque composé susceptible d'interagir avec le médicament rétrocedé est évalué et compte pour un, y compris s'ils sont associés dans une même forme galénique. Toute interaction potentielle, même faible et/ou observée *in vitro*, est transmise par principe de précaution.

Le médecin référent de l'IPC est informé par mail si l'impact d'une interaction est considéré comme significatif. Sont précisés les médicaments concernés, voire le produit complémentaire, l'effet, son intensité, sa gravité, l'outil ayant permis sa détection et une conduite à tenir (**Annexe 1, Annexe 5**). Bien que ne demandant pas explicitement de réponse, l'acceptation ou non de notre IP par le médecin est tracée. Si le patient bénéficie du télésuivi du service HLM, décrit dans la **Partie 1.1.2.2**, le mail concernant les IAM est aussi adressé aux oncologues ou aux hématologues de ce service. Le contenu du mail est enregistré dans le DPI sous forme de compte-rendu, ou avis pharmaceutique (**Annexe 5**). Cette dernière étape n'a été possible qu'à partir de fin février 2018, pour des raisons techniques. Les avis pharmaceutiques formulés avant ont été enregistrés *a posteriori*. Si l'interaction concerne un produit complémentaire, le patient est informé par l'interne en pharmacie par téléphone. Les médicaments homéopathiques n'ont pas été recensés.

2.4. Recueil de données et outils utilisés

2.4.1. Informations recueillies

Différents types de données ont été relevées :

- *données démographiques* : âge et sexe du patient ;
- *données relatives à la dispensation* : initiation ou poursuite du traitement et médicaments rétrocedés, les dosages n'étant pas relevés ;
- *données relatives au DP* : connaissance du DP par le patient, existence du DP, création du DP et raison en cas de refus du patient, DP implémenté ou non par l'officine et raison en cas de refus d'implémentation, temps nécessaire à la présentation du DP, à sa création et à son implémentation par la PUI, verbatim des patients, nombre de lignes de médicaments par DP (doublons inclus, médicaments rétrocedés le jour J exclus), nombre de traitements différents en cours par DP (médicaments rétrocedés le jour J exclus), nombre de médicaments sans ordonnance ou MAC par DP ;
- *données relatives à l'analyse des interactions*
 - *IAM* : délai entre la rétrocession et l'analyse d'IAM, nombre total d'IAM identifié par outil et tout outil confondu, nombre total d'AD et de CI tout outil confondu, nombre d'IAM, d'AD et de CI concernant le(s) médicament(s) rétrocedé(s) par outil et tout outil confondu, présence de l'AD dexaméthasone – acétylsalicylate de lysine, nombre d'AD concernant la dexaméthasone, temps nécessaire à l'analyse des IAM, IAM transmise(s) au médecin référent de l'IPC, nombre d'IP formulées, nombre de mails envoyés, délai entre la rétrocession et l'envoi du mail au médecin référent de l'IPC, délai entre la rétrocession et la rédaction de l'avis pharmaceutique dans le DPI, acceptation ou non de l'IP par le médecin ;
 - *Produits complémentaires, le cas échéant* : nom du produit complémentaire, interaction identifiée le cas échéant, source utilisée, nombre d'IP formulées, nombre de mails envoyés.

Concernant les données relatives au DP, aucune explication n'a été demandée au patient s'il changeait d'avis sur la création et/ou l'incrémentation du DP entre différentes rétrocessions.

Concernant les données relatives au DP, les médicaments conseils, les médicaments homéopathiques et la phytothérapie étaient classés comme médicaments sans ordonnance ou MAC. Leur traçabilité dans le DP est possible et encouragée (86).

Nos résultats sont exprimés à l'aide de moyennes ($\pm$ écarts-types) et/ou de médianes [minimum-maximum].

Dans notre étude, nous avons distingué le nombre de médicaments rétrocedés, le nombre de rétrocessions réalisées et le nombre de patients concernés. Une rétrocession désigne la dispensation d'un ou plusieurs médicament(s) à un patient, un jour donné. Un patient peut alors bénéficier de plusieurs rétrocessions.

2.4.2. Outils utilisés pour l'analyse des interactions

Les outils utilisés pour l'analyse des IAM sont :

- Thériaque[®] (114),
- Vidal[®] Hoptimal 2018 (105),
- Univadis[®] (119),
- Drugs Interaction Checker[®], abrégé Drugs[®] (123),
- le site DDI-Predictor[®] (130),
- le tableau « Interactions médicamenteuses, CYP450 et PgP » des HUG, abrégé le tableau des HUG (131)
- et les RCP (114).

Notre choix s'est porté sur des bases de données gratuites.

- Les deux premières sont les plus utilisées en 1^{ère} intention par les pharmaciens (10,117), mais leur application pour smartphone est payante. Pendant notre étude, le Vidal[®] ne proposait pas d'analyse d'IAM pour les molécules les plus récentes, à savoir le venetoclax, le palbociclib, l'ixazomib, le lorlatinib et la midostaurine.
- Univadis[®] propose au contraire une application gratuite. Seuls l'ixazomib, le lorlatinib et la midostaurine ne sont pas proposés.
- Bien qu'anglophone, Drugs[®] est réputé pour être plus complet, notamment en ce qui concerne les médicaments récemment mis sur le marché aux Etats-Unis. Cependant, certains médicaments français ne sont pas disponibles (**Tableau 2**).
- Le site DDI-Predictor[®] et le tableau des HUG insistent sur les IAM métaboliques.
- Enfin, l'analyse des RCP a pallié les délais de mise à jour des bases de données et leur non-exhaustivité (139,143).

Tableau 2. Médicaments en DCI non disponibles dans la base de données Drugs®

Acéclofenac	Diosmectite	Macroglol	Promégestone
Acide spaglumique	Dompéridone	Métopimazine	Racécadotril
Acide tiaprofénique	Dosulépine	Miansérine	Rasagiline
Alimémazine	Ebastine	Nadroparine	Rilménidine
Alvérine, siméticone	Etifoxine	Nefopam	<i>Serenoa repens</i>
Ambroxol	Fluindione	Nicorandil	Spiramycine
Bensérazide	Gliclazide	Nifuroxazide	Sterculia gomme
Bilastine	Helicidine	Paracétamol, poudre	Tartrate acide de potassium,
Bromazépam	Insaponifiables d'avocat	d'opium	bicarbonate de sodium
Carbomère	et de soja	Phloroglucinol	Thiocolchicoside
Cethexonium	Ispagul	Pholcodine	Tiapride
Chlorure de sodium,	Lactitol	Picloxydine	Tixocortol
bicarbonate de sodium	Lercanidipine	Pinaverium	Trimébutine
Ciprofibrate	Lidocaïne	Piribédil	Trinitrine
Clodronate de sodium	Lorlatinib	Prazépam	Urapidil
Cyamémazine	Lormétazepam	Pristinamycine	Vildagliptine

Pour gagner en efficacité, les données recueillies dans le RCP sont recensées dans un tableau partagé. Ce dernier sert ensuite de base de données pour la recherche d'IAM (Figure 10).

1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
2	Droque	CYP3A4	PgP (= MDR1)	↘ absorption dexam	RCP Thériaque	Hémorragie, ulcères, perforations GI	Hypokaliémie	Thrombose	Autres	Ø étude	Ø IAM	CYP HUG
3		Substrat	Substrat									S+ 3A4/5, PgP
4	Dexaméthasone NEOFORDEX®	Inducteur modéré	Inducteur modéré									I+ modéré 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4/5 PgP
5												
6												
7	Acébutolol						X		PE : ↘ de leur effet (sérénation hydrosodée)			Ø
8	Acétylcystéine											Ø
9	Acide borique - Dacudose											Ø
10	Acide folique											Ø
11	Acide ursodéoxycholique											Ø
12	Acide zolédonique											Ø
13	ADO								PE : ↗ glycémie + ↘ tolérance au Glc			
14	AINS											
15	Alfuzosine	Substrat				PE						Ø
16	Allopurinol											Ø
17	Alprazolam											S+ 3A4/5
18	Altizide											Ø
19	Aminoglutéthimide	Inducteur / PE										
20	Amiodarone											I- puissant PgP I- puissant 2C9 2D6 3A4/5 S+ 3A4/5
21	Amiodipine	Substrat					X		PE : ↘ de leur effet (sérénation hydrosodée)			S+ 3A4/5 S PgP
22	Amoxicilline											Ø

Figure 10. Aperçu du tableau partagé relatif au contenu des résumés des caractéristiques des produits.

Dans la même optique, une fiche-réflexe recense, sous la forme d'un tableau Excel®, toutes les IAM à risque ayant justifié une IP (Figure 11).

1	A	B	C	D	E	F
2	Rétrocession	Médicament du DP	Effet du médicament concomitant	Impact sur le médicament rétrocedé	Conduite à tenir	Référence(s)
8	Dexaméthasone	Amiodarone	Inhibiteur	Tolérance	Adaptation	DDI-Predictor, HUG
9	Dexaméthasone	Diltiazem	Inhibiteur	Tolérance	Adaptation	DDI-Predictor, RCP, HUG
10	Dexaméthasone	Verapamil	Inhibiteur	Tolérance	Adaptation	DDI-Predictor, RCP, HUG
11	Idelalisib	Amlodipine	Substrat	Aucun	Surveillance	Thériaque, Vidal, Drugs, DDI-Predictor, RCP, HUG
12	Idelalisib	Atorvastatine	Substrat	Aucun	Surveillance	Drugs, DDI-Predictor, RCP, HUG
13	Idelalisib	Fentanyl	Substrat	Aucun	Surveillance	Drugs, Univadis, RCP, HUG
14	Idelalisib	Sulfaméthoxazole	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs
15	Idelalisib	Prednisolone	Substrat	Aucun	Surveillance	Drugs
16	Idelalisib	Tramadol	Substrat	Aucun	Surveillance	Drugs, RCP, HUG
17	Idelalisib	Zopiclone	Substrat	Aucun	Surveillance	Drugs, DDI-Predictor, RCP, HUG
18	Idelalisib	Ibuprofène	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs
19	Idelalisib	Paracétamol	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs
20	Idelalisib	Rosuvastatine	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs
21	Idelalisib	Lévofloxacine	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs
22	Idelalisib	Amiodarone	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Adaptation	Drugs, RCP
23	Ixazomib	Amiodarone	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs
24	Ixazomib	Atorvastatine	Addition d'effets indésirables	Tolérance	Surveillance	Drugs

Figure 11. Aperçu de la fiche-réflexe relative aux interactions médicamenteuses à risque.

Les outils utilisés pour l'analyse des interactions médicaments-produits complémentaires sont :

- Hedrine® (170),
- About Herbs® (171)
- et PubMed.

Les deux premières sont consultées systématiquement. Elles sont complétées par une recherche *via* PubMed en l'absence de données.

A l'image du RCP, un tableau partagé est incrémenté avec les produits complémentaires recherchés, en renseignement le risque d'interactions et de majoration des effets indésirables auquel ils exposent (**Figure 12**).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
	NCA	Autre nom	Alcool	Hépatite	Hémorragie	Anticoagulant	Phyto-estrogène	Acide folique/polysaccharide/isotrope + vitamine B12	DATP	UGT	PGP	CYP 3A4	CYP 1A2	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	
39	Echinacée	Corail/feuilles Echinacée purpurea									Inhibiteur	Inducteur	OK			OK	OK	OK
39	Euthénococque	Shiitake/Ginseng			Oui						Inhibiteur	OK	Inhibiteur			Inhibiteur		OK
40	Euphrasie	Euthénococcous santonensis						Oui										
41	Eucalyptus	Peppermint, Eucalyptus globulus, Labell										Inhibiteur	Inhibiteur		Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur
42	Fenouil											Inhibiteur	Inhibiteur					
43	Fenouil	Custine, Matricaria, Vitamine D, Zinc			Oui			Oui										
44	Fenouil		Oui															
45	Fenouil											Inhibiteur	Inhibiteur					
46	Fenouil											Inhibiteur	Inhibiteur					
47	Ginseng	Ginseng/Ginseng officinale			Oui			Oui				Inhibiteur	Inhibiteur					
48	Ginseng/Bkoba		Oui	Oui	Oui				Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur			Inducteur	Inducteur	OK
49	Ginseng/Bkoba + Euthénococque (Ginseng de Sibirie, Baïsson du Sibirie)	feuille de Ginseng de Sibirie, Baïsson du Sibirie	Oui	Oui	Oui				Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur			Inducteur	Inducteur	OK
50	Ginseng		Oui	Oui	Oui		Oui					Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur				
51	Ginseng							Oui										
52	Ginseng											Inhibiteur						
53	Ginseng																	
54	Ginseng de Chine				Oui							Inhibiteur						
55	Ginseng											Inhibiteur						

Figure 12. Aperçu du tableau partagé relatif aux médecines alternatives et complémentaires.

2.4.3. Analyse statistique et aspects éthiques

Les données ont été saisies et traitées dans un fichier Excel® (Office 2013, Microsoft Corporation, Etats-Unis).

Notre étude a fait l'objet d'une déclaration au comité local de la CNIL. Les noms des patients inclus dans l'étude n'ont pas été saisis et seul le numéro de dossier a été conservé.

3. Résultats

3.1. Données démographiques relatives à la dispensation

Du 24 novembre 2017 au 30 avril 2018, 2650 médicaments ont été rétrocédés, 1887 rétrocessions ont été recensées et 733 patients différents en ont bénéficié (**Figure 13**). Soixante-dix-sept pourcents des médicaments (n = 2032) et 78% des rétrocessions (n = 1470) et des patients (n = 572) étaient éligibles, c'est-à-dire que le traitement rétrocédé a été récupéré par le patient ou un membre de son entourage. Soixante-quinze patients (13%) ont été exclus par manque de temps, soit 552 médicaments rétrocédés (27%) et 401 rétrocessions (27%) (**Figure 13**).

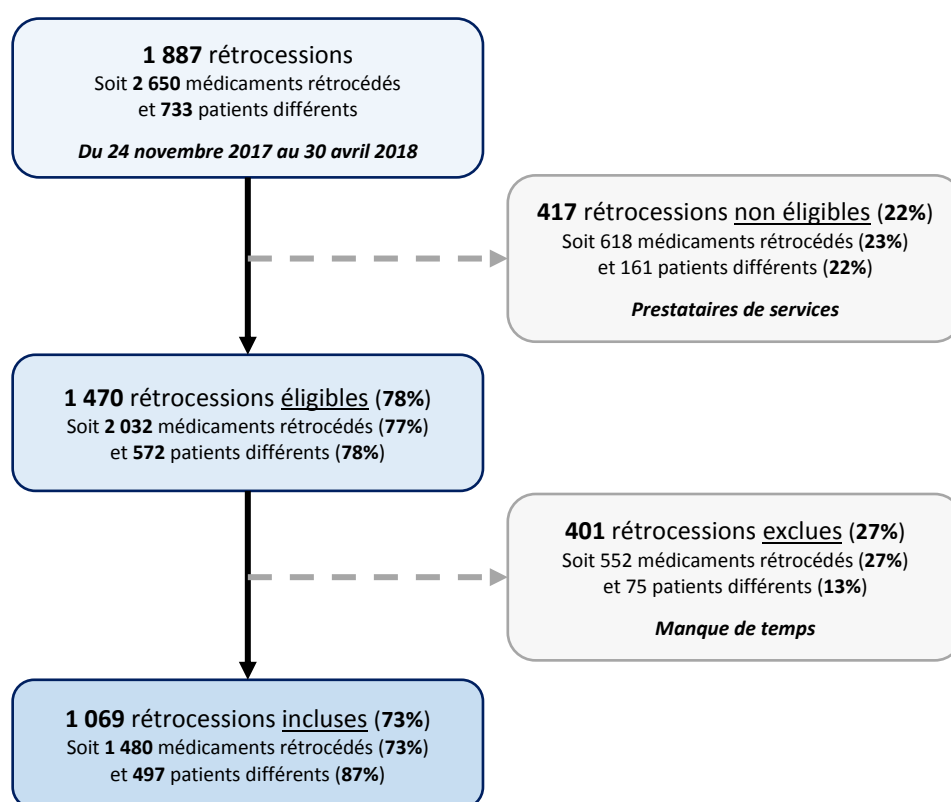


Figure 13. Inclusion des rétrocessions et recrutement des patients.

Parmi les 1470 rétrocessions éligibles, 1069 (73%) ont été incluses dans notre étude (**Figure 13**). Ces rétrocessions représentent 1480 médicaments rétrocédés (73%). Elles concernent 497 patients différents, soit 87% de ceux éligibles sur cette période. Nous avons rencontré chaque patient en moyenne 2 fois au cours de l'étude, avec un maximum de 8 rétrocessions incluses. Plus de la moitié des patients (57%, n = 280) se sont présentés au moins deux fois en rétrocession (**Figure 16**).

La moyenne d'âge des patients inclus est de 63 ($\pm$ 14) ans, avec une médiane de 65 [18 – 93] ans. Conformément aux définitions de l'Organisation mondiale de la santé et de la HAS (186,187), 47% des patients sont jeunes (moins de 65 ans), 44% sont âgés (65 à 80 ans) et 9% sont très âgés (plus de 80 ans). Le sex-ratio homme/femme est de 0,74, avec 212 hommes et 285 femmes (**Figure 14**).

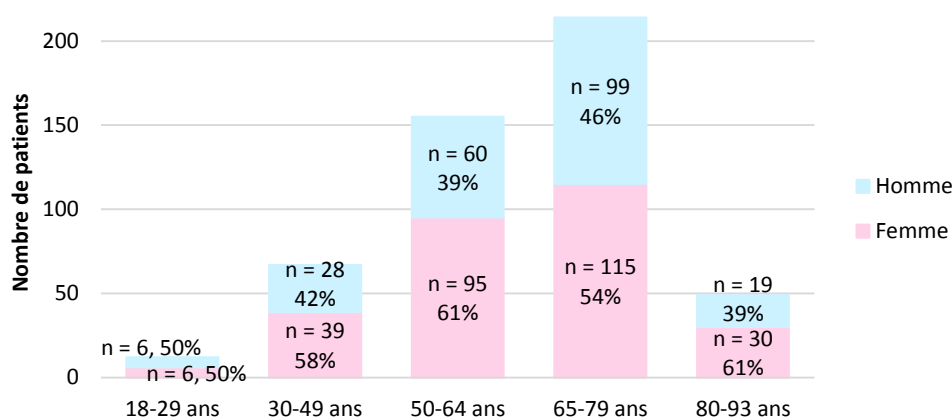


Figure 14. Répartition des patients par tranche d'âge et par sexe.

Au total, 38 médicaments différents ont été rétrocedés. Trente médicaments représentent chacun moins de 2% des rétrocessions. Le lénalidomide (n = 394, 27%), la dexaméthasone (n = 386, 26%) et le palbociclib (n = 173, 12%) sont les plus souvent dispensés (**Figure 15**). Au total, 64% des médicaments rétrocedés sont des anticancéreux (n = 947). Le nombre médian de médicament rétrocedé par patient est de 1 [1 – 3].

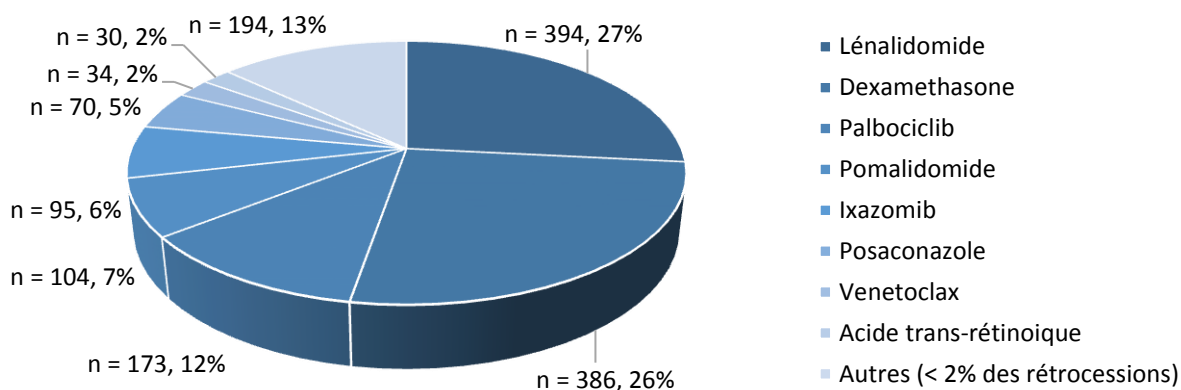


Figure 15. Répartition des 1480 médicaments rétrocedés, avec autres (médicaments < 2% des rétrocessions) : Aprépitant, Défériprone, Cabozantinib, Caspofungine, Cefotaxime, Ciclosporine, Ertapénem, Fidaxomicine, Filgrastim, Fludarabine, Idelalisib, Immunoglobuline humaine, Lénograstim, Letemovir, Linézolide, Lorlatinib, Melphalan, Midaustaurine, Niraparib, Olaparib, Osimertinib, Paracétamol, Plerixafor, Procarbazine, Témozolomide, Thalidomide, Thyrotropine alfa, Vaccin antipneumocoque, Vaccin contre l'hépatite B, Vancomycine.

3.2. Données relatives au dossier pharmaceutique

3.2.1. Connaissance du dossier pharmaceutique

Parmi les 497 patients, seuls 34 (7%) connaissent le DP lors de la 1^{ère} rencontre, soit 6% des hommes (n = 12) et 8% des femmes (n = 22). Il s'agit principalement de patients jeunes (**Tableau 3**).

Tableau 3. Répartition par tranche d'âge des patients connaissant le dossier pharmaceutique lors de la 1^{ère} rencontre, rapporté à la population d'étude, avec DP : dossier pharmaceutique.

	Patients jeunes (moins de 65 ans)	Patients âgés (de 65 à 80 ans)	Patients très âgés (plus de 80 ans)
Patients connaissant le DP lors de la 1 ^{ère} rencontre (N = 34)	18	14	2
Part des patients inclus dans l'étude (N = 497)	8% (n _{total} = 234)	6% (n _{total} = 220)	5% (n _{total} = 43)

Au total, 280 patients ont été rencontrés plusieurs fois. Après leur avoir présenté cette démarche, 20% (n = 55) d'entre eux disent au moins une fois ne pas connaître le DP lors des dispensations suivantes. Pour 15 de ces patients, la 1^{ère} dispensation a été faite à une tierce personne. Plus le patient est âgé, moins il semble se souvenir de la présentation du DP réalisée lors de la 1^{ère} dispensation (**Tableau 4**). Le sexe ne semble pas influencer ce résultat, avec 12% des hommes (n = 26) et 10% des femmes (n = 29) ne se souvenant pas de la présentation du DP.

Tableau 4. Répartition par tranche d'âge des patients ne se souvenant plus du dossier pharmaceutique après une première présentation, rapporté à ceux rencontrés à plusieurs reprises, avec DP : dossier pharmaceutique.

	Patients jeunes (moins de 65 ans)	Patients âgés (de 65 à 80 ans)	Patients très âgés (plus de 80 ans)
Patients ne se souvenant plus du DP après une première présentation (N = 55)	20	27	8
Part des patients rencontrés à plusieurs reprises (N = 280)	17% (n _{total} = 119)	20% (n _{total} = 135)	31% (n _{total} = 26)

Lors du 1^{er} passage à la PUI, un DP existe déjà pour 358 patients (72%), sans pour autant être complété par l'officine. Seuls 30 patients (8%) en connaissent l'existence. Quatre patients (0,8%) ont déjà entendu parler du DP sans en avoir un d'ouvert : deux d'entre eux l'ont créé lors de la 1^{ère} rétrocession, un patient a refusé sa création, car il n'en voyait pas l'intérêt, et pour un patient, la création était bloquée par 3 refus en officine, sans qu'il n'en soit informé.

3.2.2. Création du dossier pharmaceutique

Quarante-et-un DP ont été créés, dont 35 lors du 1^{er} passage et 6 à partir du 2^{ème} passage (**Figure 16**). Le temps moyen dédié à la présentation du DP est de 1 ($\pm$ 1) min, avec un maximum de 5 min, et sa création, moins d'une minute.

Le DP n'a pas été créé à 165 reprises (15%), soit au moins une fois pour 104 patients différents (23%) (**Figure 16**). Les principales raisons sont la récupération du traitement par une tierce personne (n = 63), le refus du patient (n = 47) et la non-présentation de la CV (n = 27), soit respectivement 38, 29 et 16% des rétrocessions (cf. **Partie 2.3.2.4**).

Six pourcents des patients (n = 6) ont créé un DP dans un second temps. Un professionnel de santé y a finalement trouvé un intérêt. Pour une patiente, la création a été débloquée, les 3 refus datant de plus de 36 mois. Deux patients ont créé leur DP après avoir oublié la CV lors de la 1^{ère} rencontre. Suite à la venue d'une tierce personne, 2 DP ont été créés et 3 patients connaissaient la démarche. Un DP a aussi été créé en officine entre deux rétrocessions, suite à notre présentation.

Pour 20% de la file active (n = 97), le DP n'a jamais été créé. Onze patients n'ont pas changé d'avis, 5 patients n'ont jamais apporté leur CV, 2 patients n'ont jamais pris le temps et pour 10 patients, la rétrocession a toujours été faite à une tierce personne. Pour 7 patients, le DP n'a pas été débloqué entre deux rétrocessions. Les 62 autres patients n'ont été rencontrés qu'une seule fois.

