



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°16

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 28 janvier 2022 par

Mme ORTHOLAND Justine

Née le 13 août 1997

à LYON 03

Détecter et gérer les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques : création et test d'un outil visuel et synthétique.

JURY

Présidente du jury : Mme RIOUFOL Catherine, Professeur des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier

Directrice de thèse : Mme GUERIN-ROLLIN Aurélie, Pharmacien Assistant Spécialiste

Autres membres du jury :

Mme CAFFIN Anne-Gaëlle, Pharmacien Praticien Hospitalier
Mme DOLEANS JORDHEIM Anne, Maître de Conférences des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier
Mme MOYRET-LALLE Caroline, Professeur des Universités

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Claude DUSSART
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE

Polytech Lyon

Directeur : M. Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : M. Christophe VITON

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)

Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

- Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
- Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- Madame Anne DENUZIERE (MCU)
- Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
- Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
- Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

- Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
- Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
- Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
- Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
- Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
- Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
- Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
- Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
- Madame Giovanna LOLLO (MCU)
- Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
- Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
- Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

- Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
- Madame Laurence HEINRICH (MCU)
- Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
- Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
- Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

- Madame Valérie SIRANYAN (PR)
- Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

- Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
- Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

- Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU–PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :



- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

Remerciements

A Madame la Professeure Catherine RIOUFOL, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour votre confiance dans la réalisation de ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

A Madame la Docteure Aurélie GUERIN-ROLLIN, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Je serai toujours reconnaissante pour tes conseils, ta patience et ton soutien. Merci d'avoir toujours été aussi disponible, à l'écoute et de m'avoir toujours encouragé à faire mieux. Que ce travail soit le reflet de tous nos efforts.

A Madame la Docteure Anne-Gaëlle CAFFIN, je te remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Merci encore pour ton soutien dans l'écriture de cette thèse, pour les relectures, tes conseils et ton accompagnement.

A Madame la Docteure Anne DOLEANS JORDHEIM, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Je tenais également à vous remercier pour votre investissement dans la filière Recherche, qui ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui sans vous.

A Madame la Professeure Caroline MOYRET-LALLE, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Je tenais également à vous remercier au même titre que Madame Anne Doléans Jordheim pour votre implication dans la filière Recherche, c'est réelle une chance de vous avoir.

A Mesdames les Docteurs Amandine BAUDOUIN et Florence RANCHON, merci pour tous vos précieux conseils et nombreuses relectures qui m'ont grandement aidé dans la réalisation de ce travail.

A mes parents, pour ces dernières 24 années de joie et de rires. Pour tous nos voyages, aventures et découvertes mais aussi pour votre amour, patience et compassion. Merci également pour l'éducation que vous nous avez donnée à Camille, Emma et moi, et de nous avoir toujours poussé vers la réussite (bien

qu'elles en gardent des mauvais souvenirs pour leurs devoirs de maths avec Papa hahaha). J'espère que ce travail vous rendra fiers.

A Pépé et Mémé, merci pour tous les week-ends et vacances passés à la Caspienne. Pour les cueillettes de mûres, les cabanes, les confitures, les allers-retours au jardin, les chasses aux œufs, les cassettes de TomTom et Nana, pour la fameuse quiche et j'en passe. Je vous aime tous les deux.

A Camille (Lilypuce du 1er âge) et Emma (Pouffin du 3e âge), c'est difficile de résumer en quelques lignes ce que vous m'avez apporté durant toutes ces années sans partir dans des discours très cucu. Je vais faire simple et juste vous dire merci pour tout, je n'aurais pas pu imaginer partager ma vie avec de meilleures sœurs que vous deux. Je vous aime toutes les deux, et qu'on ne reparle plus jamais de ce qui a été dit dans ces remerciements s'il vous plait !

A Thomas, pour tout le bonheur que tu apportes à Suzie et moi tous les jours. Merci de rendre mon quotidien toujours plus joyeux et radieux, malgré mes quelques râlouilles. Je ne peux qu'avoir hâte de toute cette vie d'amour et de tendresse à deux.

A Ahava, merci pour tout. Pour des années de fous rires, d'amour et d'amitié. J'espère que tu es aussi fière que je le suis de la femme que tu es devenue, je sais que ça n'a pas été facile mais on y est arrivées ensemble. Merci de partager avec le monde la personne que tu es, je suis persuadée que c'est un bien meilleur endroit grâce à toi.

A Nael, pour le bonheur d'avoir élevé Giuseppe à deux. Tu es sans hésiter une de mes plus belles rencontres jusqu'aujourd'hui. Je suis tellement contente de tous les moments qu'on a partagés, littéralement tous les deux pendant que les autres s'amuse. Que l'on continue à avoir une pensée pour Marc, et qu'on se promette une chose, plus de WEI ni de baptêmes.

A mes copains du lycée, Léo, Victor, Mel, Charly, Alex, Loulou, Tristan, Andrea et Romane, merci d'être arrivés au moment où j'en avais le plus besoin. On a grandi ensemble et vous êtes devenus pour moi une deuxième famille. J'ai toujours trouvé en vous réconfort et soutien, et pour ça merci. A nos

prochaines soirées à chanter (crier) Sweet Escape ou les Black Eyed Peas, on l'espère à Cogny hihhi.

A Ahava, Alice, Clem, Constance, Emma, Juliette, Lola et Rita, pour nos amitiés qui ne cessent d'évoluer. Je ne peux qu'être heureuse de tout ce qu'on a partagé et ce qu'on continue à vivre ensemble. Que nos apéros sur la terrasse du 106bis perdurent, que l'on continue à chanter avec passion tous les hits des années 2000 à toutes les soirées, et surtout, à notre prochaine redécouverte aux Alberts.

A Clem, Guery, Mamat, Max, Nael, Rita, Thomas et Zach, quand je parle de mes potes de pharma, c'est bien à vous que je me réfère. Merci de toujours vouloir faire plein de trucs, des week-ends à la campagne, au ski, des brunchs, des billards, et ce, toujours avec un maximum de sourires. Continuons ensemble à embêter Zaque encore bien longtemps.

A la Pharmax