3.2.3. Alimentation du dossier pharmaceutique

Parmi les 1069 rétrocessions incluses, 787 (74%) ont été inscrites sur le DP, dont 68 (9%) sur un DP créé par notre PUI. Ainsi, 1113 médicaments rétrocédés (75%) ont été tracés. L'alimentation a été réalisée pour 395 patients différents, soit 79% de notre file active (**Figure 16**). Pour 16 patients, le DP a été ouvert et alimenté plusieurs fois par la PUI. En moyenne, il a été rempli 3 ($\pm$ 1) fois par patient, soit de 1 à 6 fois, avec une médiane de 3. Le temps moyen dédié à l'alimentation du DP est de 1 ($\pm$ 1) min.

Au total, un DP existe pour au moins 863 rétrocessions, soit 81% des rétrocessions incluses, et il n'a pas été rempli à 117 reprises (14%) (**Figure 16**). Ainsi, 89 patients ont eu au moins une rétrocession non tracée. Les principales raisons sont la récupération du traitement par une tierce personne (n = 56), la non-présentation de la CV (n = 31) et le refus du patient (n = 16), soit respectivement 48, 26 et 14% des rétrocessions.

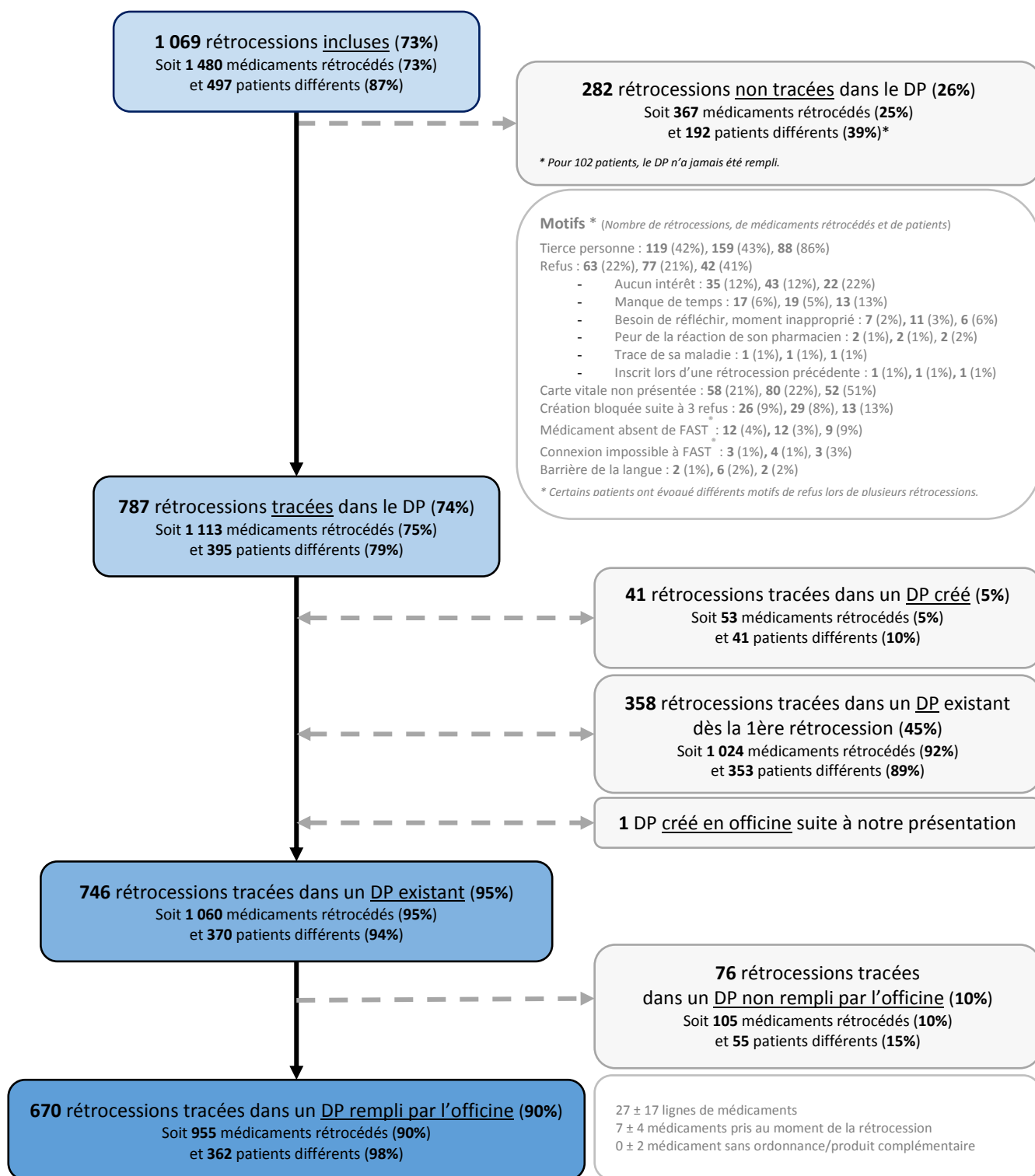


Figure 16. Traçabilité des rétrocessions incluses, avec DP : dossier pharmaceutique.

3.2.4. Non-utilisation du dossier pharmaceutique

Au total, en regroupant les données relatives à la création et à l'alimentation, 282 rétrocessions (26%) n'ont pas été tracées, soit 367 médicaments rétrocédés (25%) et 192 patients différents (39%) (**Figure 16, Figure 17**).

Les trois principales raisons sont la récupération du traitement par une tierce personne (n = 119), le refus du patient (n = 63) et la non-présentation de la CV (n = 58), soit respectivement 42, 22 et 20% des rétrocessions (**Figure 17a**). Ainsi, 88 patients différents ont demandé au moins une fois à un tiers de récupérer leur traitement, 45 ont refusé au moins une fois la démarche du DP et 53 n'ont pas présenté au moins une fois leur CV, soit respectivement 18, 9 et 11% de notre patientèle. Suite à la venue d'une tierce personne, 25 DP ont été alimentés et 9 patients connaissaient la démarche, soit 28 et 10% des patients ayant déjà délégué la récupération de leur traitement. Parmi les 53 patients n'ayant pas présenté leur CV au moins une fois, 29 (55%) l'ont apportée lors d'une autre rétrocession.

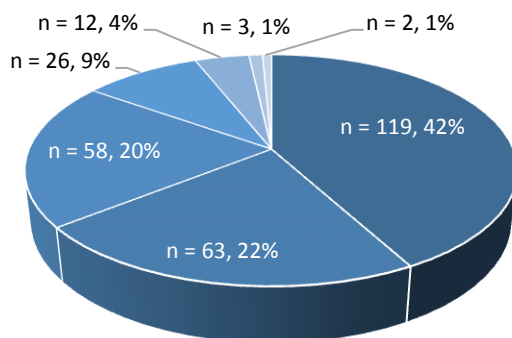
Pour 25 rétrocessions (63%), soit 13 patients différents, la création de DP a été bloquée après 3 refus, à l'insu du patient. Pour 10 d'entre eux, un formulaire a été adressé au CNOP pour autoriser la création du DP de manière anticipée.

Pour 12 rétrocessions (30%), le médicament était absent de la base de données, à savoir le niraparib, la midostaurine, le lénalidomide 5mg et le letermovir.

Enfin, pour 3 rétrocessions (7%), des problèmes de connexion ont empêché l'alimentation du DP.

Les trois principales raisons de refus sont le manque d'intérêt (n = 35), le manque de temps (n = 17) et le besoin d'un temps de réflexion (n = 7) (**Figure 17b**). Ainsi, 22 patients différents ont refusé au moins une fois par manque d'intérêt, 13 par manque de temps et 6 par besoin de temps, soit respectivement 4, 3 et 1% de notre patientèle. Cinq patients évoquent leur statut de professionnel de santé pour justifier leur manque d'intérêt. Près d'un tiers des patients (n = 14) ont adhéré à la démarche dans un second temps : 5 y ont finalement trouvé un intérêt (23%), 5 ont pris le temps (38%), pour 3 patients (50%), leur réflexion a abouti à une acceptation de la démarche et 1 patiente en a parlé à son pharmacien d'officine qui l'a encouragée (50%). Un patient a adhéré à la démarche lors de la première rétrocession, puis a refusé de poursuivre. Trois patients (7%) n'ont pas changé d'avis. Les 27 autres patients n'ont été rencontrés qu'une seule fois.

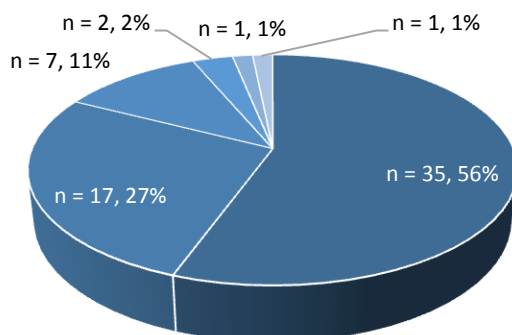
Au total, 80 patients n'ont pas adhéré à la démarche : 22 n'ont jamais présenté leur CV, 17 n'y ont pas trouvé d'intérêt et 6 n'ont jamais pris le temps. Pour 33 patients, seule la tierce personne a été rencontrée. Une patiente a eu peur de la réaction de son pharmacien et n'a été rencontrée qu'une seule fois. Une autre n'avait pas la tête à ça. Enfin, 19 patients ont adhéré à la démarche sans pouvoir créer leur DP : pour 7 patients, le médicament n'était pas créé dans le logiciel d'accès FAST® et pour 12 patients, la création du DP était bloquée après 3 refus, à l'insu du patient.



17a. Raisons de non-utilisation du DP (N = 282).

- Tierce personne
- Refus
- CV non présentée
- Création bloquée suite à 3 refus
- Médicament absent de FAST®
- Connexion à FAST® impossible
- Barrière de la langue

Raison	Tierce personne	Refus	Carte vitale non présentée	Création bloquée suite à 3 refus	Médicament absent de FAST®	Connexion à FAST® impossible	Barrière de la langue
Rétrocession	119	63	58	26	12	3	2
Patient	88	45	53	13	9	3	2



17b. Raisons des refus (N = 63).

- Aucun intérêt
- Manque de temps
- Pas la tête à ça/Veut réfléchir
- Peur de la réaction de son pharmacien de ville
- Refus, déjà fait
- Trace de sa maladie

Raison	Aucun intérêt	Manque de temps	Besoin de réfléchir, moment inapproprié	Peur de la réaction de son pharmacien	Refus, car déjà inscrit	Trace de sa maladie
Rétrocession	35	17	7	2	1	1
Patient	22	13	6	2	1	1

Figure 17. Répartition des raisons de non-utilisation du DP (a) et des refus (b), rapportées au nombre de rétrocessions. Plusieurs raisons ont été évoquées par certains patients.

Trente-cinq pourcents des femmes incluses dans l'étude (n = 101) ont décliné notre proposition, contre 42% des hommes (n = 90). Les patients très âgés refusent plus souvent la démarche du DP (**Tableau 5**). Rapportés au nombre de dispensations et au nombre de patients, la caspofungine (100%, n = 1), le lorlatinib (25%, n = 4) et le linézolide (25%, n = 4) sont les trois médicaments ayant essuyé le plus de refus.

Tableau 5. Répartition par tranche d'âge des patients refusant la démarche du DP, c'est-à-dire sa création et/ou son alimentation, rapportés à la population d'étude, avec DP : dossier pharmaceutique.

	Patients jeunes (moins de 65 ans)	Patients âgés (de 65 à 80 ans)	Patients très âgés (plus de 80 ans)
Patients refusant la démarche du DP (N = 192)	81	89	22
Part des patients inclus dans l'étude (N = 497)	35% (n _{total} = 234)	40% (n _{total} = 220)	51% (n _{total} = 43)

3.2.5. Contenu du dossier pharmaceutique

Au total, 746 des 787 rétrocessions tracées (95%) ont été saisies dans un DP existant, qui était complété par l'officine pour 670 rétrocessions (90%) (**Figure 16**). Ces dernières concernent 92% (n = 362) de notre file active.

Après avoir créé leur DP à la PUI, 16 patients ont renouvelé leur ordonnance : 15 de ces DP (94%) ont été complétés par l'officine. Les 25 autres patients n'ont été rencontrés qu'une seule fois. L'alimentation ultérieure de leur DP par l'officine est inconnue.

Les patients âgés de 65 à 80 ans sont ceux disposant le plus souvent d'un DP et pour qui il est le plus souvent alimenté (**Tableau 6**). Pour 75% des hommes, un DP est ouvert et il est alimenté dans 96% des cas. Pour 74% des femmes, un DP est ouvert et il est alimenté dans 99% des cas.

Tableau 6. Répartition par tranche d'âge du nombre de patients disposant d'un dossier pharmaceutique et pour qui il est alimenté, avec DP : dossier pharmaceutique.

	Patients jeunes (moins de 65 ans)	Patients âgés (de 65 à 80 ans)	Patients très âgés (plus de 80 ans)
Patients disposant d'un DP (N = 370)	168	172	30
Part des patients inclus dans l'étude (N = 497)	72% (n _{total} = 234)	78% (n _{total} = 220)	70% (n _{total} = 43)
Patients disposant d'un DP alimenté (N = 362)	161	171	30
Part des patients disposant d'un DP (N = 370)	96% (n _{total} = 168)	99% (n _{total} = 172)	100% (n _{total} = 30)

En moyenne, le DP compte 27 ($\pm$ 17) lignes de médicament, avec une médiane de 25, un minimum de 1 et un maximum de 101. Au moment de la dispensation, 7 ($\pm$ 4) médicaments sont effectivement pris par le patient, avec une médiane de 7 et un maximum de 23. Le nombre de lignes de médicaments dans le DP et le nombre de médicaments concomitants tendent à augmenter avec l'âge (**Tableau 7**). Leur répartition par rapport au sexe du patient est homogène, avec 28 ($\pm$ 17) lignes de médicaments différents et 8 ($\pm$ 4) lignes de médicaments concomitants pour les hommes contre 27 ($\pm$ 16) lignes de médicaments différents et 7 ($\pm$ 4) lignes de médicaments concomitants pour les femmes.

Tableau 7. Répartition par tranche d'âge du nombre de lignes de médicaments dans le dossier pharmaceutique et de médicaments concomitants au moment de la rétrocession, avec DP : dossier pharmaceutique.

	Patients jeunes (moins de 65 ans)	Patients âgés (de 65 à 80 ans)	Patients très âgés (plus de 80 ans)
Moyenne du nombre de lignes de médicaments dans le DP (N = 137)	23 ($\pm$ 16)	24 ($\pm$ 16)	34 ($\pm$ 22)
Moyenne du nombre de médicaments concomitants dans le DP (N = 3084)	6 ($\pm$ 4)	7 ($\pm$ 4)	9 ($\pm$ 4)

Un médicament sans ordonnance et/ou produit complémentaire est retrouvé chez 35 patients différents, soit 7% de notre file active et 10% des DP actifs, avec un maximum de 30 lignes. Ils seraient plus fréquents chez la femme, avec 0,4 ($\pm$ 2) ligne, que chez l'homme, 0,1 ($\pm$ 0,5) ligne. Aucun produit complémentaire susceptible d'interagir avec le(s) médicament(s) rétrocédé(s) n'était inscrit sur le DP.

3.2.6. Satisfaction du patient

Seize pourcents des patients (n = 80) n'ont jamais accepté de tracer le(s) médicament(s) rétrocédé(s) sur le DP. La démarche du DP a donc été acceptée par la majorité des patients (84%, n = 417). Certains patients la perçoivent comme un aide-mémoire, une sécurité ou une démarche intéressante. D'autres sont moins réceptifs : ils l'estiment inutile, voire la perçoivent comme une contrainte (**Tableau 8**). Selon notre interlocuteur, elle est parfois accueillie avec beaucoup d'enthousiasme : plusieurs patients sont revenus à la PUI pour remplir le DP, n'ayant pas leur CV avec eux lors de la rétrocession. Après avoir présenté le DP à la famille, des accompagnants sont allés chercher leur proche pour le faire adhérer à cette démarche. Enfin, certains patients souhaitaient rajouter les médicaments injectables qu'ils avaient reçus en hôpital de jour ou encore des dispositifs médicaux qu'ils récupéraient en ville. N'ayant pas la certitude de ces propos, ces demandes ont été déclinées.

Tableau 8. Perception du dossier pharmaceutique par le patient – Recueil de verbatims, avec DP : dossier pharmaceutique.

Perception positive du DP
Le DP, comme un aide-mémoire « C'est une très bonne idée : je ne retiens jamais le nom de mes médicaments. » « On a besoin d'informations à ce niveau-là, on a tendance à oublier. » « C'est un confort, on a tellement de chose à retenir. » « Il n'y a rien à faire, j'oublie toujours le nom de mes médicaments. »
Le DP, comme une sécurité « C'est une précaution en plus. » « On est au courant et on évite de donner n'importe quoi. » « C'est bien, ça permet d'assurer un meilleur suivi. »
Le DP, comme une démarche intéressante « Le principe est bien. » « C'est intéressant. » « Ça va dans le bon sens, c'est gentil de proposer. » « On devrait pouvoir noter plus de choses sur la carte vitale. »
Enthousiasme à l'égard du DP « J'en ai parlé à ma pharmacienne qui m'a créé le dossier et qui a même rajouté votre médicament. » « Rajoutons, soyons fou ! » « Il faut le faire. » « C'est bien, il faut le faire. » « Merci beaucoup Mademoiselle, c'est super. » « C'est vraiment nécessaire de noter le traitement sur la carte vitale. » « C'est très profitable. » « Je suis pour, à fond ! »
Faveur faite au pharmacien « Je le fais parce que ça se voit que ça vous tient à cœur. »
Perception négative du DP
« Je suis médecin, je gère moi-même mes traitements. » « On a déjà noté la dernière fois. » « J'ai peur de vexer mon pharmacien d'officine. » « Je suis médecin, je m'occupe moi-même de ma santé. » « Non merci, je vais toujours à la même pharmacie et mon pharmacien me connaît bien. »
Autres
« Mais vous notez au marqueur dessus ? » « Pouvez-vous mettre à jour ma carte vitale ? » « Pas maintenant, je n'ai pas la tête à ça. »

3.3. Données relatives à l'analyse des interactions

Ces résultats concernent les 362 patients disposant d'un DP complété par l'officine, soit 670 rétrocessions et 955 médicaments rétrocedés (**Figure 18**).

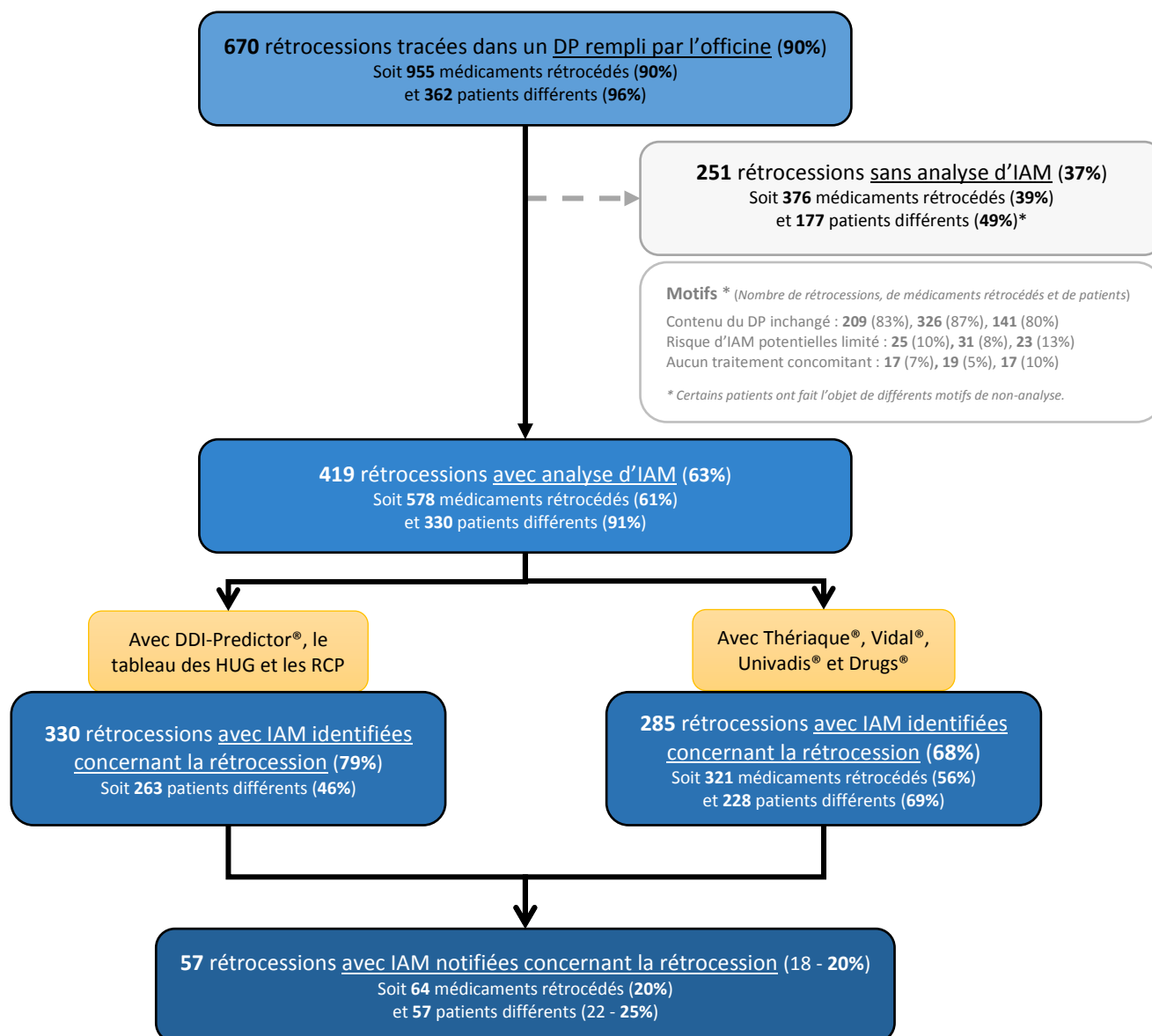


Figure 18. Analyse des interactions médicamenteuses chez les patients disposant de traitements concomitants, avec DP : dossier pharmaceutique, HUG : hôpitaux universitaires de Genève, IAM : interaction médicamenteuse, RCP : résumé des caractéristiques du produit.

3.3.1. Interactions médicamenteuses

3.3.1.1. Sélection des ordonnances à analyser

Pour 209 rétrocessions, les médicaments pris par le patient n'ont pas changé depuis la fois précédente, soit 31% des rétrocessions pour lesquelles le DP a été alimenté par l'officine (**Figure 18**). Cette situation concerne 81% des patients venus plusieurs fois en rétrocession et pour qui les médicaments rétrocedés étaient tracés dans un DP alimenté par l'officine (n = 174).

Pour 25 rétrocessions, le médicament dispensé ne justifie pas d'analyse au regard des RCP et du risque d'IAM potentielles, soit 4% des rétrocessions pour lesquelles le DP a été alimenté par l'officine (**Figure 18**). Il s'agit à 7 reprises de la rétrocession de ciclosporine, administré par voie oculaire, et à 6 reprises de la rétrocession de plerixafor, de thyrotropine alpha et de la double rétrocession lénograstim – paracétamol.

Aucun traitement concomitant n'est prescrit pour 17 rétrocessions, soit 3% des rétrocessions pour lesquelles le DP a été alimenté par l'officine (**Figure 18**).

Une ordonnance correspond à une rétrocession un jour donné pour un patient donné. Ainsi, 419 ordonnances ont été analysées, pour 578 médicaments rétrocedés et 330 patients différents (**Figure 18**), soit 40% des rétrocessions et des médicaments rétrocedés inclus dans notre étude et 66% des patients concernés. Le nombre médian d'analyses d'IAM par patient est de 1 [0 – 4]. Soixante-douze patients ont bénéficié de plusieurs recherches d'IAM, soit 22% des patients pour qui une analyse a été réalisée. Pour 54 patients, le même médicament avait été rétrocedé, soit 16% de ces patients. Ces rétrocessions représentent 28% des ordonnances analysées. Le délai médian entre la rétrocession et l'analyse est de 0 [0 – 12] jour. Deux-cent cinquante-trois analyses (57%) ont été réalisées le jour de la rétrocession.

3.3.1.2. Analyse réalisée à l'aide du Thériaque[®], du Vidal[®], d'Univadis[®] et de Drugs[®]

Au total, 2898 IAM ont été détectées, soit environ 7 ($\pm$ 8) IAM par ordonnance et un nombre médian de 4 [0 – 69] (**Tableau 9**). Elles concernent 352 rétrocessions et 278 patients différents, soit 84% des ordonnances analysées et des patients concernés. Mille-sept-cent cinquante-huit associations déconseillées ont été repérées, soit un nombre médian de 2 [0 – 27] par ordonnance, et 25 associations contre-indiquées, soit 1 toutes les 17 ordonnances. Les niveaux de contraintes, ou degré de sévérité, sont décrits dans la **Partie 1.3.1**.

Le nombre médian d'IAM identifiées par ordonnance est de 2 [0 – 46] avec Thériaque[®], de 2 [0 – 51] avec Vidal[®], de 2 [0 – 69] avec Univadis[®] et de 3 [0 – 34] avec Drugs[®] (**Tableau 9**).

Tableau 9. Interactions médicamenteuses détectées avec Thériaque[®], Vidal[®], Univadis[®] et Drugs[®], avec DP : dossier pharmaceutique, MR : médicament rétrocéder, R : rétrocession ; * R : rapportée au nombre de rétrocessions, équivalent au nombre d'ordonnances (N = 419), ** MR : rapportée au nombre de médicaments rétrocedés (N = 578).

	Thériaque [®]	Vidal [®]	Univadis [®]	Drugs [®]	Total
Interactions médicamenteuses concernant tous les médicaments du DP					
Total	1722	1699	1909	2069	2898
Médiane R * [min – max]	2 [0 – 46]	2 [0 – 51]	2 [0 – 69]	2 [0 – 34]	4 [0 – 69]
Interactions médicamenteuses concernant un médicament rétrocéder					
<i>Toutes sévérités confondues</i>					
Total	289	244	343	633	734
Médiane R * [min – max]	0 [0 – 6]	1 [0 – 6]	0 [0 – 9]	1 [0 – 9]	1 [0 – 9]
Médiane MR ** [min – max]	0 [0 – 5]	1 [0 – 5]	0 [0 – 9]	1 [0 – 9]	1 [0 – 9]
<i>Contre-indications</i>					
Total	4	4	3	3	4
Médiane R * [min – max]	-	-	-	-	-
Médiane MR ** [min – max]	-	-	-	-	-
<i>Associations déconseillées</i>					
Total	13	32	49	522	543
Médiane R * [min – max]	0 [0 – 1]	0 [0 – 3]	0 [0 – 4]	1 [0 – 8]	1 [0 – 8]
Médiane MR ** [min – max]	0 [0 – 1]	0 [0 – 3]	0 [0 – 3]	1 [0 – 8]	1 [0 – 8]
<i>Précautions d'emploi et associations à prendre en compte</i>					
Total	276	212	294	111	187
Médiane R * [min – max]	0 [0 – 6]	0 [0 – 6]	0 [0 – 6]	0 [0 – 4]	0 [0 – 5]
Médiane MR ** [min – max]	0 [0 – 4]	0 [0 – 6]	0 [0 – 6]	0 [0 – 4]	0 [0 – 5]

En prenant en compte uniquement les IAM en lien avec le médicament rétrocéder, 734 ont été détectées, soit un nombre médian par ordonnance et par médicament rétrocéder de 1 [0 – 9] (**Tableau 9**). Seuls Drugs[®] et Vidal[®] ont permis d'identifier un nombre médian d'IAM par ordonnance et par médicament rétrocéder supérieur à zéro. Rapportées au nombre d'IAM totales détectées avec ces outils, elles concernent 285 rétrocessions (81%), soit 228 patients différents (82%) et 321 médicaments rétrocedés (64%) (**Figure 18**). Selon la source utilisée, le nombre médian d'IAM identifiée par ordonnance est de 1 [0 – 9] avec Drugs[®], de 0 [0 – 9] avec Univadis[®] et de 0 [0 – 6] avec Thériaque[®] et Vidal[®] (**Tableau 9**). Drugs[®] a permis d'identifier la majorité des IAM retrouvées avec les 4 moteurs de recherches, suivi par Univadis[®], Thériaque[®] et Vidal[®] (**Figure 19**).

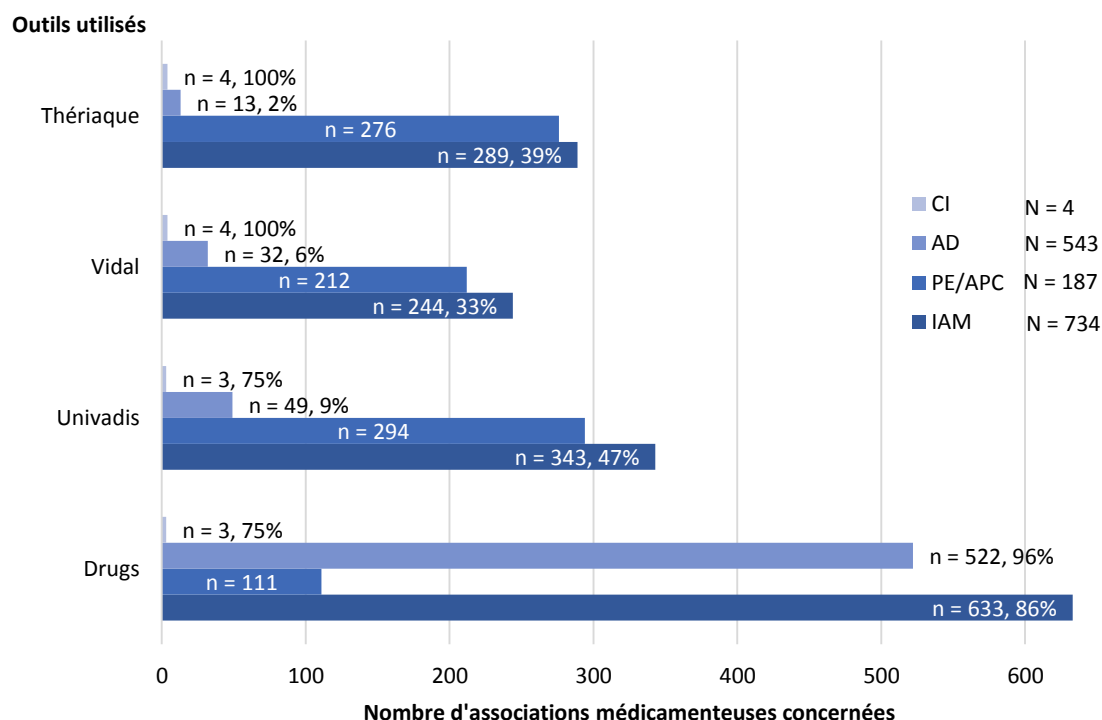


Figure 19. Contribution de Thériaque®, Vidal®, Univadis® et Drugs® à l'analyse des interactions médicamenteuses, rapporté au nombre total d'IAM détectées avec ces outils, avec AD : association déconseillée, APC : A prendre en compte, IAM : interaction médicamenteuse, PE : précaution d'emploi. Pour certains moteurs de recherche, le nombre de PE/APC est supérieur au total, car lors de la synthèse des résultats, les IAM étaient associées à plusieurs degrés de sévérité et le plus élevé primait. De ce fait, aucun pourcentage ne figure pour les PE/APC. Pour la même raison, la somme des IAM n'est pas égale au nombre d'IAM.

Quatre associations contre-indiquées ont été relevées (**Tableau 9**), à savoir atorvastatine – posaconazole, à deux reprises, alfuzosine – posaconazole et deferiprone – deferasirox. Cette dernière expose à un risque d'hyperchélation, qui est recherchée chez la patiente, car elle présente une surcharge en fer réfractaire (105,114,119). Pour les trois autres patients, la contre-indication a motivé une IP. Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4, métabolisant l'atorvastatine et l'alfuzosine. Leur prise concomitante expose à un risque majoré d'effets indésirables (105,114,119,123). Ces quatre contre-indications ont été identifiées par le Thériaque® et le Vidal®. Univadis® n'a pas identifié l'interaction entre l'alfuzosine et le posaconazole. Drugs® n'a pas relevé l'interaction entre la deferiprone et le deferasirox (**Figure 19**).

Cinq-cent quarante-trois AD ont été repérées, soit un nombre médian par ordonnance et par médicament rétrocedé de 1 [0 – 8]. Seul Drugs® a permis d'identifier un nombre médian d'IAM par ordonnance et par médicament rétrocedé supérieur à zéro. (**Tableau 9**). Drugs® a permis d'identifier la majorité des AD retrouvées avec les 4 moteurs de recherches, suivi par Univadis®, Thériaque® et Vidal® (**Figure 19**).

Enfin, 187 précautions d'emploi ou associations à prendre en compte ont été identifiées, soit un nombre médian d'IAM par ordonnance et par médicament rétrocedé inférieur à 1, avec un maximum de 5 (**Tableau 9**). Univadis® a permis d'identifier la majorité des précautions d'emploi et des associations à prendre en compte, suivi par Thériaque®, Vidal® et Drugs® (**Figure 19**).

Cependant, le niveau de contrainte de certaines interactions varie d'un moteur de recherche à l'autre. Par exemple, l'association lénalidomide – atorvastatine est identifiée comme une précaution d'emploi par Thériaque[®], Vidal[®] et Univadis[®], tandis que Drugs[®] le notifie comme une interaction modérée, assimilée au niveau de contrainte AD.

Plus de la moitié des AD mettent en jeu la dexaméthasone (53%, n = 287), pris une fois par semaine dans la plupart des situations. Elles représentent 122 ordonnances et 98 patients différents, soit 43% des rétrocessions et des patients pour qui une IAM concernant la rétrocession a été identifiée. Parmi ces AD, 24% (n = 70) correspondent à l'association dexaméthasone – acétylsalicylate de lysine. Elles concernent 50 patients différents et représentent 13% de l'ensemble des AD (**Figure 20**). Cette association s'avère être une association à prendre en compte dans le thésaurus du GTIAM, la dose d'acétylsalicylate de lysine étant inférieure à 500 mg par prise et par jour, contrairement à Drugs[®], où il s'agit d'une association « *moderate* » assimilée à une AD dans notre étude. Elle est validée et recommandée dans la prise en charge du myélome multiple, l'immunomodulateur (i.e. lénalidomide, pomalidomide) associé étant thrombogène, surtout en début de traitement. Sans tenir compte des AD relatives à la dexaméthasone, 256 AD ont été détectées avec les médicaments rétrocedés, soit une AD pour 61% des ordonnances et 44% des médicaments rétrocedés.

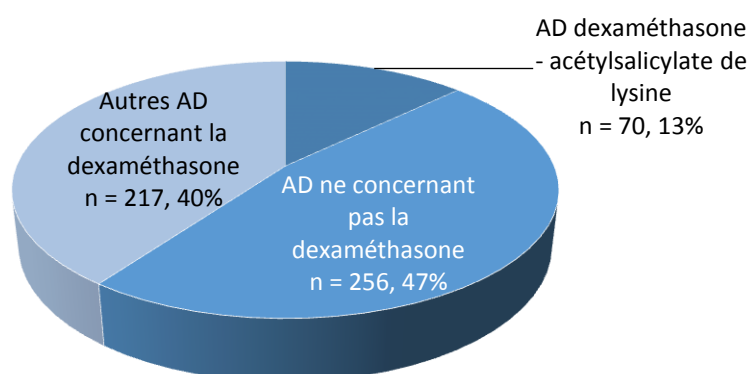


Figure 20. Place de la dexaméthasone dans les associations déconseillées, dont AD : association déconseillée.

Parmi les médicaments rétrocedés, les plus iatrogènes sont la dexaméthasone, le posaconazole et le palbociclib, avec, respectivement, 379, 116 et 44 IAM, dont 301, 85 et 34 AD. Ils représentent 30, 6 et 14% des rétrocessions (**Tableau 10**).

Rapportés au nombre de rétrocessions, les médicaments les plus susceptibles d'induire une IAM sont le posaconazole, le thalidomide et l'idelalisib, avec en moyenne 3 ($\pm$ 2) IAM par rétrocession, dont 2 à 3 AD. L'idelalisib est le médicament le plus susceptible de provoquer une IP, avec en moyenne 2 ($\pm$ 2) IP par rétrocession, suivi par le thalidomide et le posaconazole, avec moins d'une IP par rétrocession (**Tableau 10**).

Tableau 10. Interactions médicamenteuses détectées pour chaque médicament rétrocedé à l'aide des moteurs de recherche, rapportées au nombre de rétrocessions du médicament, avec AD : association déconseillée, CI : contre-indication, IAM : interaction médicamenteuse, IP : intervention pharmaceutique. Une même IAM peut être comptabilisée plusieurs fois.

Médicament	Rétrocessions n (% total)	IAM n (% de rétrocessions par médicament)	AD n (% d'IAM par médicament)	CI	IP
Acide trans-rétinoïque	12 (2)	7 (58)	5 (42)	-	-
Aprépitant	1 (0)	-	-	-	-
Cabozantinib	7 (1)	6 (86)	5 (71)	-	-
Cefotaxime	1 (0)	-	-	-	-
Défériprone	1 (0)	1 (100)	-	1 (100)	-
Dexaméthasone	171 (30)	379 (222)	301 (176)	-	14 (8)
Fidaxomicine	1 (0)	1 (100)	-	-	-
Fludarabine	2 (0)	2 (100)	2 (100)	-	-
Idelalisib	7 (1)	21 (300)	21 (300)	-	17 (243)
Ixazomib	36 (6)	8 (22)	7 (19)	-	6 (17)
Lénalidomide	147 (25)	39 (27)	30 (20)	-	5 (3)
Linézolide	2 (0)	4 (200)	3 (150)	-	1 (50)
Lorlatinib	2 (0)	-	-	-	-
Melphalan	6 (1)	3 (50)	-	-	-
Midostaurine	2 (0)	2 (100)	2 (100)	-	1 (50)
Olaparib	4 (1)	2 (50)	2 (50)	-	-
Osimertinib	6 (1)	2 (33)	2 (33)	-	-
Palbociclib	80 (14)	44 (55)	34 (43)	-	15 (19)
Pomalidomide	34 (6)	19 (56)	18 (53)	-	10 (29)
Posaconazole	34 (6)	116 (341)	85 (250)	3 (9)	22 (65)
Thalidomide	12 (2)	39 (325)	28 (233)	-	8 (67)
Vancomycine	1 (0)	-	-	-	-
Venetoclax	9 (2)	2 (22)	2 (22)	-	-
Total	578	752	547	4	99

3.3.1.3. Analyse réalisée à l'aide du DDI-Predictor[®], du tableau des HUG et des RCP

Au total, 856 IAM concernant le médicament rétrocedé ont été identifiées à l'aide du tableau des HUG, 748 avec le RCP et 59 avec DDI-Predictor[®]. Le nombre médian d'IAM pour ces trois sources est, respectivement, de 2 [0 – 11], 1 [0 – 10] et 0 [0 – 3] par ordonnance (**Tableau 11, Figure 18**).

Tableau 11. Interactions médicamenteuses détectées à l'aide du DDI-Predictor[®], du tableau des HUG et des RCP, avec HUG : hôpitaux universitaires de Genève, MR : médicament rétrocedé, R : rétrocession, RCP : résumé des caractéristiques du produit ; * R : rapportée au nombre de rétrocessions, équivalent au nombre d'ordonnances (N = 419).

	DDI-Predictor [®]	Tableau des HUG	RCP
Total	59	856	748
Médiane R * [min – max]	0 [0 – 3]	2 [0 – 11]	1 [0 – 10]

3.3.1.4. Formulation et transmission des interventions pharmaceutiques

Toute source confondue, 288 patients présentaient au moins une IAM avec le médicament rétrocedé, soit 87% de ceux ayant bénéficié d'une analyse et 58% de notre file active.

Au total, 99 IP regroupées en 57 mails ont été transmises au médecin référent de l'IPC et enregistrées dans le DPI (**Tableau 10**). Elles concernent 57 patients différents (**Figure 18**), soit 17% des patients ayant bénéficié d'une analyse et 11% de notre file active, et représentent 73 IP différentes. Pour 3 patients et 4 IP, le mail a été adressé au praticien référent du service « Hors Les Murs ». L'analyse des IAM prend $14 (\pm 7)$ min, avec une médiane de 14 min et un maximum de 65 min.

Parmi les patients ayant bénéficié de plusieurs recherches IAM pour un même médicament rétrocedé, 14 (26%) ont fait l'objet d'au moins une IP. Au total, 30 IP ont été formulés, soit près d'un tiers d'IP formulées. Aucune IP n'a été transmise plusieurs fois. Pour 4 patients, l'IP a été formulée après la 1^{ère} analyse, lors de la 2^{ème} pour 3 patients et de la 3^{ème} pour 1 patient. La proposition a été refusée pour un patient et le médecin n'a pas commenté l'IP pour 3 patients.

Parmi les 73 IP différentes, le médicament concomitant est un inhibiteur de CYP ou de transporteur dans 26% des cas ($n = 19$), majorant le risque d'effets indésirables, et un substrat dans 34% des cas ($n = 25$), n'impactant pas le médicament rétrocedé. Il limite l'absorption gastro-intestinale dans 2 cas (cf. **Partie 1.3**). Ses effets indésirables s'additionnent à ceux du médicament rétrocedé dans 32% des cas ($n = 23$). D'autres types d'interactions pharmacodynamiques n'impactant pas le médicament rétrocedé sont décrits pour 4 cas. Dans un cas, l'effet du médicament concomitant sur le médicament rétrocedé est double : le diltiazem est un inhibiteur puissant du CYP450 3A4 et faible de la Pgp, métabolisant la dexaméthasone, et il majore le risque de torsades de pointe, ces deux molécules étant hypokaliémiantes. Ainsi, pour 56% des associations à risque ($n = 41$), l'interaction impacte potentiellement la tolérance du médicament rétrocedé, pour 1 cas son efficacité et pour 42% des cas ($n = 31$), l'interaction n'impacte pas le médicament rétrocedé.

Soixante-cinq IP (89%) recommandent une vigilance particulière, 17 (23%), une adaptation du traitement (e.g. posologie, moment de prise) et 4 (5%), un arrêt ou une substitution (**Figure 21**).

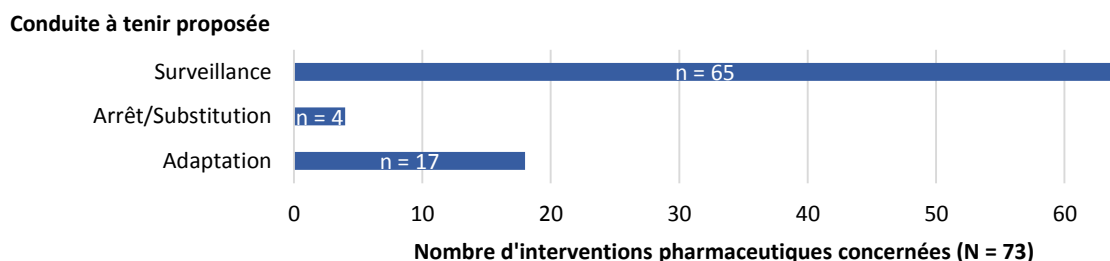


Figure 21. Conduites à tenir proposées au praticien, rapportées au nombre d'interventions pharmaceutiques différentes. Plusieurs conduites à tenir étaient parfois suggérées.

En pratique, les médicaments rétrocedés ayant généré le plus d'IP sont le posaconazole (n = 22, 23%), l'idelalisib (n = 17, 17%) et le palbociclib (n = 15, 15%) (**Tableau 10, Figure 22**). Les principales IP transmises concernent les associations suivantes : palbociclib – atorvastatine (n = 7, 7%), dexaméthasone – cholécalférol (n = 5, 5%) et idelalisib – sulfaméthoxazole (n = 3, 3%).

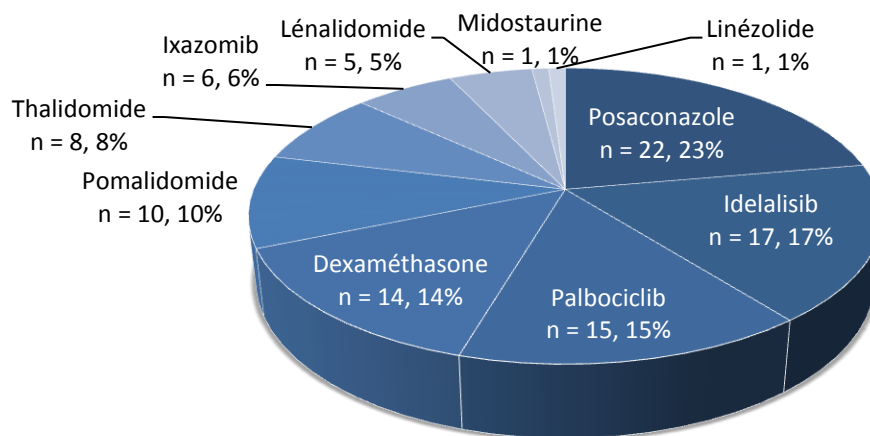


Figure 22. Médicaments rétrocedés à l'origine d'une intervention pharmaceutique, rapportés au nombre d'interventions pharmaceutiques différentes (N = 73).

Les principaux médicaments concomitants interagissant avec les médicaments rétrocedés sont l'atorvastatine (n = 6), l'amiodarone (n = 4) et le diltiazem (n = 4) (**Tableau 12**).

Tableau 12. Médicaments concomitants interagissant avec le médicament rétrocedé.

Alfuzosine	Colchicine	Lansoprazole	Rosuvastatine
Alprazolam	Cotrimoxazole	Levodopa	Ruxolitinib
Amiodarone	Diazépam	Lévofoxacine	Sertraline
Amlodipine	Diltiazem	Métoclopramide	Silodosine
Atenolol	Duloxétine	Nicardipine	Simvastatine
Atorvastatine	Escitalopram	Nifédipine	Spironolactone
Avanafil	Fentanyl	Paracétamol	Sulfaméthoxazole
Bisoprolol	Flécainide	Paroxétine	Tramadol
Bromazépam	Fluoxétine	Prednisolone	Venlafaxine
Cholécalférol	Ibuprofène	Prednisone	Verapamil
Ciclosporine	Ivabradine	Ramipril	Voriconazole
Clonidine	Lactulose	Repaglinide	Zopiclone

Les principales classes thérapeutiques interagissant avec les médicaments rétrocédés et faisant l'objet d'une IP sont des médicaments du système cardiovasculaire (51%, n=50), du système nerveux (21%, n = 21) et des voies digestives et du métabolisme (10%, n = 10) (**Figure 23**).

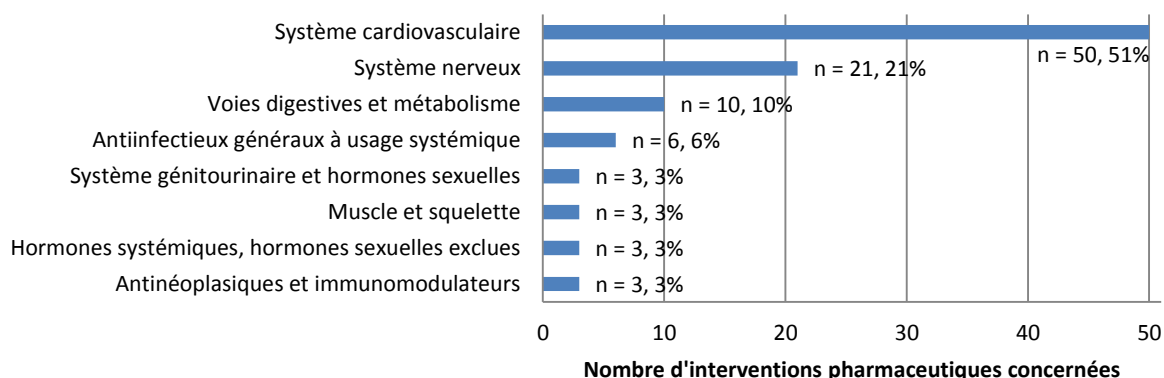


Figure 23. Répartition des interventions pharmaceutiques par classes ATC.

Au regard du nombre d'IAM potentielles identifiées, sans notion de risque, les sources les plus exhaustives sont le tableau des HUG (n = 856), les RCP (n = 748) et Drugs® (n = 633).

Au regard du nombre d'IP formulées, les sources les plus pertinentes sont Drugs® (n = 77), les RCP (n = 60) et le tableau des HUG (n = 46), relatif aux CYP, identifiant respectivement 78, 60 et 46% des IAM à risque ayant fait l'objet d'une IP (**Figure 24**). A ce titre, 55% (n = 40) des différentes IAM transmises au praticien référent impliquent les CYP.

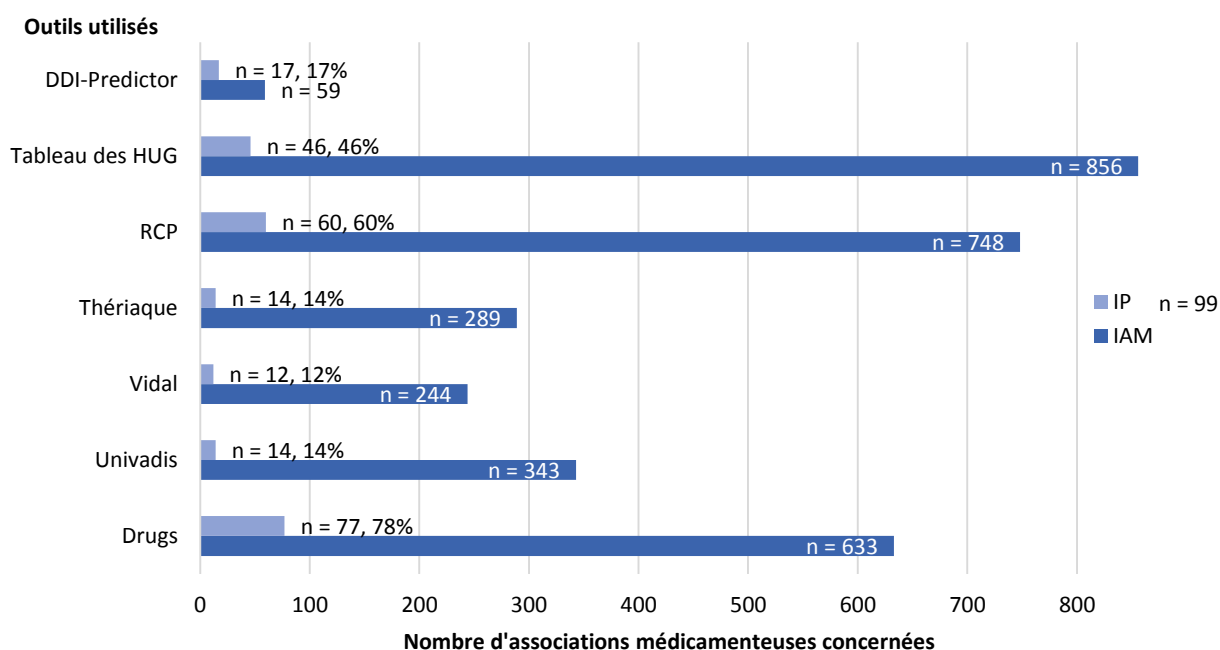


Figure 24. Contribution des 7 sources d'informations à l'identification des IAM et à la formulation des interventions pharmaceutiques, avec HUG : hôpitaux universitaires de Genève, IAM : interactions médicamenteuses, IP : interventions pharmaceutiques.

Drugs[®] est la seule source d'information pour 26 IP (26%), le tableau des HUG pour 5 IP (7%) et le RCP pour 4 IP (5%). En se concentrant sur les 73 IAM ayant généré une IP, Drugs[®] identifie toutes celles relevées avec Thériaque[®], Vidal[®] et Univadis[®], 77% de celles relevées avec les RCP, 69% de celles relevées avec DDI-Predictor[®] et 24% de celles relevées avec le tableau des HUG. Les RCP et le tableau des HUG retrouvent 92% des IAM identifiées par DDI-Predictor[®]. Enfin, 76% des IAM relevées avec le tableau des HUG sont retrouvées dans les RCP.

En se limitant aux moteurs de recherche français, à savoir Thériaque[®], Vidal[®] et Univadis[®], une IP a été transmise pour 3% des ordonnances analysées. Le nombre d'IAM et d'IP tend à augmenter avec le nombre de médicaments concomitants (**Tableau 13**).

Tableau 13. Répartition du nombre d'interactions médicamenteuses et d'interventions pharmaceutiques par nombre de médicaments concomitants, rapporté au nombre de médicaments rétrocedés (N = 578), avec HUG : hôpitaux universitaires de Genève, IAM : interaction médicamenteuse, IP : intervention pharmaceutique, RCP : résumé des caractéristiques du produit. Les IAM relevées sont celles concernant le médicament rétrocedé.

	Moins de 5 médicaments	De 5 à 10 médicaments	Plus de 10 médicaments
Nombre d'IAM identifiées par Thériaque [®] , Vidal [®] , Univadis [®] et Drugs [®]	0,6 (± 0,9)	1,7 (± 1,6)	3,2 (± 2,2)
Nombre d'IAM avec DDI-Predictor [®]	0,01 (± 0,1)	0,2 (± 0,5)	0,4 (± 0,7)
Nombre d'IAM avec le tableau des HUG	0,8 (± 1,0)	2,1 (± 1,8)	3,8 (± 2,4)
Nombre d'IAM avec les RCP	1,3 (± 1,5)	4,0 (± 3,3)	7,3 (± 4,9)
Nombre d'IP	0,1 (± 0,2)	0,2 (± 0,7)	0,5 (± 1,1)
Part des rétrocessions	27% (n _{total} = 114)	51% (n _{total} = 212)	22% (n _{total} = 93)

L'IP est transmise au médecin référent de l'IPC en moyenne 6 (± 8) jours après la rétrocession, avec une médiane de 3 et un maximum de 30 jours. Elle est insérée dans le DPI sous forme d'avis pharmaceutique 38 (± 38) jours après la rétrocession, avec une médiane de 23 et un maximum de 113 jours. Au total, 16 mails (28%), soit 24 IP (24%), ont reçu une réponse favorable et 4 mails (7%), soit 5 IP (4%), ont été refusées, souvent en raison d'un contexte médical inconnu du pharmacien (e.g. médicament arrêté, association tolérée depuis plusieurs années). Pour 37 mails (65%), soit 70 IP (71%), le médecin référent de l'IPC n'a pas répondu au mail.

3.3.2. Interactions médicament-produits complémentaires

Lors de la rétrocession, 18 patients différents ont sollicité l'interne en pharmacie au sujet de leur consommation en produits complémentaires. Ils représentent 4% des patients inclus, 3% des médicaments rétrocédés (n = 40) et 2% des rétrocessions. Ils consomment en moyenne 4 ($\pm$ 5) produits complémentaires, avec une médiane de 3 et un maximum de 20. Aucun de ces produits complémentaires n'apparaît dans le DP. Les médicaments homéopathiques n'ont pas été recensés.

Les patients ayant abordé cette thématique lors de la rétrocession sont principalement des patientes jeunes (**Tableau 14**).

Tableau 14. Répartition par tranche d'âge et par sexe du nombre de patients prenant des produits complémentaires.

	Patients jeunes (moins de 65 ans)	Patients âgés (de 65 à 80 ans)	Patients très âgés (plus de 80 ans)	Total
Hommes	2	-	2	4 (22%)
Femmes	10	4	-	14 (78%)
Nombre total de patients prenant des produits complémentaires	12 (67%)	4 (22%)	2 (11%)	18 (100%)

Au total, 56 produits complémentaires différents ont été étudiés, avec essentiellement le curcuma (n = 10, 13%), l'ail (n = 4, 5%) et le gingembre (n = 4, 5%) (**Tableau 15**). Ces produits sont également sources d'interactions. Ils sont principalement pris avec le palbociclib (n = 9, 50%) et, à égalité, avec l'olaparib, le lénalidomide et l'osimertinib (n = 4, 11%). Trois-quarts des produits complémentaires étudiés (n = 42) sont des plantes, des épices ou des aliments.

Tableau 15. Produits complémentaires consommés par les patients ayant sollicité notre avis.

Acide silicique	Citron vert	Levure de riz rouge	Shi ta ker
Ail	Clou de girofle	Maca Yam Gélule	Sorbier de Cédrat
Armoisine	Curcuma	Magnésium	Spiruline
Artichaut	Desmodium	Menthe poivrée	Thé vert
Aubépine	Ergyphillus	Menthe verte	Thym
Badiane	Eucalyptus	Noix de muscade	Ultra-levure
Baies de Goji	Gingembre	Ortie	Valériane
Bambou	Graines germées	Pamplemousse	Vitamine B6
Boldo	Graviola	Poivre	Vitamine C liposomale
Calcium	Huile essentielle de	Prêle	haute dose
Cannelle	Ledon du Groenland	Ravintsara	Vitamine D
Chardon marie	Kinkeliba	Resveratrol	Vitamine E
Chrysantelum	Lapacho	Romarin	
Citron	Lavande	Rooibos	
Citron jaune	Levure de bière	Selenium	

Parmi les 84 associations médicament rétrocédé – produit complémentaire, le produit complémentaire expose à un risque d'interaction dans 51% des cas (n = 43). Pour 14 associations (17%), aucun risque d'interactions n'est retrouvé. Dans 32% des cas (n = 27), aucune donnée n'est disponible : l'absence d'innocuité n'est pas garantie. Dans deux tiers des cas, il s'agit de plantes, d'épices ou d'aliments. Ainsi, 34

interactions différentes (79%) ont été identifiées avec le médicament rétrocedé. Le produit complémentaire est un inhibiteur de CYP ou de transporteurs dans 74% des cas (n = 25), un inducteur dans 24% des cas (n = 8) et un substrat dans 3% des cas (n = 1). Il ralentit le transit intestinal ou majore le risque hémorragique dans un seul cas (3%). Pour deux produits complémentaires, l'interaction est double.

Au total, 36 interactions regroupées en 13 mails ont été signalées aux praticiens et à 13 patients différents, soit 3 IP tous les 4 patients nous sollicitant pour des produits complémentaires. Ces IP concernent 72% des patients ayant ouvert le dialogue à ce sujet. Les associations à risque les plus rencontrées sont curcuma – palbociclib (n = 10 ; 28%), gingembre – palbociclib (n = 4, 11%), et ail – palbociclib (n = 3 ; 8%). Le curcuma et le gingembre étant des inhibiteurs du CYP 3A4, ils exposent à une augmentation de la concentration plasmatique de l'anticancéreux, majorant le risque d'effets indésirables, pouvant conduire à une réduction de la posologie, et donc à une perte de chance pour le patient. L'ail est un inducteur enzymatique, susceptible d'augmenter l'élimination de l'anticancéreux et donc de diminuer son efficacité.

Lors de la recherche d'interactions, la base de données Hedrine® a été plus contributive que celle d'About Herbs®. Elle a été utile dans 52% des associations analysées (n = 44) (**Figure 25a**) et pour 39% des produits complémentaires (n = 22) (**Figure 25b**).

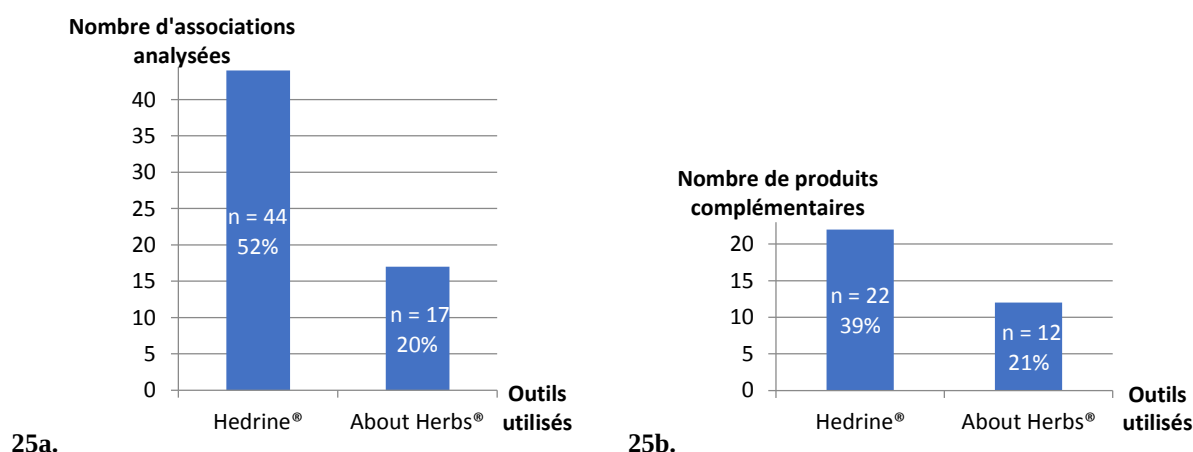


Figure 25. Contribution des deux bases de données à la recherche d'interactions médicament rétrocedé – produit complémentaire, rapportée au nombre d'associations analysées, doublon compris (a) et au nombre de produits complémentaires différents étudiés (b).

Dès lors qu'une interaction est identifiée, il est recommandé au praticien et au patient de suspendre la prise du produit complémentaire durant le traitement pour optimiser son efficacité et/ou sa tolérance et ainsi éviter toute perte de chance pour le patient. Ce conseil a été bien accueilli par les patients, conscients de l'enjeu de leur traitement.

3.4. Temps dédié à la démarche

Au total, notre étude a pris 5 jours 4 heures et 2 minutes pour 1069 rétrocessions, soit $8 (\pm 9)$ min par patient, répartis en 104 jours différents. L'étape la plus chronophage est la recherche d'interactions (**Figure 26**). En moyenne, $10 (\pm 5)$ rétrocessions sont réalisées par jour. Ainsi, cette activité prend en moyenne 1h20 par jour, soit 1/6 d'équivalent temps plein pharmacien.



Figure 26. Répartition du temps dédié à chaque étape de la démarche.

3.5. Focus sur les initiations de traitement

Parmi les 1069 rétrocessions incluses, 191 (18%) sont des instaurations de traitement, soit 188 patients différents (38%). Quarante initiations de traitements (8%) ont été faites *via* une tierce personne. Parmi les 191 initiations de traitement, le DP a été incrémenté 145 fois (76%).

Les instaurations de traitement représentent entre 10 et 40% des ordonnances analysées chaque mois (**Figure 27**). En moyenne, $2 (\pm 2)$ initiations de traitement sont rétrocedées par jour et aucune initiation n'a été réalisée pour 24% des jours inclus dans l'étude ($n = 25$, $N = 104$).

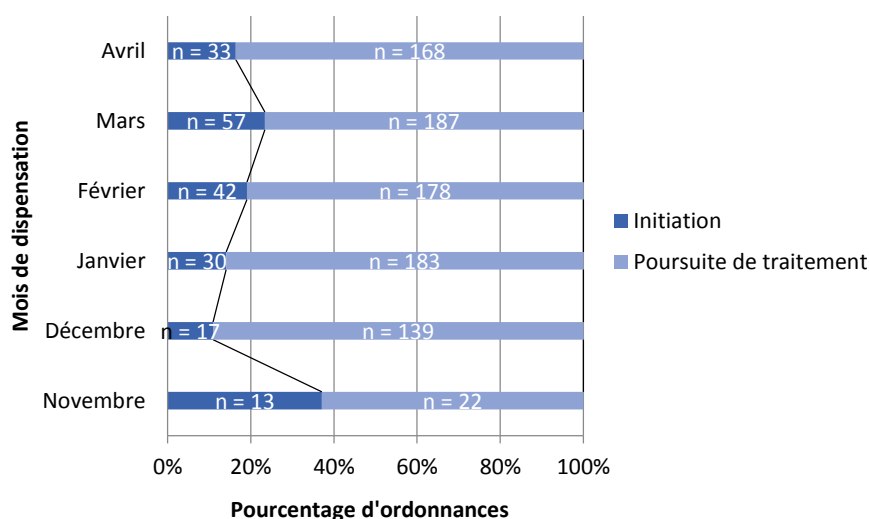


Figure 27. Place des initiations de traitement dans les ordonnances analysées, réparties par mois d'inclusion.

Parmi les 419 ordonnances analysées, 93 (22%) sont des instaurations de traitement (**Figure 28**). Pour deux patients, deux traitements différents ont été instaurés successivement au cours de notre période d'étude, à savoir dexaméthasone puis ixazomib et dexaméthasone puis lénalidomide.

Parmi ces ordonnances, 682 IAM (24%) ont été détectées, soit un nombre médian de 5 [0 – 42] IAM par ordonnance (**Figure 28**). Elles concernent 80 rétrocessions (86%), soit 113 médicaments rétrocedés (90%) et 78 patients différents (86%).

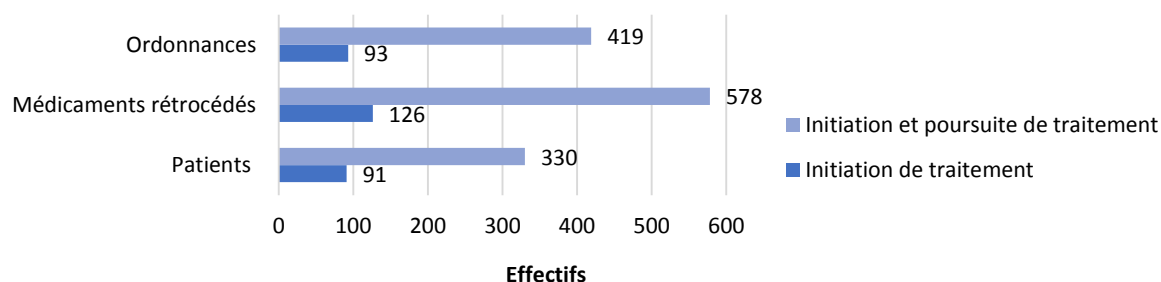


Figure 28. Nombre d'ordonnances, de médicaments rétrocedés et de patients concernés par l'analyse des interactions lors d'une initiation de traitement et lors de l'initiation et de la poursuite de traitement.

Rapportés au nombre d'ordonnances analysées, les résultats observés lors d'initiation de traitement sont similaires à ceux retrouvés dans cette étude, initiations et poursuites confondues. Plus d'IP ont été signalées en cas d'initiation de traitements (**Figure 29**).

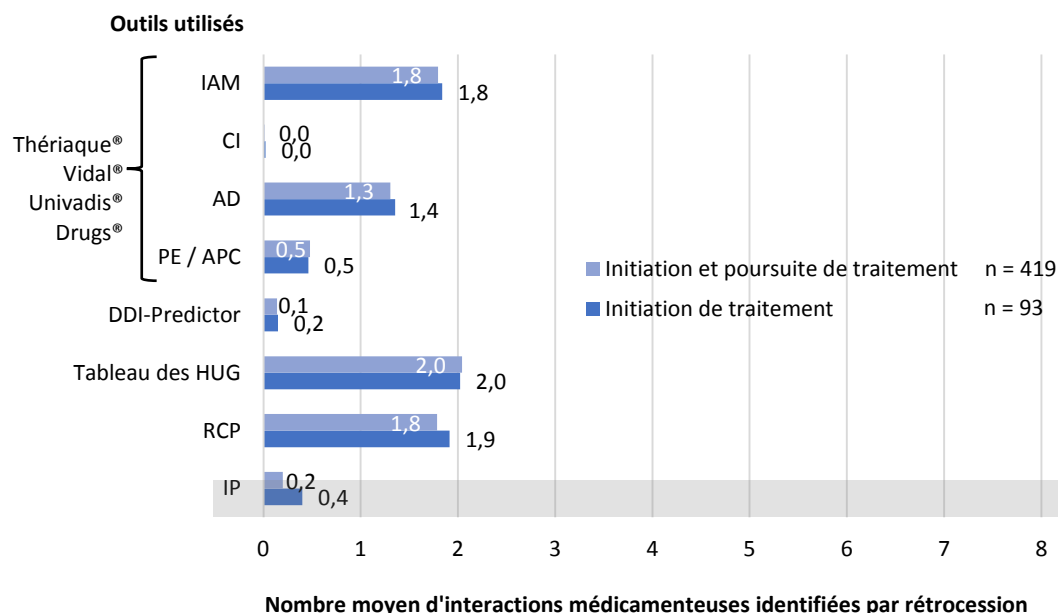


Figure 29. Nombre moyen d'interactions médicamenteuses identifiées par ordonnance et d'interventions pharmaceutiques formulées lors des instaurations de traitement comparées à celles obtenues dans notre étude, avec AD : association déconseillée, APC : à prendre en compte, CI : contre-indication, IAM : interaction médicamenteuse, IP : intervention pharmaceutique, HUG : hôpitaux universitaires de Genève, PE : précaution d'emploi, RCP : résumé des caractéristiques du produit.

4. Discussion

Consultable *via* la carte vitale, le DP est une source d'information facile d'accès qui a fait ses preuves en rétrocession (6). Il renforce le lien ville-hôpital en avisant les pharmaciens de ville et hospitaliers des traitements pris par le patient. Etant la source la plus exhaustive pour les patients ambulatoires, le DP est un support fiable pour la recherche d'IAM et contribue ainsi à sécuriser la dispensation (8). Une étude similaire a été réalisée au centre hospitalier (CH) de Vienne en 2016 (6).

4.1. A propos de la méthodologie

4.1.1. A propos du dossier pharmaceutique

Notre critère principal est d'estimer la contribution du DP dans l'analyse des IAM, c'est-à-dire évaluer le nombre de fois où le pharmacien prévient le prescripteur d'un risque non négligeable pour le patient. La méthodologie suivie pour évaluer la pertinence du DP est similaire à celle de France *et al.* (6).

Dix-huit pourcents des patients ont délégué la récupération des médicaments à leur accompagnant, sans pour autant leur remettre leur CV. Dans ce cas, nous avons décidé de présenter le DP à l'accompagnant, qui transmettait ensuite l'information et la brochure au patient. Cette méthode a permis de toucher un plus grand nombre de patients, d'autant que 68% de la population générale estime que le DP présente un intérêt pour la santé de leurs proches (188). Certains patients sont revenus le jour-même ou quelques jours plus tard à la PUI uniquement pour mettre à jour leur DP, convaincus de cette démarche. Plus d'un quart des patients y ont adhéré dès la rétrocession suivante. Enfin, 10% des patients connaissaient la démarche suite à la venue d'une tierce personne. Mais nous n'avons pas vérifié d'où ils tenaient cette information. Aucun patient n'a mandaté un proche, le consentement écrit s'apparentant à une lourdeur administrative supplémentaire.

Les prestataires de service auraient pu être assimilés à une tierce personne. Nous avons décidé de les exclure systématiquement de l'étude, car les prestataires n'auraient pas été amenés à transmettre l'information au patient, contrairement à l'entourage. Les résultats obtenus après le passage d'une tierce personne nous confortent dans ce choix.

L'accord ou le refus du patient d'alimenter de son DP n'a pas été tracé, contrairement à France *et al.* qui assuraient ce suivi par des gommettes de couleurs collées sur le dossier nominatif de rétrocession (6). Dans notre établissement, ce dernier n'existe pas : les dossiers patients sont informatisés et les copies papiers des ordonnances conservées pour le remboursement sont classées par ordre chronologique de dispensation, et non par patient. La question sur le DP revient donc systématiquement, agaçant parfois certains patients l'ayant déjà refusé.

L'adhésion des patients à la démarche pourrait être suivie dans le DPI ou une liste pourrait récapituler les patients ayant refusé la démarche, peu de refus ayant été comptabilisés en 5 mois. Mais ces solutions alourdiraient le processus au quotidien et la formalisation d'une liste est contraire au règlement européen sur la protection des données.

Contrairement à l'officine, les refus des patients ne sont pas mentionnés sur leur CV, cette dernière n'étant pas nécessaire à la rétrocession. Demander et consulter la CV à chaque rétrocession pourraient être une solution acceptable. Nous serions ainsi informés des refus successifs du patient. Sa création et/ou son alimentation seraient toujours soumises à autorisation du patient.

4.1.2. A propos de la recherche d'interactions

A l'instar de France *et al.* (6), l'analyse des interactions est faite à distance de la rétrocession. Comme souligné précédemment, les patients viennent en rétrocession juste avant de quitter l'hôpital et sont souvent pressés. Bien que l'analyse soit relativement rapide, prenant moins de 15 min, cette attente vient se cumuler à celle propre à la rétrocession, plusieurs patients pouvant se présenter simultanément, et aux autres attentes de la journée. En cas d'IAM potentiellement significative, la conduite à tenir doit être décidée avec le médecin référent. Or les prescripteurs ne sont pas toujours disponibles. L'analyse des IAM vient aussi s'ajouter aux autres tâches de l'interne en pharmacie et n'est pas toujours réalisable lors de la venue du patient (cf. **Partie 2.4.3**).

L'analyse pharmaceutique est limitée aux médicaments chroniques et susceptibles d'être pris en même temps que le médicament rétrocédé pour gagner en pertinence, contrairement à France *et al.* (6). Ces derniers ont pris en compte l'ensemble des traitements figurant dans le DP. Les traitements sont sélectionnés sans en référer au patient, induisant un biais. Mais demander au patient les traitements en cours prendrait du temps et s'apparenterait à un début de conciliation médicamenteuse. Le contenu du DP se rapproche de la méthode employée par van Leeuwen *et al.* (189), qui s'est appuyée sur les médicaments dispensés au cours des 6 derniers mois en pharmacie d'officine.

Dans la même optique, aucune analyse n'a été réalisée pour les médicaments sans risque majeur d'IAM, comme par exemple la forme oculaire de la ciclosporine et le paracétamol. Le cas échéant, des conseils généraux étaient donnés au patient.

Enfin, plusieurs analyses ont été réalisées pour 22% des patients, car le contenu du DP avait changé. Dans ce cas, certaines IAM étaient comptabilisées une deuxième fois, induisant un biais. Mais aucune IP n'a été transmise plusieurs fois. L'impact de ce biais peut donc être considéré comme négligeable.

D'après Bossaer et Thomas (11), l'utilisation de plusieurs sources améliore la précision de la détection et/ou la qualité du management de l'IAM. Le choix repose sur la pratique clinique et l'accès à la base de données, en favorisant celles renseignant les références utilisées. Ainsi, toutes les sources non accessibles dans notre établissement ont été écartées, dont Micromedex[®], bien qu'elle soit *a priori* la plus pertinente

(124) et largement comparée dans ce type d'études (11,124,189), Lexi-Interact[®], Stockley's Interactions Checker[®] ou encore les programmes d'interactions du Compendium et d'Epocrates[®] (cf. **Partie 1.3.2.1**). Le Cancer Drug Interactions Checker[®] n'a pas été retenu, bien que consacré aux anticancéreux, car la plupart des médicaments rétrocedés n'étaient pas référencés (133).

Nous avons privilégié l'utilisation des bases de données agréées par la HAS, car elles reposent sur le thésaurus du GTIAM, qui est la référence en France (cf. **Partie 1.3.2.1**) (190). Les résultats obtenus avec ces bases sont similaires (113). Thériaque[®] et Vidal[®] sont les seuls disponibles dans notre établissement. Ils sont aussi le reflet des habitudes des pharmaciens hospitaliers français pour l'analyse des IAM (10,16,117). Dans Thériaque[®], la présentation des résultats est moins ergonomique, avec plusieurs liens à suivre pour consulter les résultats et des explications génériques peu compréhensibles, comme « action du 1er terme sur le 2e terme » (122). Bien que non agréé par la HAS, le moteur de recherche du site Univadis[®] a été sélectionné, car il est gratuit pour les professionnels de santé, y compris sur smartphone.

Le thésaurus de l'ANSM n'a pas été directement consulté, le format PDF freinant la recherche d'informations. Pour les mêmes raisons, le guide Prescrire[®] et les ouvrages papiers n'ont pas été retenus pour l'analyse des IAM. A l'image de France *et al.* (6), la recherche des IAM s'est aussi appuyée sur les RCP, qui regroupent les mentions légales et opposables du médicament.

Les nouvelles molécules sont souvent commercialisées outre-Atlantique avant de l'être en France (191) et l'information disponible varie souvent d'un pays à l'autre (192). C'est pourquoi Drugs[®] a été retenu. Cette base de donnée est largement utilisée et très sensible (11,124,189,193). Comme observé par Wong *et al.* (138), de nombreux médicaments étaient cependant absents. Les résultats de Drugs[®] doivent donc être complétés par d'autres sources, avec au moins un moteur de recherche français. Ses niveaux de contraintes ont été adaptés, car ils étaient différents de ceux utilisés en France. Comme Ramos *et al.* (124), les associations contre-indiquées étaient identifiées au cas par cas. Cependant, les IAM « *major* » et « *moderate* » ont été assimilées dans notre étude aux AD par principe de précaution, et non aux précautions d'emploi (124). Cette décision augmente la sensibilité de notre recherche et limite la pertinence clinique de nos interventions (11).

Les anticancéreux oraux, et en particulier les inhibiteurs des tyrosines kinases, tels que le cabozantinib, l'idelalisib et l'osimertinib, sont fortement métabolisés par les CYP. C'est pourquoi une analyse plus fine du risque d'IAM métaboliques a été réalisée à partir du site DDI-Predictor[®] (194) et du tableau des HUG. Le premier caractérise quantitativement l'IAM tandis que l'utilisation du second, éprouvée depuis plusieurs années, est pratique au quotidien. Nous avons privilégié des outils francophones aux tables américaines de Flockhart.

Enfin, l'information proposée dans les tableaux partagés gagnerait à être consolidée en étant vérifiée par un autre pharmacien.

Contrairement aux recommandations de Charpiat *et al.* (139), nos IP ne précisent ni les délais de survenue, ni le niveau de preuve, par manque de données et de connaissances (10).

Pour France *et al.* (6), les IP sont formulées selon le niveau de contrainte de l'IAM. Dans notre étude, cette méthode n'est pas applicable pour le RCP, le tableau des HUG et DDI-Predictor[®]. Les IP sont alors transmises selon plusieurs facteurs, en appliquant le principe de précaution. Un échange constructif entre l'interne en pharmacie et un pharmacien a été nécessaire en cas de doute. Le nombre d'IP transmises est acceptable (152–154), avec 1 IP transmise tous les 3 patients analysés. Bien que moins abouti, notre démarche ressemble à celle de van Leeuwen *et al.* (189), qui limitent les IP aux IAM potentiellement significatives en évaluant leur pertinence avec une équipe de pharmacologues cliniciens.

Les IP sont adressées par mail pour gagner du temps et tracer notre intervention, d'autant que l'IAM concerne souvent un médicament prescrit par le médecin traitant. Comme France *et al.* (6), nous envisageons à présent d'envoyer ces IP aux médecins traitants par messageries sécurisées. Ce changement relève d'une décision institutionnelle, validée par le corps médical de l'IPC. Quant à Chappuy *et al.* (5), ils ont choisi de transmettre les IP en téléphonant au médecin de l'établissement ou au médecin traitant. En effet, les mails peuvent ne pas être lus, être mal compris et ne permettent pas d'échange constructif. Dans notre étude, les médecins ont été contactés par téléphone uniquement en cas d'associations contre-indiquées.

Comme plus de 80% des CLCC (16), nous avons recherché les interactions médicament rétrocéde-produit complémentaire potentielles. Ce risque a été évalué partiellement, car peu de patients abordent ce sujet spontanément. Or plus de la moitié des associations étudiées sont à risque : la question est donc à intégrer à l'entretien d'initiation de traitement, au même titre que les médecins. Les outils choisis, à savoir Hedrine[®] et About Herbs[®], garantissent une certaine fiabilité des résultats apportés et une efficacité dans la démarche (161,170). Ce sont les bases qui permettent de détecter le plus d'interactions, parmi celles actuellement disponibles, selon Koessler *et al.* (195). Les recherches bibliographiques via PubMed sont chronophages et Herbs at Glance[®] s'est révélé être peu contributif, au regard du nombre de produits complémentaires référencés. Ces deux sources n'ont donc pas été utilisées en routine.

4.2. A propos des résultats

4.2.1. A propos de la population étudiée et des dispensations réalisées

Contrairement à France *et al.* (6), tous les patients éligibles n'ont pas pu être inclus par manque de temps. En effet, notre file active est plus de trois fois supérieure à celle du CH de Vienne. Malgré ces exclusions, *in fine*, notre étude a inclus presque trois fois plus de patients.

Les patients exclus par manque de temps représentent 27% des rétrocessions. Cette part diminue avec le temps et passe sous la barre des 20% à partir de février 2018, preuve d'une intégration de cette nouvelle activité à la routine quotidienne.

Plus de la moitié des patients se sont présentés au moins deux fois en rétrocession. Réserver l'analyse des IAM aux instaurations de traitement permettrait de gagner un temps précieux, passant de 10 à 2 analyses d'interactions en moyenne par jour. Ce temps gagné pourrait être redistribué à d'autres activités de pharmacie clinique à plus forte valeur ajoutée.

La moyenne d'âge de notre file active est de 63 ans. Elle est inférieure à la moyenne d'âge au diagnostic de cancer en France (12), qui est de 68 ans, et supérieure à celle des patients inclus en rétrocession par France *et al.* (6), qui est de 56 ans.

Dans notre étude, plus de femmes ont été incluses, contrairement à celle de France *et al.* et aux données nationales (6,12), avec un sex-ratio, respectivement, de 0,74, 1,54 et 1,15. Cette différence peut s'expliquer par une large dispensation de palbociclib, une thérapie ciblée indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique. Il est dispensé en ville depuis fin mars 2018. Ainsi, notre sex-ratio est passé de 0,70 pendant les 4 premiers mois de l'étude à 1,09 en avril. Il se rapproche à présent des données nationales (12).

Les médicaments rétrocédés sont moins variés qu'au CH de Vienne, avec 38 molécules contre 69. L'IPC étant un CLCC, 64% sont des anticancéreux. Le lénalidomide et la dexaméthasone sont les plus rétrocédés : ils sont souvent associés dans la prise en charge au long cours du myélome multiple. De ce fait, plus de la moitié des patients inclus dans notre étude ont été rencontrés à plusieurs reprises, et ce, jusqu'à 8 fois.

4.2.2. A propos du dossier pharmaceutique

Seulement 7% de nos patients disent connaître le DP lors de la 1^{ère} rencontre. Une explication succincte est parfois nécessaire pour que le patient se remémore la démarche. Nos résultats sont inférieurs à ceux observés dans les études d'Hébert *et al.*, ViaVoice et Alegre (22,66,188). Cette méconnaissance pourrait être liée à l'âge : les patients connaissant le DP dans notre étude sont principalement des patients jeunes, contrairement à l'étude ViaVoice (188). Cette dernière souligne aussi que les femmes connaissent mieux le DP, comme dans notre étude (188). Alegre a également

mis en évidence que 20% des professionnels de santé ne connaissent pas le DP, ce qui contribue à sa méconnaissance dans la population générale (66).

Si le DP est connu, il est ouvert dans 88% de cas, ce qui est supérieur aux 54,8% obtenus dans l'étude PAPHOTO (patient-pharmacien d'officine et thérapie en oncologie) (22). Comme le montre cette dernière, les patients cancéreux suivent plus souvent un double circuit de dispensation et disposent aussi plus souvent d'un DP (22). En effet, 85% de la population générale estime que le DP présente un intérêt pour sa santé et 74%, qu'il permet de lutter efficacement contre les IAM (188).

Neuf pourcents des patients connaissant le DP ne l'avaient pas créé, car on ne le leur avait pas proposé. Ce résultat est inférieur à ceux de Hébert *et al.*, à savoir 23,8% pour le patient cancéreux et 29,7% pour la population générale (22), et à celui de l'étude ViaVoice, avec 73% de la population générale connaissant le DP sans en avoir un d'ouvert (188).

Dans notre étude, plus de 90% des patients ayant déjà un DP ouvert ne connaissent pas la démarche, contre seulement 58% lors de l'étude ViaVoice (188). Ces résultats alarmants sont à nuancer, sachant que 20% des patients venus à plusieurs reprises ont affirmé ne pas connaître la démarche malgré une présentation préalable. Cette constatation augmente avec l'âge et pourrait s'expliquer par la grande quantité d'informations transmises à l'hôpital, voire par des troubles cognitifs. Les patients rencontrés sont souvent préoccupés. Certains ont d'ailleurs refusé d'ouvrir un DP, car ils « n'avaient pas la tête à ça ».

Le DP existe dans 95% des cas lorsque la CV est consultée, ce qui est supérieur aux 80% annoncés par l'Ordre national des pharmaciens (86) et aux résultats de plusieurs études, allant de 63,5 à 85% (79,196–198). Ces chiffres sont similaires à ceux de Dony (8), retrouvant un DP alimenté pour 97,5% de ses patients. Aucune distinction de sexe n'a été relevée. *A contrario*, les données recueillies par ViaVoice et Machet *et al.* font état d'un DP plus souvent ouvert chez les femmes (188,196). Dans notre étude, la tranche d'âge 65 à 80 ans est celle qui a le plus de DP ouverts. Dans l'étude ViaVoice, il s'agit de la tranche 50 à 64 ans (188). Cette différence pourrait s'expliquer par le type de pathologie traitée, les patients cancéreux se sentant davantage impliqués dans leur prise en charge.

Outre la venue d'une tierce personne discutée dans la **Partie 2.4.1.1**, l'un des freins à la non-utilisation du DP est la non-présentation de la CV. Cette dimension matérielle décrite par Trinh-Duc *et al.* et France *et al.* conditionne l'utilisation du DP (6,24). Dans notre étude, 11% des patients n'ont pas présenté au moins une fois leur CV, ce qui est inférieur aux 20 et 21% constatés par Nucci *et al.* et Trinh-Duc *et al.* (24,197) et supérieur aux 7% de Breteau *et al.* (198).

De même, le DP est aussi indisponible si la CV est endommagée, d'autant que les démarches pour en obtenir une nouvelle peuvent être longues. Certains patients ont attendu son renouvellement pendant toute notre étude. Avec le déploiement imminent du DMP, il serait intéressant d'envisager une

solution alternative pour consulter et alimenter le DP, directement *via* le DMP par exemple. Comme le souligne France *et al.* (6), il serait aussi intéressant de pouvoir alimenter le DP *a posteriori*.

La possibilité de renseigner des médicaments absents de la base de données et de débloquent les DP avant les 36 mois de carence va permettre d'alimenter 2% de DP en plus. Pour une patiente, la création a été débloquée, les 3 refus datant de plus de 36 mois. Les problèmes de connexion au logiciel d'accès FAST[®] restent rares, avec seulement 0,3% des rétrocessions incluses touchées. Ils occasionnent une perte de données. D'autres auteurs les ont déjà évoqués (6,24). Comme pour le CH de Vienne (6), le consentement a été limité par la barrière de la langue pour une patiente.

Comme dans l'étude IPADAM (77), 9% de notre file active a refusé au moins une fois l'utilisation du DP. Ce taux varie de 6 à 15,6%, selon les études et l'Ordre national des pharmaciens (6,22,199).

Les patients très âgés et les hommes refusent plus souvent l'utilisation du DP, observation également faite par l'Ordre national des pharmaciens et ViaVoice (86,188). La plupart des réfractaires ne perçoivent pas l'intérêt de cette démarche, évoquant notamment leur statut de professionnel de santé. En effet, plus de 90% des médecins n'auraient pas de médecin traitant (66). Il serait intéressant de rechercher un lien entre refus et catégories socio-professionnelles.

Le refus peut aussi être lié au médicament rétrocedé. Ainsi, parmi les 3 médicaments les moins souvent tracés, deux sont des antiinfectieux, dont la durée de traitement est limitée dans le temps, et le troisième est une ATU, statut particulier interrogeant beaucoup le patient et le laissant perplexe, ce qui ne favorise pas l'adhésion à une nouvelle démarche.

A partir du moment où le patient a déjà un DP créé, les refus d'alimentation sont moins nombreux. Ils sont souvent dus au manque de temps et à la fatigue des patients. La peur d'être stigmatisé n'a été évoquée qu'une seule fois, contrairement à d'autres pathologies comme le SIDA. Près d'un tiers des patients a changé d'avis au cours de l'étude et a adhéré à la démarche. Il est donc essentiel de laisser au patient le temps de réfléchir, sans imposer son point de vue et en répondant à ses questions.

A partir du moment où le DP existe, il est déjà alimenté pour 98% des patients, autant chez les hommes que chez les femmes. Conformément à la littérature (33,189), la majorité de nos patients sont polymédiqués, avec 7 médicaments concomitants en moyenne. Ce chiffre augmente avec l'âge, à l'image de ce qui est décrit par la HAS (186). Les DP de notre file active comptaient en moyenne plus de lignes que ceux de France *et al.* (6), le cancer étant souvent associé à de nombreuses comorbidités (33,189).

Le DP sécurise aussi la prise en charge du patient en ambulatoire et renforce le lien ville-hôpital, en informant la ville des médicaments rétrocedés (80). Ainsi, en 2016, les officines ont accédé 12 600 fois à un DP avec un médicament dispensé en établissement (86). Dans notre étude, 75% des médicaments rétrocedés ont été tracés dans le DP, résultat supérieur aux 68% de l'étude IPADAM (77). Plus de 90% des DP créés à la PUI ont été alimentés par l'officine entre deux passages à la PUI, résultats également supérieurs aux 63% de France *et al.* (6). A l'instar de ces derniers, l'alimentation

ultérieure du DP par une officine n'est pas connue pour plus de la moitié des patients pour qui nous l'avons créé à la PUI. Par ailleurs, la retranscription du médicament rétrocedé dans le DP nécessite une certaine rigueur, d'autant que tout ajout est définitif. C'est donc une étape à risque, qui pourrait être supprimée par l'interfaçage du DP aux logiciels hospitaliers de dispensation.

Comme le souligne France *et al.* (6), l'alimentation du DP dépend de l'officine et des habitudes du patient, notamment pour l'automédication. C'est pourquoi la liste des médicaments pris n'est pas toujours exhaustive (8). Certaines données manquent également dans le DP, comme la posologie. Elles seront bientôt complétées par les prescriptions et les comptes-rendus du DMP.

Enfin, nous avons évalué la satisfaction des patients par un recueil de verbatims. Ces derniers sont similaires à ceux recueillis par ViaVoice en 2011. La plupart des patients portent un jugement positif à cette démarche. Une enquête de satisfaction pourrait être réalisée à un an de la mise en place de cette démarche dans notre PUI. Les officines du secteur pourraient également être sollicitées pour connaître les retombées du DP sur le lien ville-hôpital.

4.2.3. A propos de l'analyse des interactions

4.2.3.1. Interactions médicamenteuses

L'un des principaux objectifs du DP est la recherche d'IAM (7), domaine dans lequel il a déjà fait ses preuves en rétrocession comme unique source d'information (6).

Les patients cancéreux sont particulièrement exposés aux IAM, présentant les facteurs de risques définis par Bonnabry (95). Ce sont des patients âgés, souvent polypathologiques et donc polymédiqués, dont les fonctions rénales et hépatiques peuvent être altérées par l'âge et/ou leurs pathologies. La plupart des analyses réalisées concernent un anticancéreux oral, qui a souvent une marge thérapeutique étroite et qui est souvent métabolisé par les CYP. Les anticancéreux oraux sont de plus en plus utilisés, mais les informations disponibles au sujet des IAM restent limitées (11).

Deux-tiers des patients de notre étude ont bénéficié d'une recherche d'IAM, contre 47% dans l'étude menée par le CH de Vienne (6). En effet, les patients rencontrés à l'IPC disposent plus souvent d'un DP rempli par l'officine, le patient cancéreux étant souvent polymédiqué (33,189). Au total, 419 ordonnances ont été analysées, soit 1,6 fois plus que lors de l'étude de France *et al.* (6). Un patient de l'IPC a bénéficié, en moyenne, d'une seule analyse au cours de l'étude, contre 3 au CH de Vienne (6). En effet, une deuxième analyse n'était réalisée que si les traitements concomitants avaient changé, ce qui représente moins d'un cinquième de nos patients. Les traitements concomitants varient donc peu d'une rétrocession à l'autre. *A contrario*, France *et al.* ont réalisé une analyse pour chaque rétrocession, que le traitement soit modifié ou non.

Pour intervenir à temps en cas d'IAM à risque et limiter le risque d'hospitalisation, l'analyse doit être réalisée au plus tôt (4). En effet, en cas de traitement chronique par un inhibiteur ou un inducteur de CYP, les interactions métaboliques avec un nouveau médicament métabolisé par ce même CYP pourront apparaître dès la 1^{ère} prise pour les effets inhibiteurs et dans les 15 premiers jours pour les effets inducteurs (96,103) (cf. **Partie 1.3.1.1.3**). Or elles représentent 55% des IP signalées dans notre étude, à l'image de Carcelero *et al.* (33). Pour plus de la moitié des rétrocessions analysées, les IAM ont été recherchées le jour-même et l'IP transmise dans la semaine au médecin référent, le cas échéant. Ce délai entre l'analyse et la transmission n'était pas aussi marqué dans la réalité, le mail étant envoyé le plus souvent à l'issue de l'analyse. Mais certaines IP ont été adressées plusieurs semaines après la rétrocession, car de nouvelles sources ont complété notre recherche d'IAM au cours de l'étude. Enfin, l'IP a été insérée dans le mois dans le DPI, cette dernière étape n'ayant été possible qu'à partir de fin février pour des raisons techniques. Elle a donc été décalée pour plus de la moitié des rétrocessions incluses.

En utilisant les moteurs de recherche Thériaque[®], Vidal[®], Univadis[®] et Drugs[®], le nombre médian d'IAM, tout médicament confondu, est de 4, dont 1 concernant le médicament rétrocedé. Ainsi, 82% des patients ayant bénéficié d'une analyse ont une IAM concernant le médicament rétrocedé. Ces chiffres sont largement supérieurs aux taux d'IAM chez les patients cancéreux, allant de 27 à 63% (34,92–94), et aux 46,2% de France *et al.* (6). Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation de bases de données différentes, Drugs[®] détectant jusqu'à 18% d'IAM en plus que les outils français.

Les bases de données agréées par la HAS ont identifié toutes les contre-indications, bien qu'anecdotiques dans notre étude. Ce sont des outils fiables en cas de risque iatrogène majeur.

La majorité des IAM détectées sont des associations déconseillées. La plupart ont été identifiées par Drugs[®], tandis qu'elles sont minoritaires avec Thériaque[®], Vidal[®] et Univadis[®], représentant moins de 15% des IAM identifiées. En effet, comme discuté dans la **Partie 2.4.1.2**, les IAM « *moderate* » ont été surévaluées, ce qui majore nos résultats. De plus, les interactions avec la dexaméthasone apparaissent ici comme un bruit de fond, d'autant que la prise de ce médicament est hebdomadaire et que son association à l'acétylsalicylate de lysine faiblement dosé ne présente pas de risque majeur pour le patient. En effet, les moteurs de recherche ne prennent pas directement en compte les dosages (118) : Thériaque[®], Vidal[®], Univadis[®] laissent le choix entre 2 niveaux de contrainte, une AD et une association à prendre en compte, selon la posologie prescrite, tandis que Drugs[®] ne formule qu'une seule IAM avec un degré de sévérité « *moderate* ». Comme décrit dans la littérature (136), certaines associations sont également à l'origine de plusieurs alertes au sein du même outil et d'autres étaient associées à des degrés de sévérité différents selon l'outil utilisé : ces IAM n'ont été comptabilisées qu'une seule fois mais elles ont compliqué l'analyse.

Pour près de la moitié des patients, l'utilisation du DDI-Predictor[®], du tableau des HUG et des RCP a aussi conduit à identifier d'autres IAM et à confirmer les données des outils précédemment cités.

Si on exclut la dexaméthasone, les IAM restent nombreuses et toutes ne sont pas pertinentes (117,153,155). Le pharmacien doit alors prendre en compte le contexte clinique du patient pour sélectionner les IAM exposant le patient à un risque clinique significatif et ainsi éviter au prescripteur de passer à côté de l'IAM à risque (95,96). Les prescripteurs sont d'ailleurs demandeurs de messages plus précis que ceux fournis par les logiciels d'aide à la prescription (200). Nous pourrions gagner en pertinence en évaluant leur satisfaction à un an.

In fine, une IAM à risque a été identifiée pour 17% des patients ayant bénéficié d'une analyse, ce qui est similaire aux résultats de Ramos-Esquivel *et al.* et van Leeuwen *et al.* (92,161,189,201), qui se sont aussi appuyés sur Drugs[®]. Ce taux est supérieur à celui obtenu par France *et al.* (6), ces derniers n'ayant pas utilisé les mêmes bases de données pour l'analyse. Ainsi, en se limitant à des sources similaires, à savoir Thériaque[®], Vidal[®] et Univadis[®], nos résultats sont identiques, avec une IP pour 3% des ordonnances analysées.

Nos résultats diffèrent de la littérature. Sans prendre en compte Drugs[®], notre taux d'IP concernant une IAM est 3 à 5 fois supérieur à ceux observés pour les patients hospitalisés (202,203), 30 fois supérieur à celui publié par Chappuy *et al.* en rétrocession (5) et 150 fois supérieur à celui relevé par Castronovo *et al.* en officine (204). Ces différences peuvent s'expliquer par le type de médicaments rétrocédés (1) (cf. **Partie 1.1.1 et Partie 1.1.2.3**) et par le fait que notre étude s'intéresse spécifiquement aux IAM, contrairement aux autres. Une IAM peut aussi impacter l'efficacité et la tolérance du traitement, voire favoriser un échec thérapeutique. Le médecin référent est donc plus facilement informé du risque d'IAM par principe de précaution. A partir du moment où un mail était adressé pour une IAM à risque, d'autres IAM étaient signalées, bien qu'elles n'auraient pas été transmises de manière isolée.

La plupart des IP recommandent une surveillance étroite du patient, comme Laugueux *et al.* et Bedouch *et al.* (40,203). La majorité des IAM transmises majorent le risque d'effets indésirables, ce qui pourrait conduire à une diminution de la posologie de l'anticancéreux et donc à une perte de chance pour le patient. Etant informé du risque d'IAM, le médecin aura tendance à suspendre ou substituer le médicament responsable de l'interaction avec l'anticancéreux, au lieu de diminuer directement la posologie de ce dernier.

Ne demandant pas de réponse et la surveillance étant une action difficilement évaluable, la majorité des mails envoyés ont été classés sans suite. Il serait intéressant de rappeler à un mois les médecins référents pour leur demander si notre mail a été à l'origine d'une réflexion ou d'une action de leur part. A défaut de connaître l'impact clinique des IAM potentielles transmises aux médecins, leur satisfaction et des suggestions d'amélioration pourraient aussi être recueillies à un an de la mise en place de cette activité. A l'image de Bedouch *et al.* pour des patients hospitalisés (203), le nombre d'IP ayant reçu une réponse favorable est près de 5 fois supérieur à celui d'IP ayant essuyé un refus, ce qui reste encourageant. Certaines de nos IP ont été refusées, car le médecin avait déjà appliqué la conduite à tenir, comme dans l'étude de van Leeuwen *et al.* (189).

Selon van Leeuwen *et al.* (189), le type de médicaments est un facteur déterminant à la survenue d'IAM. Les principaux médicaments mis en cause à l'IPC sont le posaconazole, l'idélalisib, le thalidomide et le palbociclib. Les deux premiers sont déjà réputés pour induire de nombreuses IAM (35,105,205). Le thalidomide interagit principalement avec des psychotropes, majorant le risque de sédation. Or le cancer favorise les états dépressifs, et donc la prise de psychotropes (206). Le palbociclib interagit essentiellement avec des statines. Enfin, l'association dexaméthasone – cholécalférol est à présent signalée au patient dès la rétrocession, leur prise concomitante risquant de diminuer la dose de cholécalférol absorbée (105). A l'instar de la littérature (202,203,207), les médicaments interagissant avec ceux rétrocedés et signalés aux médecins agissent principalement sur les systèmes cardiovasculaires, nerveux et digestifs.

Le nombre de médicaments concomitants semble influencer le nombre d'IAM détectées et d'IP transmises, conformément aux observations de Carcelero *et al.* et de van Leeuwen *et al.* (33,189).

4.2.3.2. Quels outils pour notre pratique ?

D'après la littérature (11,208), l'utilisation de plusieurs sources améliore la précision de la détection et/ou la qualité du management de l'IAM. Mais comparer correctement des bases de données reste difficile, d'autant que la pertinence clinique des IAM identifiées, ou qualité, importe plus que la quantité, comme le souligne Charpiat *et al.* (117,139). Or la comparaison des taux obtenus entre plusieurs études reste limitée, les définitions d'IAM et les méthodes de recherche n'étant pas standardisées (140).

Pour être plus rapide, cette analyse doit être réalisée avec au moins un moteur de recherche en routine. L'ergonomie des 4 bases testées est équivalente, sachant que la recherche d'IAM est réalisée à distance de la rétrocession.

D'après nos résultats et conformément à la littérature (122,189), Drugs[®] est le moteur de recherche le plus sensible et le plus pertinent : il a détecté jusqu'à 18% d'IAM en plus que les outils français, il a contribué à la rédaction de 78% des IP et il est le seul à identifier plus d'un quart des IAM à risque. Il est néanmoins responsable d'un bruit de fond risquant de noyer l'information importante. De nombreuses IAM manquent alors de pertinence clinique, comme nous discuterons dans la **Partie 2.4.4**. Tous les médicaments commercialisés en France ne sont pas disponibles dans Drugs[®], ce qui justifie l'utilisation, en parallèle, d'une base reconnue au niveau national. Dans notre étude, toutes les IAM ayant généré une IP et ayant été identifiées par les sources françaises ont aussi été retrouvées avec Drugs[®].

Selon Cossin et Hacin *et al.* (118,136), les bases de données disponibles en France sont équivalentes et peu performantes. Leurs sensibilités sont similaires, s'appuyant toutes sur le thésaurus du GTIAM, qui est notre référentiel national. Les interactions pharmacodynamiques sont souvent ignorées (118). Le caractère indépendant ou commercial de la base de données n'est pas discriminant (118). Bien que non agréé par la HAS, Univadis[®] a une sensibilité proche de celle des bases agréées, voire supérieure. Ce résultat pourrait s'expliquer par des erreurs de retranscription du thésaurus du GTIAM et par des sources annexes.

Parmi les autres outils utilisés, le tableau des HUG et les RCP sont, respectivement, les 2^{ème} et 3^{ème} sources les plus pertinentes de notre étude. Comme décrit dans la littérature (143,190), ils ne permettent pas d'identifier toutes les IAM à risque, mais ils en retrouvent certaines absentes des autres sources. La majorité des IAM à risque identifiées avec le tableau des HUG n'est pas retrouvée dans Drugs[®]. En effet, plus de la moitié des IP transmises reposent sur une interaction métabolique et le tableau des HUG traite exclusivement de ce type d'interactions. Cependant, il est recommandé de l'utiliser *a posteriori*, en complément d'autres données pour gagner en pertinence clinique. En effet, les données sont obtenues *in vitro* et l'importance de chaque voie métabolique repose uniquement sur la fraction métabolisée et sur la marge thérapeutique (129,131). Plus des trois quarts des IAM relevées par ce tableau sont retrouvées dans les RCP. Pour être plus exhaustif, il convient de consulter les différents chapitres du RCP, car leurs contenus ne sont pas harmonisés (117,142,143). Cette analyse est laborieuse, d'où l'intérêt d'un tableau de travail partagé, avec des données consolidées.

Enfin, les IAM à risque relevées avec DDI-Predictor[®] ont toutes été retrouvées avec d'autres sources. Utilisée par un tiers des CLCC (16), cette base de données présente l'intérêt de recenser près de 45% des anticancéreux oraux avec AMM et 70% des thérapies ciblées orales (16). Bien que les RCP et le tableau des HUG retrouvent plus de 90% des IAM à risque identifiées par DDI-Predictor[®], ce dernier estime l'intensité de l'IAM, et donc de l'impact clinique potentiel. Il permet d'orienter notre discours avec le médecin référent, sachant que ces trois sources ne proposent pas de conduites à tenir « clef en main ». Or plus de la moitié des pharmaciens interrogés par Charpiat *et al.* ne se sentent pas à l'aise pour formuler des mesures à mettre en œuvre (10). Cependant, nous n'avons pas retenu cet outil en routine, car il est peu ergonomique et son utilisation optimale nécessite un certain entraînement.

Le moteur de recherche Drugs[®] pourrait donc être utilisé avec un outil français, sans préférence, et le tableau des HUG. Le RCP serait aussi consulté pour les molécules récemment commercialisées.

4.2.3.3. Interactions médicament-produits complémentaires

La présentation du DP a permis d'ouvrir le dialogue avec le patient sur d'autres thématiques relatives à sa prise en charge thérapeutique. Ainsi, seuls 4% des patients ont abordé le sujet des produits complémentaires, voulant s'assurer qu'il n'y avait pas de risque avec le médicament rétrocédé, contre 25% dans l'étude de Boiteux-Jurain *et al.* (51). En effet, l'entretien pharmaceutique est plus propice à ce type de discussion que la rétrocession. La consommation de produits complémentaires est à présent abordée lors des consultations pharmaceutiques réalisées dans le service « Hors Les Murs » de l'IPC. A l'image de la littérature (45,47–50,59), il s'agit essentiellement de femmes jeunes et la plupart associent plusieurs produits complémentaires. La question n'ayant pas été posée à tous les patients, la prévalence de la consommation de produits complémentaires ne peut donc pas être déduite dans notre population d'étude. De même, aucun lien entre la consommation de produits complémentaires et les caractéristiques des patients ne peut être mis en évidence.

Le dialogue avec le patient a été nécessaire pour connaître ses habitudes, car aucun de ces produits abordés de vive voix n'était mentionné sur le DP. Comme observé par Savanovitch *et al.* (209), les médicaments sans ordonnance et les produits complémentaires sont rarement saisis dans le DP, avec seulement 10% des DP actifs concernés contre 39% annoncés par l'Ordre national des pharmaciens (86). Dans notre étude, il s'agit uniquement de médicaments homéopathiques. Ils n'ont pas été pris en compte, n'exposant pas à un risque d'interaction. De même, les aliments et les épices, comme l'ail et le curcuma, pris en quantité « normale » dans le cadre d'une alimentation variée n'ont pas été relevés. En effet, ils n'exposent pas à un risque majeur d'interaction, excepté pour le jus de pamplemousse (44). Seuls les produits complémentaires pris dans le cadre de leur cancer, voire de leur santé, ont été étudiés.

Dans notre étude, 72% des patients prenant des produits complémentaires s'exposent à un risque d'interaction, contre 38% dans celle de Citrin *et al.* et 90% dans celle de Ramos-Esquivel *et al.* (161,210). Ces différences pourraient s'expliquer par des sources d'informations différentes. Les patients rencontrés consomment souvent du curcuma et de l'ail, comme retrouvé dans la littérature (59,161,210). Ils interagissent principalement avec deux médicaments à présent dispensés en ville, le palbociclib et l'olaparib.

Hedrine[®] s'est avérée être plus contributive que About Herbs[®], comme dans l'étude de Koessler *et al.* (195). En cas d'interaction potentielle, nous avons recommandé de suspendre le produit complémentaire par principe de précaution, à l'instar de Ramos-Esquivel *et al.* (161). C'est également ce que font les patients et ce que recommandent la plupart des médecins avant de débiter une chimiothérapie (59,167).

Aucune donnée n'était disponible pour un tiers des associations étudiées, à l'instar de Ramos-Esquivel *et al.* et de Alsanad *et al.* (161,162). Dans ce cas, nous avons informé le patient sur les risques encourus et nous l'avons encouragé à en parler à son médecin.

Comme souligné dans la littérature (52,58,59,189), le médecin est rarement informé de la prise de produits complémentaires. Or, à l'heure actuelle, nous avons peu de recul sur l'impact clinique de telles interactions, d'autant que les données disponibles sont souvent incomplètes (52,60,61,167).

Les patients étant de plus en plus attirés par les thérapies dites naturelles (52), il convient d'encadrer aux mieux ces pratiques. La question relative à la prise de produits complémentaires est à présent posée à tous les patients rencontrés en rétrocession, au moment de l'initiation de leur traitement. Une étude plus approfondie serait intéressante à mener.

4.3. Optimisation de la démarche

Comme souligné par France *et al.* (6), l'utilisation du DP et la recherche d'interactions sont peu chronophages, prenant en moyenne 8 min par patient. La présentation, la création et l'alimentation du DP prennent 4 min en moyenne et son alimentation seule, 1 min, ce qui est similaire aux données de France *et al.* (6). Le temps nécessaire à la présentation du DP dépend du nombre de questions posées par le patient. Le temps nécessaire à l'analyse est plus important dans notre étude, car nous avons consulté plus de sources d'informations. Mais il est similaire à celui pris par Laugueux *et al.* (40).

En théorie, cette démarche pourrait donc être intégrée aux tâches quotidiennes. Or c'est une activité ponctuelle et non programmée, responsable d'interruptions de tâches, et donc d'erreurs potentielles. Elle ne peut pas constituer une activité continue à elle seule. Pour garantir sa pérennité, la présentation du DP, sa création et son alimentation pourraient être déléguées aux préparateurs en pharmacie, après avoir été formés. Enfin, étant la plus chronophage, l'étape d'analyse des interactions est à présent réservée aux initiations de traitement. En passant de 10 à 2 recherches d'IAM à réaliser par jour en moyenne, le temps gagné a été redistribué à d'autres activités à plus forte valeur ajoutée, comme les consultations pharmaceutiques. La majorité de notre file active ayant déjà bénéficié d'une analyse d'IAM, ce changement permet d'inclure tous les nouveaux patients. Le nombre d'initiations de traitement semble régulier d'un mois à l'autre, bien que moins important que ceux de France *et al.* et de Chappuy *et al.* (5,6), avec, respectivement, 18, 46 et 50% d'initiations de traitement parmi les rétrocessions incluses. En effet, la prise en charge du cancer repose sur un traitement au long cours, la forme orale est moins souvent proposée en 1^{ère} ligne et la plupart des anticancéreux *per os* fréquemment prescrits sont disponibles en ville (cf. **Partie 1.1.2.2**).

En se limitant aux initiations de traitement, la recherche d'IAM gagne en pertinence. Le risque d'interactions cliniquement significatives est plus important en début de traitement (200) et des IAM à risque sont rarement identifiées lors d'un renouvellement de prescription. En effet, lorsque le médicament rétrocedé est tracé dans un DP rempli par l'officine, le traitement concomitant n'a pas changé pour plus de 80% des patients ayant renouvelé leur ordonnance. De plus, lorsque le traitement concomitant a été modifié, une analyse supplémentaire a conduit à la transmission d'une IP pour seulement 7% des patients et nous n'avons pas eu de retour positif du médecin référent à leur sujet. Si un nouveau médicament est initié après celui que nous avons rétrocedé et tracé sur le DP, les pharmaciens d'officine sont aussi en mesure d'identifier une IAM potentielle.

La recherche d'IAM est maintenant intégrée à un entretien plus long, abordant également la prise de produits complémentaires. Nos IP devraient gagner en pertinence, grâce à une discussion plus approfondie avec le patient. Ces entretiens contribuent aussi à aider le patient à entrer dans le

processus d'adhésion médicamenteuse récemment décrit par Allenet *et al.* (211). A l'image de Laugueux *et al.* (40), l'analyse des IAM est également réalisée dans le cadre de consultations pharmaceutiques, récemment mises en place avec le service « Hors les murs ». Au cours de notre étude, quelques patients étaient déjà suivis par ce service.

Enfin, nous pourrions contacter le médecin référent pour savoir si l'IP transmise était pertinente et si la conduite à tenir proposée a été suivie, comme proposé précédemment. Nous pourrions également envisager de coter l'impact clinique potentiel de ces IP à l'aide de l'échelle CLEO, pour clinique, économique et organisationnelle (212). Dans un premier temps, la satisfaction des médecins contactés pourrait être recueillie et nous pourrions ainsi définir leurs attentes, comme suggéré par Charpiat *et al.* (117).

Pour faciliter l'analyse, une fiche-réflexe a été réalisée et partagée sous la forme d'un tableau Excel® à partir de ces premiers résultats. Elle pourra être alimentée selon les nouvelles IAM rencontrées (cf. **Partie 2.2.4.2**).

Lorsque le logiciel FAST® sera interfacé avec les logiciels hospitaliers de dispensation, une analyse d'IAM sera réalisable pour toutes les rétrocessions. Cette évolution sécurisera la dispensation en ambulatoire et nous fera gagner du temps.

4.4. Limites de l'étude

Le type de données disponibles dans le DP est limité. La posologie et le moment de prise ne sont pas précisés. Or certaines IAM ne sont observées qu'à posologie élevée et d'autres sont évitables en respectant un délai entre l'administration des médicaments. La durée de prescription est également manquante et l'adhésion du patient n'est pas évaluée. Or l'analyse est réalisée en considérant que les médicaments sont pris. Enfin, l'exhaustivité du traitement n'est pas garantie. L'analyse des interactions pourrait alors s'appuyer sur le DPI. Mais la démarche serait alors plus chronophage et tendrait vers une conciliation.

Une partie de ces informations pourra être apportée d'ici peu avec le déploiement imminent du DMP. Mais pour obtenir l'ensemble des informations, le pharmacien doit discuter avec le patient, notamment lors de l'initiation du traitement. Les données manquantes contribuent à diminuer la pertinence de nos IP (200). Selon Mille (200), connaître le moment de prise et les habitudes de prescription réduirait de 80% les alertes non-pertinentes.

Comme suggéré par France *et al.* (6), le DP renforcerait d'avantage le lien ville-hôpital si les IP formulées à partir de ce dernier pouvaient y être renseignées. Dans la même optique, nous pourrions enregistrer nos avis pharmaceutiques dans le DMP.

Notre analyse des interactions est aussi limitée par l'évaluation de la pertinence clinique des IP signalées, autant pour les médicaments que pour les produits complémentaires. Ainsi, malgré une meilleure sensibilité, nous ne pouvons pas conclure que Drugs[®] est supérieur aux autres outils, car nous avons évalué sa pertinence de manière subjective (**Figure 9**). Comme décrit par Boiteux-Jurain *et al.* (213), l'analyse pharmaceutique varie beaucoup d'un pharmacien à l'autre. La variabilité interindividuelle est également très importante entre les patients, surtout pour les interactions pharmacocinétiques. La sévérité d'une même interaction peut aussi varier d'une base de données à l'autre, les définitions des IAM et les méthodes d'analyse n'étant pas standardisées (11,140). En effet, les éditeurs de logiciels rencontrent des difficultés à mettre à jour leur base de données et privilégient la sensibilité à la spécificité pour se couvrir judiciairement (136). Enfin, la littérature actuellement disponible ne permet pas de déterminer l'impact des IAM potentielles (140), les données relatives à la prévalence réelle des IAM impliquant des thérapies orales restent limitées (11) et, lors de la recherche d'interactions avec la phytothérapie, la partie de la plante consommée n'était pas connue (11).

Actuellement, aucun consensus n'existe pour évaluer ni la pertinence d'une IP, ni le taux d'erreurs iatrogènes potentiellement évitées (207). Certains auteurs évaluent la pertinence de l'IP par leur taux d'acceptation par le prescripteur (203). D'autres la valident *a priori* ou *a posteriori* en assurant un suivi étroit du patient par méthode invasive ou non (189,214). Ramos-Esquivel *et al.* ont ainsi mis en évidence que 2,7% des IAM étaient cliniquement significatives (161), Miranda *et al.* ont imputé une réhospitalisation à 2% des IAM (215) et Buajordet *et al.* ont relevé 4% de décès suite à une IAM sévère (9). Comme décrit dans la littérature (11,216), nous aurions aussi pu utiliser la méthode Delphi pour identifier les IAM cliniquement significatives ou encore réaliser une recherche bibliographique des cas d'interactions avérées, en appliquant ensuite les critères de Naranjo *et al.* (217). Cependant, la plupart des médicaments rétrocedés étant récents, les données de vie réelle restent limitées (218). Le recueil d'informations théoriques est donc essentiel pour attirer l'attention des prescripteurs et renforcer la surveillance du patient (11,190). A terme, une partie de la solution résidera peut-être dans le *big data* et dans l'intelligence artificielle.

Dans notre étude, nous avons choisi d'appliquer le principe de précaution. En effet, nous avons dispensé des médicaments à risque à des patients également à risque (1,95,157). Or, en présence de facteurs de risque, une association à faible niveau de contrainte peut être responsable de conséquences cliniques graves (97).

Notre démarche ne sécurise que partiellement la rétrocession. Elle complète l'analyse réglementaire et pharmaceutique, mais elle se limite à la recherche d'interactions. Elle correspond à l'acte de dispensation du nouveau modèle de la SFPC, se rapprochant de celui du bilan de médication si le DP est assimilé à plusieurs ordonnances. Réalisée lors des consultations pharmaceutiques dans le service « Hors Les Murs », l'analyse des IAM peut s'intégrer à un plan pharmaceutique personnalisé.

Conclusion

La plupart des patients inclus dans cette étude disposaient d'un DP ouvert et implémenté par l'officine, sans pour autant le savoir. Largement intéressés par la démarche, ils sont souvent polymédiqués et au moins une IAM concernant le médicament rétrocedé a été relevée pour 58% d'entre eux. Pour 11% de notre file active, une IAM à risque a été signalée au prescripteur. Elle concernait principalement le posaconazole, l'idelalisib et le palbociclib. Le DP est donc un outil intéressant pour identifier les IAM avec les médicaments rétrocedés et pour sécuriser la prise en charge ambulatoire. Il contribue à anticiper les risques et à optimiser le suivi du patient, malgré des informations limitées et souvent partielles. Ces dernières seront bientôt complétées par le DMP, bien que l'intégration du DP dans ce dernier ne soit prévue que dans quelques années.

Le DP est facile à mettre en place. Contrairement à la recherche d'IAM, son utilisation n'est pas chronophage. A l'IPC, son accès vient d'être étendu aux médecins de trois services, l'oncogériatrie, l'unité des admissions imprévues et l'hospitalisation à domicile. Pour garantir la pérennité de notre démarche, l'alimentation du DP est partagée avec les préparateurs en pharmacie et la recherche des IAM est à présent réservée aux initiations de traitement.

Drugs[®] est l'outil d'analyse d'IAM le plus adapté à notre pratique. La recherche d'IAM sera complétée par une des bases de données française, par le tableau des interactions métaboliques des HUG et par le RCP, pour les molécules récemment commercialisées.

La présentation du DP a aussi permis d'ouvrir le dialogue avec le patient, l'encourageant notamment à aborder sa consommation en produits complémentaires. Rarement mentionnés sur le DP, ils exposaient 72% des patients concernés à un risque d'interaction. Cette question est maintenant abordée au moment de l'initiation de traitement et lors des consultations pharmaceutiques réalisées dans le service « Hors Les Murs ».

A présent, la pertinence de nos IP et leur impact restent à évaluer de manière plus approfondie pour optimiser notre démarche et valoriser notre travail.

Annexes

Annexe 1 – Organisation de l'activité

Annexe 2 – Formation de l'équipe pharmaceutique à l'utilisation du logiciel FAST[®]

Annexe 3 – Formulaire de demande de modification des droits à la création d'un DP

Annexe 4 – Mandat de représentation

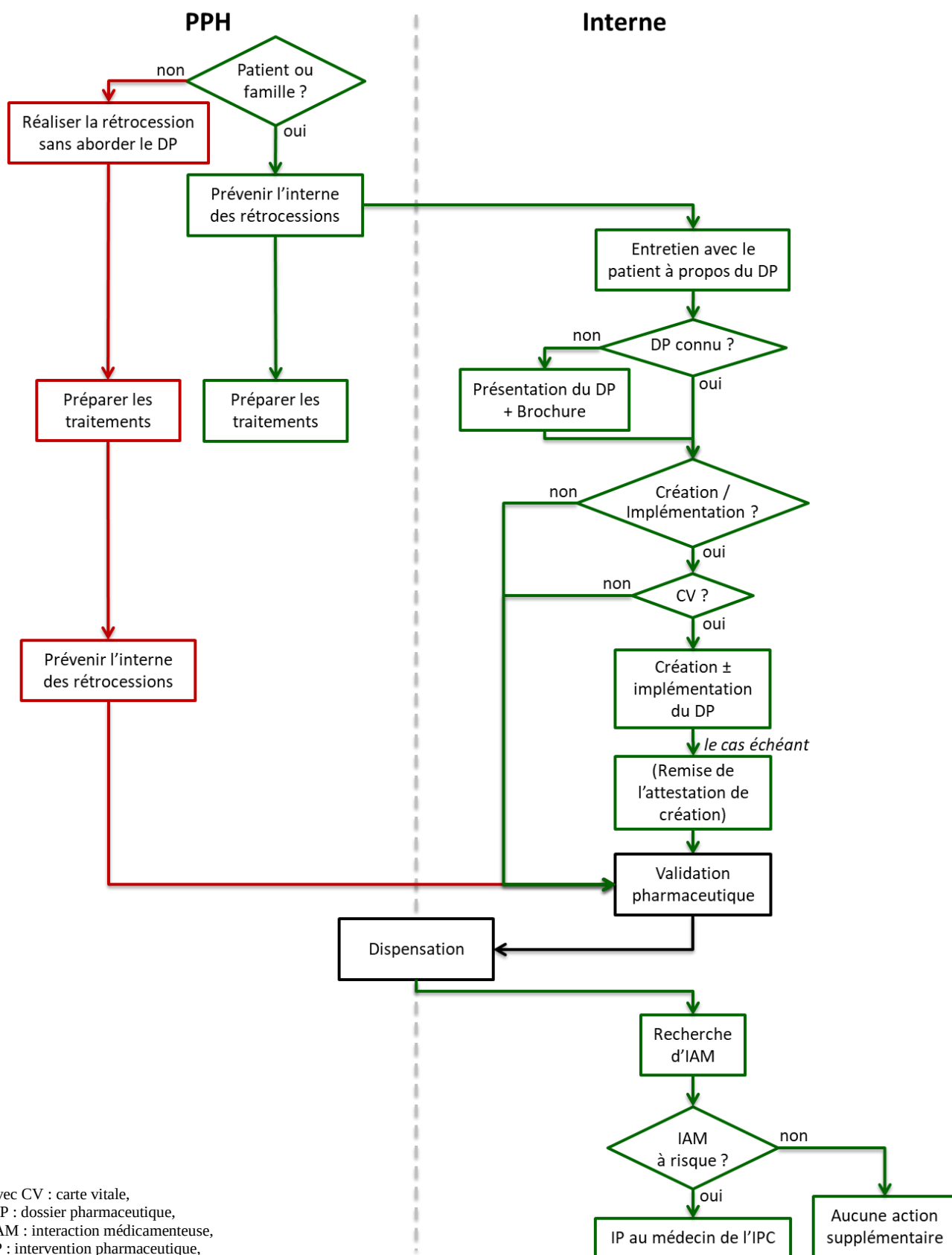
Annexe 5 – Intervention pharmaceutique : modèle de mail et de compte-rendu dans le dossier patient informatisé

Annexe 6 – Mise en place et apport du dossier pharmaceutique en rétrocession dans un centre de lutte contre le cancer. Hopipharm, Bordeaux, 2018.

Annexe 7 – Quels outils pour l'analyse des médicaments rétrocédés dans un centre de lutte contre le cancer ? Rencontres Convergences Santé Hôpital, Rennes, 2018.

Annexe 8 – Médecines alternatives et complémentaires et anticancéreux oraux : expérience en rétrocession. Rencontres Convergences Santé Hôpital, Rennes, 2018.

Annexe 1 – Organisation de l'activité



Annexe 2 – Formation de l'équipe pharmaceutique à l'utilisation du logiciel d'accès FAST®



UTILISATION DU DOSSIER PHARMACEUTIQUE

Décembre 2017

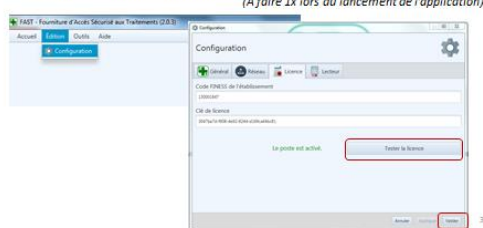


POINTS ABORDÉS

- Lancer FAST®
- Présenter le DP
- Discussions possibles
- Créer le DP
- Consulter le DP
- Implémenter et enregistrer le DP

LANCER FAST®

- Cliquer sur l'icône
- Cliquer sur Edition > Configuration > Tester la licence > Valider
(A faire 1x lors du lancement de l'application)



PRÉSENTER LE DP

- « Est-ce que vous connaissez le DP ? »
- Si non,
 - Remise de la brochure
 - Explication
 - Dossier créé par les pharmaciens
 - Disponible sur la carte vitale et crypté
 - Permet de lister les médicaments pris pendant les 4 derniers mois, qu'ils soient sur ordonnance ou pas
 - Intérêt
 - Sécuriser la prise en charge
 - Informer le pharmacien de ville que l'hôpital a dispensé d'autres médicaments → Conseil si effets indésirables, si prise d'autres traitements hors prescription, etc.
 - +++ hôpitaux équipés → Aide pour faire la liste des traitements pris
 - Proposer de rajouter le(s) médicament(s) qu'on lui donne aujourd'hui (<1 min)
- Si DP déjà existant mais patient non informé, dire que son pharmacien a déjà rempli son DP avec les médicaments qu'il prend = Bonne chose

DISCUSSIONS POSSIBLES

Interrogations	Réponses
Sécurité des données	Accès au dossier uniquement en présence des 2 cartes : CV + CPS
Accès	Seulement pharmaciens De plus en plus, médecins hospitaliers (mai 2017) A terme, médecins généralistes ?
Embêté pour certains médicaments	Droit de refuser d'inscrire un ou plusieurs médicaments
Historique déjà présent dans le logiciel de l'officine et de la PUI	Oui DP = information des autres pharmacies (vacances, garde...) et de plus en plus d'hôpitaux (bilan des médicaments à l'admission)
Exemple d'utilité du DP	Exemple du paracétamol présent dans plusieurs spécialités
Consultable par le patient	Oui → Impression pour le patient et/ou un médecin

CRÉER LE DP

- Insérer la carte vitale sur le dessus du boîtier
- Cliquer sur le bouton rouge
- Saisir le code de la carte CPS (ici 4970)
- Cliquer sur
- Cliquer sur « Le patient accepte la création du DP », puis « Oui »
- Enregistrer l'attestation de création dans le dossier qui s'ouvre et en imprimer une pour le patient (à signer)

CONSULTER LE DP

- Insérer la carte vitale sur le dessus du boîtier
- Cliquer sur le bouton rouge
- Saisir le code de la carte CPS (ici 4970)
- Cliquer sur

IMPLÉMENTER ET ENREGISTRER LE DP

- Cliquer sur
- Saisir le nom du médicament (spécialité/DCI)
- Le sélectionner
- Cliquer sur Ajouter
- Saisir la quantité réelle dispensée
 - CIP = nombre de boîte
 - UCD = nombre d'unités thérapeutiques
- Cliquer sur dispenser
- Cliquer sur et enregistrer le fichier dans le dossier qui s'ouvre
- Rendre la carte vitale

Annexe 3 – Formulaire de demande de modification des droits à la création d'un DP



Le Dossier Pharmaceutique (DP)

Formulaire de demande de modification des droits à la création d'un DP – Médecin de l'hébergeur

Ce formulaire de demande est destiné à permettre au CNOP et à son hébergeur, sur demande d'un patient :

- d'empêcher la création de son DP pendant trente-six mois
- ou de permettre à nouveau la création de son DP

(Uniquement pour le cas où le patient avait déjà manifesté via le même formulaire sa volonté d'empêcher la création de son DP)

Ce formulaire est à retourner par courrier à cette adresse :

Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
Direction des Technologies en Santé
4 avenue Ruysdaël
TSA 90014

75379 PARIS CEDEX 08

Ou par mail à : dts@ordre.pharmacien.fr

Nous vous remercions de bien vouloir joindre à ce formulaire la photocopie recto/verso de la pièce d'identité du bénéficiaire et, le cas échéant, de celle de son représentant légal.

Dans le cas des mineurs, merci de joindre également la copie du livret de famille ou de la décision de justice attribuant tout ou partie de l'autorité parentale.

Dans le cas des majeurs sous tutelle, merci de joindre la copie de la décision de justice attribuant la qualité de tuteur.

PERSONNE CONCERNEE PAR LA DEMANDE

Toutes les informations de ce formulaire sont obligatoires

Nom :

Prénom :

Date de naissance : ____/____/____

Qualité du bénéficiaire (assuré, conjoint, enfant...) :

Rang gémellaire (le cas échéant, sinon 1) : ____

Numéro de sécurité sociale : ____ / ____ (uniquement les 8 derniers chiffres + la clé)

(Si la personne concernée n'est pas l'assuré, ce sont les 8 derniers chiffres du numéro de sécurité sociale de l'assuré qui doivent être renseignés)

Numéro de série de la carte Vitale :

(selon la génération de carte Vitale, le numéro de série peut être indiqué sur le recto ou le verso de la carte)

Adresse postale (le cas échéant adresse du responsable légal) :

Code Postal : ____ Ville :

Adresse de messagerie (le cas échéant adresse de messagerie du responsable légal) :

Type de demande :

(Un seul choix possible)

☐ Empêcher la création de mon DP

☐ Permettre à nouveau la création de mon DP

(Uniquement pour le cas où le patient avait déjà manifesté via le même formulaire sa volonté d'empêcher la création de son DP)

Date : ____/____/____

Signature :

Les Informations recueillies sur ce formulaire sont traitées par le CNOP et son hébergeur pour les besoins de la présente demande. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je bénéficie d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification et de suppression des Informations me concernant recueillies sur ce formulaire de demande, que je peux exercer en m'adressant au CNOP - Direction des Technologies en Santé - TSA 900 14 - 4 avenue Ruysdaël - 75379 PARIS Cedex 8

Annexe 4 – Mandat de représentation

MANDAT DE REPRESENTATION

Le mandataire doit être muni du présent mandat complété et signé, de la carte Vitale du patient et justifier de sa propre identité.

Je, soussigné(e),

né(e) le à

autorise M./ Mme

né(e) le à

à effectuer pour mon compte, auprès de tout pharmacien d'officine, pour une durée de¹, la (les) démarche(s) suivante(s) limitativement énumérée(s)²:

- création d'un Dossier pharmaceutique à mon nom ;
- refus de consultation du Dossier pharmaceutique me concernant ;
- refus d'alimentation du Dossier pharmaceutique me concernant ;
- clôture du Dossier pharmaceutique me concernant ;
- demande d'accès aux informations relatives aux dispensations de moins de 4 mois contenues dans mon Dossier Pharmaceutique

Pour valoir et servir ce que de droit.

Fait à

Le

Signature

¹ Au terme de la durée indiquée, le mandat prend fin : le mandataire ne peut plus agir au nom du patient. Le patient aura toujours la possibilité de donner un nouveau mandat. Si cette mention n'est pas complétée, le mandat ne sera utilisable que pour le jour de sa signature.

² Le mandat est délivré par le patient sous son entière responsabilité.

Les informations personnelles du patient recueillies sur ce mandat sont traitées par cette pharmacie pour les besoins de sa gestion administrative et du suivi du patient. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relatif à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le patient bénéficie d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification et de suppression des informations personnelles le concernant, qu'il peut exercer en s'adressant auprès de cette pharmacie.

En revanche, les informations personnelles du patient contenues dans le Dossier pharmaceutique sont sous la responsabilité du CNOP, en sa qualité de responsable de traitement, et traitées par son hébergeur aux fins de gestion du DP. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relatif à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le patient bénéficie également d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification et de suppression de ces données personnelles, qu'il peut exercer en s'adressant auprès du CNOP - Direction des Technologies en Santé – 4 avenue Ruysdaël, TSA 90014, 75379 PARIS CEDEX 08.

Annexe 5 – Intervention pharmaceutique : modèle de mail et de compte-rendu dans le dossier patient informatisé

LE TOHIC Sarah

De: LE TOHIC Sarah
Envoyé: vendredi 6 avril 2018 10:54
À:
Cc: FOUGEREAU/SERAFINI Emmanuelle; DARBON Floriane; PAYSANT Celine
Objet: Analyse pharmaceutique -
Pièces jointes:

Bonjour Dr

Votre patient **Nom prénom** est actuellement traité par **Imnovid® Pomalidomide**.

Comme pour les patient précédents, lors de la rétrocession à la pharmacie de l'hôpital, une analyse des interactions médicamenteuses a été réalisée à l'aide du dossier pharmaceutique de votre patient. Ce dernier contient la liste des médicaments délivrés, avec ou sans ordonnance, pendant les quatre derniers mois. Tous les médicaments prescrits peuvent ne pas y figurer.

Nous avons détecté une **interaction médicamenteuse modérée** entre l'anticancéreux *per os* dispensé et son traitement habituel, la **Rosuvastatine 10mg**.

- La base de données drugs.com nous a alerté sur un **risque majoré de neuropathies, sachant que c'est un effet indésirable décrit pour ces deux molécules et que ce patient est âgé de plus de 60 ans.**
- Nous recommandons ainsi une vigilance particulière quant aux effets décrits par le patient lors du prochain rendez-vous.
 - o En cas de neuropathies, il est recommandé de diminuer les doses de la statine, voire de l'arrêter. Sa réinstauration est à discuter en cas de résolution.

Nous vous joignons également une copie du dossier pharmaceutique, afin de compléter votre liste des traitements habituels de votre patient, si besoin.

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Cordialement,

Sarah LE TOHIC
Interne en pharmacie hospitalière

ANALYSE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE LA RETROCESSION

Docteur,

Nom prénom est actuellement traité par **Imnovid® Pomalidomide**.

Lors de la rétrocession à la pharmacie de l'hôpital, une analyse des interactions médicamenteuses a été réalisée à l'aide du dossier pharmaceutique (DP).

Ce dossier contient la liste des médicaments délivrés, avec ou sans ordonnance, pendant les quatre derniers mois. Tous les médicaments prescrits peuvent ne pas y figurer.

Nous avons détecté une **interaction médicamenteuse modérée** entre l'anticancéreux *per os* dispensé et son traitement habituel.

Traitement habituel concerné	Source	Risque et proposition de conduite à tenir
Rosuvastatine 10mg	Drugs	Risque majoré de neuropathies, sachant que c'est un effet indésirable décrit pour ces deux molécules et que ce patient est âgé de plus de 60 ans Conduite à tenir : - Surveillance clinique renforcée - En cas de neuropathies, il est recommandé de diminuer les doses de la statine, voire de l'arrêter. Sa réinstauration est à discuter en cas de résolution.

Je reste à votre entière disposition pour toute question ou remarque sur cette analyse médicamenteuse.

Bien cordialement

Sarah LE TOHIC
Interne en pharmacie
Institut Paoli Calmettes
232, Bd Sainte-Marguerite - BP156
13273 Marseille cedex 09
Tél: 04 91 22 34 50 (secretariat)
Fax: 04 91 22 35 55

Emmanuelle FOUGEREAU
Pharmacien responsable
Institut Paoli Calmettes
232, Bd Sainte-Marguerite - BP156
13273 Marseille cedex 09
Tél: 04 91 22 34 50 (secretariat)
Fax: 04 91 22 35 55

Annexe 6 – Mise en place et apport du dossier pharmaceutique en rétrocession dans un centre de lutte contre le cancer. Hopipharm, Bordeaux, 2018.

S. LE TOHIC¹, F. DARBON¹, C. PAYSANT¹, M. CHERMETTE¹, S. BRANCO¹, E. FOUGEREAU¹

¹ : Pharmacie hospitalière, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Contexte : Déployé dans 381 établissements de santé fin 2017, le dossier pharmaceutique (DP) contribue à sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient. Il est utilisé dans notre établissement depuis 2016 comme source d'informations pour la conciliation médicamenteuse à l'admission.

Objectifs : Notre objectif est à présent de l'implémenter lors des rétrocessions de médicaments, renforçant ainsi le lien ville-hôpital, et de rechercher de potentielles interactions médicamenteuses (IAM).

Patients et méthodes : Cette étude prospective a inclus tous les patients rencontrés lors de rétrocessions de médicaments de décembre 2017 à janvier 2018 (inclus). Après leur avoir proposé le DP et l'avoir implémenté, l'interne en pharmacie dédiée à ce poste a recherché d'éventuelles IAM, à partir des bases de données Thériaque[®], Vidal[®], Drugs[®] et Univadis[®]. Le médecin référent de l'établissement était informé par mail si l'impact était considéré comme important.

Résultats : Le DP a été proposé à 274 patients âgés en moyenne de 64 ans, soit 73% des patients ayant bénéficié d'une rétrocession. Dans 66% des cas (n = 329), le médicament rétrocédé était un anticancéreux. Trois-cent soixante-neuf passages ont été recensés et 264 DP implémentés, dont 19 DP créés (22%) et 192 déjà créés (70%). Pour 74 patients, le DP n'a pu être créé, car la carte vitale n'a pas été présentée (76%) ou le patient l'a refusé (24%). Les durées moyennes de présentation/création et d'implémentation du DP étaient respectivement 2min30 et 1min30. Huit traitements en cours étaient en moyenne recensés sur le DP. Cent quatre-vingt-dix-sept analyses d'IAM ont été réalisées pour 179 patients, en 7min30 en moyenne : 233 IAM avec le(s) médicament(s) rétrocédé(s) ont été identifiés (soit en moyenne 1 par patient), dont 213 associations déconseillées et 1 contre-indiquée. Une même IAM retrouvée plusieurs fois pour un patient compte pour un. Vingt-sept ont été notifiées au prescripteur et 7 prises en compte. L'anticancéreux le plus souvent impliqué dans les IAM notifiées est le palbociclib, à raison de 7 occurrences (25%) et représentant 15% des rétrocessions.

Discussion / Conclusion : Rapporté au nombre de patients, moins de DP ont été créés que dans l'étude de France M. *et al.*, mais plus de DP ont été implémentés et plus d'IAM identifiées. En effet, notre population est plus âgée, justifiant la présence de plus de DP, et les anticancéreux sont connus pour leur potentiel iatrogène. Les raisons de non-crédation du DP étaient similaires entre les 2 études. Le DP contribue ainsi à optimiser le suivi du patient, malgré des informations restreintes et souvent partielles, pouvant être complétées par d'autres sources. Son utilisation reste facile et peu chronophage : sa systématisation est donc envisageable. Il renforce également le lien ville-hôpital. A noter que le palbociclib, le plus impliqué dans les IAM notifiées, sera disponible en ville d'ici peu, nécessitant une vigilance accrue des pharmaciens d'officine. La présentation du DP au patient a également permis d'ouvrir le dialogue, soulevant notamment des questions relatives à la phytothérapie.

Mots-clés : Association de traitements Service de pharmacie d'hôpital Médicaments anticancéreux

Annexe 7 – Quels outils pour l’analyse des médicaments rétrocedés dans un centre de lutte contre le cancer ? Rencontres Convergences Santé Hôpital, Rennes, 2018.

S. LE TOHIC¹, F. DARBON¹, C. PAYSANT¹, M. CHERMETTE¹, S. BRANCO¹, E. FOUGEREAU¹

¹ : Pharmacie hospitalière, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Introduction : Lors de la rétrocession de médicaments, l’analyse des interactions médicamenteuses (IAM) est rarement réalisée, malgré des marges thérapeutiques étroites et un potentiel iatrogène important. En effet, les traitements dispensés en officine ne sont pas toujours connus et le thesaurus de l’Agence du médicament est rarement complet. Notre objectif est d’identifier l’outil le plus adapté à la recherche de potentielles IAM entre les médicaments inscrits sur le dossier pharmaceutique (DP) et le médicament rétrocedé.

Matériels & méthode : Cette étude prospective a inclus tous les patients rencontrés lors de rétrocessions de médicaments de décembre 2017 à mars 2018. A distance de la rétrocession, une analyse d’IAM a été réalisée à partir du DP. L’interne en pharmacie a utilisé le résumé des caractéristiques des produits, le tableau des interactions médicamenteuses des hôpitaux de Genève, DDI-Predictor et les bases de données Thériaque[®], Vidal[®], Drugs[®] et Univadis[®]. L’oncologue référent était informé par mail si l’impact était considéré comme significatif.

Résultats & discussion : Parmi les 351 ordonnances analysées, en moyenne une IAM avec le médicament rétrocedé était identifiée par prescription sur l’ensemble des sources. La durée moyenne d’analyse est de 8 min pour 7 sources. Quantitativement, l’outil le plus complet est Drugs[®], avec 501 IAM identifiées. Malgré 441 associations déconseillées (AD) et 2 contre-indiquées identifiées, seules 64 interventions pharmaceutiques (IP) ont été formulées au prescripteur : 28% ont eu une réponse favorable, 5% n’était plus d’actualité (arrêt du médicament, traitement au long cours bien toléré) et 67% n’ont pas fait l’objet d’un retour du médecin. Ainsi, qualitativement, l’outil Drugs[®] est significativement le plus pertinent, avec 54 IP formulées à partir de cette base. L’AD la plus souvent relevée lors de l’analyse, toute source confondue, est dexaméthasone-acétylsalicylate de lysine (n=56) : cette association étant validée dans la prise en charge du myélome multiple, cette IAM n’a pas été prise en compte. L’association palbociclib-atorvastatine représente 11% des IP et dexaméthasonecholecalciférol, 5%. Le médicament le plus souvent impliqué dans les IAM notifiées est le palbociclib, à raison de 11 occurrences (26%) et représentant 22% des ordonnances analysées. Cependant, l’impact clinique des IAM identifiées reste difficile à évaluer : le choix des IAM signalées est donc discuté avec un pharmacien pour ne pas alarmer à tort. Bien que non exhaustif, le DP semble être une bonne base d’analyse, à défaut d’une conciliation médicamenteuse. Par la suite, les IP pourraient être transmises aux médecins généralistes par messageries sécurisées.

Conclusion : Dorénavant, à chaque initiation de médicament rétrocedé, une analyse des IAM sera réalisée par l’interne en pharmacie à partir des données du DP et de la base de données Drugs[®]. Intégrer un outil d’analyse au DP contribuerait aussi à limiter l’iatrogénie médicamenteuse.

Mots clés : Interaction médicamenteuse, Intervention pharmaceutique, Chimiothérapie orale, Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, Dossier pharmaceutique

Annexe 8 – Médecines alternatives et complémentaires et anticancéreux oraux : expérience en rétrocession. Rencontres Convergences Santé Hôpital, Rennes, 2018.

S. LE TOHIC¹, F. DARBON¹, C. PAYSANT¹, M. CHERMETTE¹, S. BRANCO¹, A. HELVIG¹, E. FOUGEREAU¹

1 : Pharmacie hospitalière, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Introduction : Près d'un français sur deux a déjà pris un complément alimentaire, 1/3 n'en parle pas spontanément à leur médecin et 2/3 de ces derniers estiment ne pas suffisamment s'y connaître pour répondre aux questions. Or associés aux anticancéreux oraux (ATCO), les médecines alternatives et complémentaires exposent le patient à un risque d'interactions, pouvant impacter l'efficacité et la tolérance au traitement. Notre objectif est d'identifier toute interaction potentielle entre l'ATCO dispensé et les compléments alimentaires et les plantes pris par le patient.

Matériels & méthode : Cette étude prospective a inclus tous les patients rencontrés lors de rétrocessions de médicaments de décembre 2017 à mars 2018 ayant sollicité l'interne en pharmacie au sujet de compléments alimentaires ou de plantes. Une affiche sur cette thématique a été mise dans la salle d'attente pour les inciter à en parler. Les interactions potentielles avec l'ATCO rétrocedé ont été recherchées via PubMed et les bases de données Memorial Sloan Kettering Cancer Center et Hedrine[®]. Le patient était informé des résultats par téléphone et l'oncologue référent, par mail. Toute interaction potentielle, même faible et/ou observée in vitro, a été transmise par principe de précaution.

Résultats & discussion : Lors de la rétrocession de médicaments, 15 patients ont sollicité l'interne en pharmacie au sujet de leur consommation en compléments alimentaires et en plantes. Au total, 51 compléments alimentaires et/ou plantes différentes ont été étudiés, avec essentiellement le curcuma (n=10), l'ail (n=4) et le gingembre (n=3). Ils étaient principalement pris avec le palbociclib (n=9, 56%), l'olaparib (n=2, 12%) et l'osimertinib (n=2, 12%), sachant que les deux premiers sont à présent dispensés en ville. Dans 51% des cas, le complément ou la plante pris exposait à une interaction avec l'ATCO et dans 36%, aucune donnée n'était disponible, ne garantissant pas l'absence d'innocuité. Ainsi, 20 interactions différentes ont été identifiées avec l'ATCO rétrocedé, dont 14 inhibitions et 4 inductions de cytochromes (CYP) ou de transporteurs, un substrat de CYP et un ralentissement du transit intestinal. La suspension recommandée a été bien accueillie par les patients, conscients de l'enjeu de l'ATCO. La base Hedrine a été la plus contributive, utile dans 36% des cas. Cependant, la partie de la plante consommée n'a pas été prise en compte, souvent par manque d'informations, bien qu'influençant fortement son potentiel d'interaction.

Conclusion : Dans plus de ¾ des cas, le complément alimentaire ou la phytothérapie devait être suspendu pendant la prise d'ATCO. Leur recours étant de plus en plus répandu, il est essentiel d'encourager le patient à aborder spontanément le sujet avec son médecin ou son pharmacien et de former spécifiquement ces derniers. A notre niveau, cette réflexion a abouti à la création d'un outil Excel partagé, répertoriant le résultat de nos recherches successives.

Mots clés : Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, Chimiothérapie orale, Interaction médicamenteuse, Intervention pharmaceutique

Bibliographie

1. Renet S, Maritaz C, Lotz J-P, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. *Bull Cancer*. 2016;103:345–52.
2. Laoubi D, Hallouard F, Remy E, Leroy F, Bougle C, Monzat D, *et al.* La rétrocession, une activité rentable mais à risques. *Ann Pharm Fr*. 2018;76(5):391-8.
3. Société française d'hématologie. Livre blanc : L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie [En ligne]. 2016 [cité 30 août 2018]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/2017/06/livre-blanc-lorganisation-de-la-prise-en-charge-des-patients-sous-therapies-orales-en-hematologie/>
4. Gustafson E, Kettle JK. Analyzing Trends in Oral Anticancer Agents in an Academic Medical Facility. *J Hematol Oncol Pharm*. 2015;5(2):34-7.
5. Chappuy M, Garcia S, Uhres A-C, Janoly-Dumenil A, Dessault J, Chamouard V, *et al.* Interventions des pharmaciens sur les prescriptions ambulatoires dans le cadre de l'activité de rétrocession d'un centre hospitalier universitaire. *Ann Pharm Fr*. 2015;73(4):297-306.
6. France M, Leromain A, Jarre C, Hellot-Guersing M, Derharoutunian C, Gadot A, *et al.* Utilisation du dossier pharmaceutique en rétrocession : analyse de 5 mois d'expérimentation. *Ann Pharm Fr*. 2018;76(1):50-6.
7. Ordre National des Pharmaciens. Le Dossier Pharmaceutique : 10 ans après sa création, le DP continue d'évoluer avec une profession en pleine mutation [En ligne]. 2017 [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/Le-Dossier-Pharmaceutique-10-ans-apres-sa-creation>
8. Dony A, Baum T, Potier A, Doerper S, Guillaume V, Azizi Y, *et al.* Utiliser le dossier pharmaceutique pour concilier la capacité informationnelle du dossier pharmaceutique. 19èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière; 2015; Mâcon.
9. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001;250(4):327-41.
10. Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Grassin J, Dode X, Calop J. Gestion des interactions médicamenteuses par le pharmacien hospitalier : enquête sur les outils documentaires employés et expression du ressenti. *Pharm Hosp Clin*. 2012;47(4):230-7.
11. Bossaer JB, Thomas CM. Drug Interaction Database Sensitivity With Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis. *J Oncol Pract*. 2017;13(3):e217-22.
12. Les cancers en France en 2017 - L'essentiel des faits et chiffres [En ligne]. Institut national du cancer; 2018 [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2017-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
13. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, *et al.* Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(7):1383-9.
14. La chimiothérapie orale du cancer en 2014 [En ligne]. Institut national du cancer; 2015. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/>
15. Institut national du cancer. Plan Cancer 2014-2019. 2015.
16. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, *et al.* Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). *Bull Cancer*. 2017;104(9):727-34.

17. Instruction n°SG/DSSIS/INCa/2016/109 du 5 avril 2016 relative à l'actualisation pour 2017 de la cible du système d'information du dossier communicant de cancérologie.
18. Tribault G. La généralisation du DMP est en cours ce premier semestre et précisée dans une instruction [En ligne]. 2018. Disponible sur: <http://www.hospimedia.fr/actualite/articles/20180426-e-sante-la-generalisation-du-dmp-est-en>
19. Avenant 11 à la convention pharmaceutique de juillet 2017.
20. Décret n° 2016-914 du 4 juillet 2016 relatif au dossier médical partagé.
21. Regnier-Denois V, Poirson J, Soum Pouyalet F, Chauvin F. La chimiothérapie par voie orale: représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncol.* 2009;3(3):168-75.
22. Hébert G, Minvielle E, Palma MD, Lemare F. Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? *Bull Cancer.* 2018;105(3):245-55.
23. Leromain A, Gonzalez A, Derharoutunian C, Gadot A, Jarre C, Hellot-Guersing M. Enquête sur l'activité de rétrocession : nécessaire développement du lien ville-hôpital. Congrès de la société française de pharmacie clinique; 2016; Montpellier.
24. Trinh-Duc A, Painbeni T, Byzcko A, Fort P-A. Le dossier pharmaceutique dans un service d'accueil des urgences : évaluation de son accessibilité et de son impact sur le niveau de connaissance du traitement du patient. *Ann Pharm Fr.* 2016;74(4):288-95.
25. Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E, Pegus C. Impact of Clinical Oral Chemotherapy Program on Wastage and Hospitalizations. *J Oncol Pract.* 2011;7(3 Suppl):e25s-9s.
26. La Mutualité française. Les Français et l'automédication - Enquête réalisée à l'occasion du colloque « L'automédication : recul ou progrès ? » [En ligne]. 2017 [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mutualite.fr/presse/Les-Francais-et-l-automedication-une-enquete-exclusive-realisee-pour-la-Mutualite-Francaise-a-l-occasion-du-colloque-L-automedication-recul-ou-progres/>
27. Abbott R, Edwards S, Whelan M, Edwards J, Dranitsaris G. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2014;20(1):29-39.
28. Ollivier J, de Coucy A, Megne Wabo M, Bonnin M, Berroneau A, Servant V, *et al.* Intérêt du lien ville-hôpital lors de la dispensation en rétrocession de traitements innovants : exemple du Sacubitril/Valsartan. *Pharm Hosp Clin.* 2017;52(4):367-76.
29. Halpern R, Barghout V, Zarotsky V, Williams DE. Costs and utilization associated with imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Outcomes Manag.* 2009;16(5):215-23.
30. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia--a single-center observational study. *Ann Hematol.* 2012;91(5):679-85.
31. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
32. Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):272-81.
33. Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(3):403-20.
34. Ko Y, Tan S-LD, Chan A, Wong Y-P, Yong W-P, Ng RC-H, *et al.* Prevalence of the coprescription of clinically important interacting drug combinations involving oral anticancer agents in Singapore: a retrospective database study. *Clin Ther.* 2012;34(8):1696-704.

35. Bossaer JB, Chakraborty K. Drug interaction between idelalisib and diazepam resulting in altered mental status and respiratory failure. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2017;23(6):470-2.
36. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
37. Allenet B, Cabelguenne D, Lepelletier A, Prot-Labarthe S, Mouchoux C, Colomb R, *et al.* Le plan pharmaceutique personnalisé et le nouveau modèle de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin*. 2017;52(3):306-9.
38. Société française de pharmacie oncologique. Recommandations sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie [En ligne]. 2017 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/>
39. Arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l'avenant 12 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
40. Laugueux A, Legendre P, Fétique L, Bellay R, Menard P, Harry M, *et al.* Pharmaceutical consultations with patients treated with oral chemotherapy. *J Pharm Clin*. 2016;35(3):140-5.
41. Crespo A, Tyszkla M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2017;23(4):243-8.
42. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *BioMed Research International*. 2015.
43. Anticancéreux par voie orale - Recommandations et outils d'aide à la pratique [En ligne]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale>
44. Rodondi P. Place des médecines complémentaires en oncologie. *CAS pharmacie clinique*; 2017; Genève.
45. Conseil national de l'Ordre des médecins. Quelle place pour les médecines complémentaires ? [En ligne]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cn_webzine/2015-07/www/index.php#/page-2
46. Atelier Gestion des IAM – Utilisation des outils d'aide à la décision. Congrès de la société française de pharmacie clinique; 2018; Lille.
47. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, *et al.* Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer*. 2007;94(5):483-8.
48. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindault-Goebel F, Afchain P, de Gramont A, Garcia-Larnicol M-L, *et al.* Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bull Cancer*. 2007;94(11):1017-25.
49. Danno K, Colas A, Freyer G, Guastalla J-P, Duru G, Musial E, *et al.* Motivations of patients seeking supportive care for cancer from physicians prescribing homeopathic or conventional medicines: results of an observational cross-sectional study. *Homeopathy*. 2016;105(4):289-98.
50. Sarradon-Eck A, Bouhnik A-D, Rey D, Bendiane M-K, Huiart L, Peretti-Watel P. Use of non-conventional medicine two years after cancer diagnosis in France: evidence from the VICAN survey. *J Cancer Surviv*. 2017;11(4):421-30.
51. Boiteux-Jurain M, Gérard B, Perrin-Bonnot S, Fagnoni-Légat C, Clairet A, Limat S. Interactions entre la phytothérapie et les anticancéreux oraux : réalisation d'un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique. 13èmes Rencontres Converger Santé. 2017;52:e24.
52. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bull Cancer*. 2013;100(5):485-95.

53. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, *et al.* Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol.* 2005;16(4):655-63.
54. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, Gulati A, Kumar NB, Greenlee H, *et al.* Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e420S-e436S.
55. Yap KY-L, See CS, Chan A. Clinically-relevant chemotherapy interactions with complementary and alternative medicines in patients with cancer. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2010;2(1):12-55.
56. UK Medicines Information pharmacists for NHS healthcare professionals. Are there any complementary and alternative medicines that should be avoided in patients on cancer chemotherapy? 2016.
57. Service public. Quelles différences entre la médecine conventionnelle et les pratiques de soins non conventionnelles ? [En ligne]. 2018 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A12483>
58. Juanbeltz Zurbano R, Pérez-Fernández MD, Tirapu Nicolás B, Vera García R, De la Cruz Sánchez S, Sarobe Carricas MT. Complementary medicine use in cancer patients receiving intravenous antineoplastic treatment. *Farm Hosp.* 2017;41(5):589-600.
59. Boutet M, Dechambre M, Pistre P, De Gregori J, Boulin M, Cransac A, *et al.* Etat des lieux de l'utilisation de la phytothérapie chez les patients d'une unité médicale ambulatoire de cancérologie. In: 13èmes Rencontres convergence santé. Rennes; 2018.
60. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):773-83.
61. Philibert C, Hoegy D, Philippe M, Marec-Bérard P, Bleyzac N. Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *Bull Cancer.* 2015;102(10):854-62.
62. Cespharm. Le dossier pharmaceutique : plus de sécurité pour votre santé - Brochure destinée aux patients. 2017.
63. Code de la santé publique - Article L1111-23 Dossier médical partagé et dossier pharmaceutique [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000020890580&dateText>
64. Code de la sécurité sociale - Article R161-58-11 [En ligne]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000019940562&dateText=&categorieLien=cid>
65. Décret n°2015-208 du 24 février 2015 portant sur les durées d'accessibilité et de conservation dans le dossier pharmaceutique des données relatives à la dispensation des vaccins et des médicaments biologiques.
66. Alegre O. Le dossier pharmaceutique [Thèse d'exercice]. Amiens, France: Picardie Jules Verne; 2015.
67. Nombre de PUI conventionnées - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Carte-regionale-DP-en-Pharmacie-a-Usage-Interieur/Nombre-de-PUI-conventionnees>

68. Code de la sécurité sociale - Article R161-58-10 [En ligne]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000019940562&dateTexte=&categorieLien=cid>
69. Ordre National des Pharmaciens. Les logiciels validés dossier pharmaceutique [En ligne]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Les-logiciels-valides-DP>
70. Ordre National des Pharmaciens. Tous pharmaciens - Baromètres de satisfaction sur le DP : principaux enseignements 2017 [En ligne]. 2018 [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/La-revue-Tous-Pharmaciens>
71. Loi n°2007-127 du 30 janvier 2007 ratifiant l'ordonnance n° 2005-1040 du 26 août 2005 relative à l'organisation de certaines professions de santé et à la répression de l'usurpation de titres et de l'exercice illégal de ces professions et modifiant le code de la santé publique (Titre résultant de la décision du Conseil constitutionnel n° 2007-546 DC du 25 janvier 2007) - Article 25.
72. Décret n°2008-1326 du 15 décembre 2008 relatif au dossier pharmaceutique.
73. Ordre National des Pharmaciens. Gouvernance et conduite du Dossier Pharmaceutique [En ligne]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Gouvernance-et-conduite-du-DP>
74. Loi n°2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique.
75. Décret n° 2017-878 du 9 mai 2017 relatif au dossier pharmaceutique.
76. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie - Article 3, 5, 7 et 23.
77. Ordre National des Pharmaciens. Evaluation du Dossier Pharmaceutique [En ligne]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Evaluation-du-DP>
78. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le Dossier Pharmaceutique ? [En ligne]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu'est-ce-que-le-DP>
79. France M, Kalfon S, Ferrier A, Videau M, Leromain A, Gadot A, *et al.* Dossier Pharmaceutique aux rétrocessions : ville et hôpital connectés ? 20ème édition des Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière; 2016; Berne.
80. Jurado C, Calmels V, Lobinet E, Divol E, Hanaire H, Metsu D, *et al.* The Electronic Pharmaceutical Record: A new method for medication reconciliation. *J Eval Clin Pract.* 2018;
81. Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Evaluation du Dossier Pharmaceutique : de sa mise en oeuvre aux Interventions Pharmaceutiques. Conférence de presse; 2015; Paris.
82. Résultats de la première étude de perception du dossier pharmaceutique. Conférence de presse de rentrée sur le dossier pharmaceutique; 2009; Paris.
83. Les dossiers pharmaceutiques à la conquête des pharmacies à usage intérieur. *Le journal de l'Ordre national des pharmaciens.* mai 2012;7-8.
84. Ordre National des Pharmaciens. Comment présenter le DP à vos patients ? 2018.
85. Code de la sécurité sociale - Article R161-58-6 [En ligne]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=F998BA711B6421F26CFC64A53507ACDA.tplgfr23s_2?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000019941660&dateTexte=20180910&categorieLien=id
86. Direction des technologies en santé - Communications - Ordre National des Pharmaciens. Rapport d'activité 2016 - Le Dossier Pharmaceutique [En ligne]. 2017 [cité 11 juill 2018].

- Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-d-activite/Rapport-d-activite-2016-Le-DP-Direction-des-technologies-en-sante>
87. Code de la sécurité sociale - Article R161-58-5 [En ligne]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000019940548&dateTexte=&categorieLien=cid>
 88. Ordre National des Pharmaciens. Brochure « Zoom sur le DP en établissement de santé » [En ligne]. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/view/full/397808>
 89. Code de la sécurité sociale - Article R161-58-9 [En ligne]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000019940558&dateTexte=&categorieLien=cid>
 90. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(6):641-51.
 91. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-97.
 92. 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;22(10):2334-41.
 93. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):592-600.
 94. Morival C, Mathieu C, Gouverneur A, Noize P, Le Corre P. Etude des interactions médicamenteuses en ambulatoire chez les patients atteints de cancer. In: 13èmes Rencontres convergence santé. Rennes; 2018.
 95. Bonnabry P. Les interactions médicamenteuses : injections de rappel. Société de pharmacie du canton de Genève; 2001; Genève.
 96. Abbara C, Lelièvre B, Bourneau-Martin D, Diquet B. Interactions médicamenteuses en pratique quotidienne. *EMC Méd.* 2014;9(1):1-5.
 97. Mathieu N. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la réalité [Thèse d'exercice]. Nancy 1: Université Henry Poincaré; 2008.
 98. Tod M, Goutelle S, Bleyzac N, Bourguignon L. A Generic Model for Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Efflux Transporters and Cytochromes: Application to P-Glycoprotein and Cytochrome 3A4. *Clin Pharmacokinet.* 2018;
 99. Gonce L-C. Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses : cas pratiques en gériatrie [Thèse d'exercice]. Grenoble: Université Joseph Fourier; 2011.
 100. Chapuis C, Juste M. Comment optimiser l'analyse pharmaceutique et la recherche des interactions ? 1ère journée thématique de la pharmacie hospitalière: les interactions médicamenteuses; 2012; Paris.
 101. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(3):115-21.
 102. Pergolizzi JV, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, Ben-Joseph R, Summers KH. Exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among osteoarthritis patients: incremental risk of multiple prescriptions. *Pain Pract.* 2011;11(4):325-36.
 103. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses et cytochromes [En ligne]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur:

[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)

104. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaï C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Les matinées avec la presse - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; 2008.
105. VIDAL. Site internet Vidal® [En ligne]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
106. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses [En ligne]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>
107. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Identification of drug interactions in hospitals--computerized screening vs. bedside recording. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(2):131-9.
108. Weideman R, Bernstein I, McKinney W. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(15):1524-9.
109. Meštrović A, Staničić Ž, Hadžiabdić MO, Mucalo I, Bates I, Duggan C, *et al.* Evaluation of Croatian Community Pharmacists' Patient Care Competencies Using the General Level Framework. *Am J Pharm Educ.* 2011;75(2):36.
110. Edmond E, Al-Hamouz S, Tallis R, Vellodi C. Determining drug-drug interactions and related effects on microcomputers. 1987;20:85-98.
111. Saint-Salvi B, Hueber S. Données d'essais cliniques et de pharmacovigilance post-AMM à l'intérêt du Thésaurus. 1ère journée thématique de la pharmacie hospitalière : les interactions médicamenteuses; 2012; Paris.
112. Haute Autorité de Santé. Bases de données sur les médicaments ayant reçu un agrément HAS [En ligne]. 2017 [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2790851/fr/bases-de-donnees-sur-les-medicaments-ayant-recu-un-agrement-has
113. Renard P-Y, Egot J, Morichon E, Varin R, Dieu B. Point rapide sur quatre bases de données médicamenteuses françaises agréées en 2015. *Pharm Hosp Clin.* 2016;51(1):51-8.
114. Thériaque [En ligne]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/>
115. Thésorimed [En ligne]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://theso.prod-un.thesorimed.org>
116. BCB Dexther. Base Claude Bernard [En ligne]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/>
117. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Michel Juste, *et al.* Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. *Presse Med.* 2008;37:654-64.
118. Hacin L, Mainar A, Édouard B. Évaluation des bases de données médicamenteuses disponibles sur le marché français. *Ann Pharm Fr.* 2013;71(2):123-34.
119. Univadis. Interactions médicamenteuses [En ligne]. [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/references/interaction-checker>
120. Medscape. Multi-Drug Interaction Checker [En ligne]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
121. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, Zhu Q, Stan J, Tatonetti NP, *et al.* Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform.* 2015;55:206-17.
122. Lorenzini KI, Reutemann B, Samer CF, Guignard B, Bonnabry P, Dayer P, *et al.* Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes ? *Rev Med Suisse.* 2012;8:1978-82.

123. Drug Interaction Checker [En ligne]. [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: https://www.drugs.com/drug_interactions.php
124. Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(1):63-7.
125. Micromedex [En ligne]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com>
126. Lexi-Interact [En ligne]. [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: <https://online.lexi.com/lco/action/interact>
127. MedicinesComplete. Stockley's Interactions Checker [En ligne]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <https://about.medicinescomplete.com>
128. Rubrichi S, Quaglini S, Spengler A, Russo P, Gallinari P. A system for the extraction and representation of summary of product characteristics content. *Artif Intell Med.* 2013;57(2):145-54.
129. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Compte-rendu de séance. 2016 déc. Report No.: GT 04-IAM-n°2016-04.
130. Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction - DDI-Predictor Academic version [En ligne]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
131. Equipe de pharmacologie et toxicologie cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, CYP450 et PgP. 2017.
132. Indiana University, School of Medicine, Department of Medicine. Table de Flockhart [En ligne]. 2016 [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>
133. Radboud UMC, University of Liverpool. Cancer Drug Interactions Checker [En ligne]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://cancer-druginteractions.org/checker>
134. Fungal Pharmacology [En ligne]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.fungalpharmacology.org/>
135. CredibleMeds [En ligne]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://crediblemeds.org/>
136. Cossin S. Interactions médicamenteuses, données liées et applications [Thèse d'exercice]. Bordeaux: Victor Segalen; 2016.
137. Hines LE, Saverno KR, Warholak TL, Taylor A, Grizzle AJ, Murphy JE, *et al.* Pharmacists' awareness of clinical decision support in pharmacy information systems: an exploratory evaluation. *Res Social Adm Pharm.* 2011;7(4):359-68.
138. Wong C-M, Ko Y, Chan A. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: profiling and comparison of two drug compendia. *Ann Pharmacother.* 2008;42(12):1737-48.
139. Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Calop J, Dode X, Grassin J, *et al.* Gestion des interactions médicamenteuses en routine clinique: avons-nous le bon outil? *Pharm Hosp Clin.* 2011;46:282-4.
140. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27.
141. Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Bergen RC, *et al.* Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(19):1983-91.
142. Fusier I, Freville C, Tollier C, Husson M-C. Discordances d'informations sur les interactions médicamenteuses: analyse par un auteur d'une base de données informatisée sur le médicament pour les professionnels de santé. *J Pharm Clin.* 2004;23(1):25-30.

143. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):327-35.
144. Shah VS, Weber RJ, Nahata MC. Contradictions in contraindications for drug-drug interactions. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):409-11.
145. Horn JR, Hansten PD. Careful scrutiny of the evidence for drug-drug interactions in clinical decision support systems is necessary. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9):713.
146. Kahri J, Valkonen M, Bäcklund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(12):905-7.
147. Böttiger Y, Laine K, Andersson M. SFINX-a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:627-33.
148. Van Roon E, Flikweert S, Le Comte M. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf*. 2005;28:1131-9.
149. Charpiat B. Interaction entre l'acide mycophénolique et le fer : faut-il la prendre en compte ? *Rev Prescrire*. 2011;329:235-6.
150. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients--frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(9):675-81.
151. Li A, Zhao S, Jodlowski TZ. How up-to-date is your drug-drug interaction database? *Ann Pharmacother*. 2011;45(12):1591-2.
152. Li Wan Po A. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: the bollards and flashing lights syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:97-9.
153. Mille F, Schwartz C, Brion F, Fontan J, Bourdon O, Degoulet P. Analysis of overridden alerts in a drug-drug interaction detection system. *Int J Qual Health Care*. 2008;20:400-5.
154. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(5):377-82.
155. Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(6):871-82.
156. Puckett W, Visconti J. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital. - PubMed - NCBI. *Am J Hosp Pharm*. 1971;28(4):247-53.
157. Veyriac E. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider – Le guide 2009. *Rev Prescrire*. 2008;28(Suppl 302).
158. Saverno KR, Malone DC, Kurowsky J. Pharmacy students' ability to identify potential drug-drug interactions. *Am J Pharm Educ*. 2009;73(2):27.
159. Warholak TL, Menke JM, Hines LE, Murphy JE, Reel S, Malone DC. A drug-drug interaction knowledge assessment instrument for health professional students: a Rasch analysis of validity evidence. *Res Social Adm Pharm*. 2011;7(1):16-26.
160. Code de la santé publique - Article L5125-23 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025123121&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte>
161. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract*. 2017;13(7):e613-22.

162. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):393.
163. Doukhan D. Une tribune acide contre les médecines douces [En ligne]. 2018. Disponible sur: www.lequotidiendupharmacien.fr
164. Bellanger E. En pleine polémique sur les thérapies alternatives, un médecin généraliste fonde une école de naturopathie [En ligne]. 2018. Disponible sur: www.lequotidiendumedecin.fr
165. Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie. Cycle de formations à la phytothérapie [En ligne]. [cité 10 mars 2018]. Disponible sur: iepp-eu.com/wp-content/uploads/2013/04/Cycle-de-Phyto-aromathérapie.pdf
166. Ordre National des Pharmaciens. Tous pharmaciens - Se former aux usages traditionnels des plantes. sept 2017;39.
167. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, *et al*. National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4095-101.
168. Hogle BC, Guan X, Folan MM, Xie W. PXR as a mediator of herb-drug interaction. *J Food Drug Anal*. 2018;26(2S):S26-31.
169. Aloy B. Phytothérapie : peut-on prescrire sans risque chez le patient insuffisant rénal ? - La Lettre d'ICAR. 2018.
170. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: [En ligne]. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
171. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Integrative Medicine: Search About Herbs [En ligne]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
172. Herbs at a Glance [En ligne]. NCCIH. 2011 [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/health/herbsataglance.htm>
173. Natural Medicines Comprehensive Database: Unbiased, Scientific Clinical Information on Complementary, Alternative, and Integrative Therapies [En ligne]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: [http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/\(X\(1\)S\(jffcti45w2vhjt45uor5ixu4\)\)/home.aspx?cs=&s=ND&AspxAutoDetectCookieSupport=1](http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/(X(1)S(jffcti45w2vhjt45uor5ixu4))/home.aspx?cs=&s=ND&AspxAutoDetectCookieSupport=1)
174. Therapeutic Research Center. Welcome to the Natural Medicines Research Collaboration [En ligne]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
175. MedicinesComplete. Stockley's Herbal Medicines Interactions [En ligne]. [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: <https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-herbal-medicines-interactions-2/>
176. Pourroy B, Letellier C, Helvig A, DeCrozals F, Chanet B, Alessandra C. Elaboration, mise en place et évaluation d'un outil d'aide à la détection d'interactions entre plantes et médicaments anticancéreux. Société Française de Pharmacie Oncologique; 2015; Nantes.
177. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
178. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Question phytothérapie - Répondre aux patients atteints de cancer, Volume 1 [En ligne]. 2017 [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: www.afsos.org/wp-content/uploads/2017/.../AFSOS_Livret-phyto_interactif-protege.pdf
179. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):1-16.
180. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines. 2nd Revised edition. Pharmaceutical Press; 2013. 528 p.

181. Baconnier G. Le cynorhodon : aujourd'hui et demain [Thèse d'exercice]. Grenoble: Université Joseph Fourier; 2008.
182. Poirot T. Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. Nancy: Université de Lorraine; 2016.
183. Société Française de Pharmacie Oncologique. Oncolien [En ligne]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <http://oncolien.sfpo.com/>
184. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(3):359-77.
185. Lehmann H, Pabst J-Y. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. *Ann Pharm Fr*. 2016;74(1):49-60.
186. Haute Autorité de Santé. Note méthodologique et de synthèse documentaire Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires, 2015. [En ligne]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201504/note_methodologique_p_olypathologie_de_la_personne_agee.pdf
187. Organisation mondiale de la santé. Vieillesse et santé - Aide mémoire n°404, WHO [En ligne]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>
188. Institut ViaVoice. Le dossier pharmaceutique. 2011.
189. Van Leeuwen RWF, Jansman FGA, van den Bemt PMLA, de Man F, Piran F, Vincenten I, *et al*. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol*. 2015;26(5):992-7.
190. Jurus V, Bossaert S, Charpiat B. Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments antirétroviraux. *J Pharm Clin*. 2006;25(3):153-9.
191. Institut national du cancer. Innovation médicamenteuse en cancérologie - Etude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation [En ligne]. 2018 [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/221266/3014211/file/Innovation_medicamenteuse_en_cancerologie__etude_internationale_definition_et_acces_innovation_mel_20180119.pdf
192. Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ*. 2006;333(7559):143-5.
193. Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, Goldstein K, Johnston JA, Ryan TP. Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118991.
194. Gabriel L, Tod M, Goutelle S. Quantitative Prediction of Drug Interactions Caused by CYP1A2 Inhibitors and Inducers. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(8):977-90.
195. Koessler N, Petit-Jean E, Prebay D, Coliat P. Détectabilité des interactions plantes-médicaments (IMP) : Tests d'interactions entre 10 bases de données ou référentiels. Les bases de données d'interactions entre les médicaments et les plantes donnent-elles les mêmes informations ? XIèmes Journées Nationales Actualités en Oncologie;
196. Machet G, De falvelly D, Haguenauer D, Szekely C. Expérimentation de l'utilisation du dossier pharmaceutique par le corps médical dans un hôpital gériatrique : point d'étape. *Pharm Hosp Clin*. 2015;50(3):336-7.
197. Nucci J, Le Roy C, Deville L, Madelaine I, Fontaine J-P, Touratier S. Place du dossier pharmaceutique parmi les autres sources disponibles sur les traitements des patients à leur arrivée aux urgences. 39ème congrès de l'association de pharmacie hospitalière de l'Île-de-France; 2017; Paris.
198. Breteau A, Bazire C. Dans quelles mesures le dossier pharmaceutique est-il contributif lors de l'admission du patient en SSR gériatrique ? *Pharm Hosp Clin*. 2013;48(4):281.

199. Patients refusant ouverture d'un DP - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Cartes-departementales-DP-en-officine/Patients-refusant-ouverture-d-un-DP>
200. Mille F. Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles & propositions d'améliorations. [Paris]: Université Pierre et Marie Curie; 2008.
201. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, *et al.* Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1071-8.
202. Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, *et al.* Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire. *Rev Med Interne*. 2010;31(12):804-11.
203. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, *et al.* Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1095-103.
204. Castronovo A, Gervais F, Mongaret C, Slimano F. Pharmacists' interventions on prescription problems in one French community pharmacy: A prospective pilot study. *Ann Pharm Fr*. 2018;76(4):299-305.
205. Massat C. Prévalence des interactions médicamenteuses avec les anticancéreux oraux : exemple des thérapies ciblées du cancer du rein [Thèse d'exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2015.
206. Dauchy S, Dolbeault S, Reich M. Depression in cancer patients. *EJC Suppl*. 2013;11(2):205-15.
207. Philippe M, Jean-Bart E, Coutet J, Bourdelin M, Renzullo C, Coursier S, *et al.* Application en routine de la priorisation de l'analyse pharmaceutique vers les prescriptions à haut risque iatrogène. *Pharm Hosp Clin*. 2017;52(3):229-36.
208. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):709-14.
209. Savanovitch C, Bedhomme S, Lander AV, Prunet-Spano C, Vennat B. IPADAM quali « Interventions Pharmaceutiques À propos du Dossier pharmaceutique et de l'AutoMédication » : expérience des équipes officinales et ressenti des patients. *Ann Pharm Fr*. 2018;76(5):399-407.
210. Citrin DL, Gupta D, Birdsall TC, Aslam A, Grutsch JF, Wodek T, *et al.* Prevalence of use of herbal therapies in adult cancer patients: Potential for herb-drug interactions. *J Clin Oncol*. 2005;23(16_suppl):6086-6086.
211. Allenet B, Lehmann A, Baudrant M, Gauchet A. Il nous faut arrêter de parler du patient « non observant » à ses traitements mais plutôt d'un patient présentant des difficultés d'adhésion médicamenteuse. *Ann Pharm Fr*. 2018;
212. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose F-X, *et al.* Développement de l'échelle multidimensionnelle « Cléo » pour évaluer la pertinence d'une intervention pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin*. 2014;49(2):e21.
213. Boiteux-Jurain M, Bichard D, Chabanon P, Berthou J, Medjoub M, Cornette C, *et al.* Mise sous assurance qualité de l'analyse pharmaceutique : évaluation des pratiques. *Pharm Hosp Clin*. 2017;52(3):260-8.
214. Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson J-L, *et al.* Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin*. 2001;20(2):118-23.

215. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, *et al.* Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(3):342-53.
216. Chan A, Tan S-H, Wong CM, Yap KY-L, Ko Y. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: a Delphi survey of oncology pharmacists. *Clin Ther.* 2009;31(2):2379-86.
217. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
218. Schwiertz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B. Number and nature of drug interactions concerning antineoplastic drugs. 2007;94(5):477-82.

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.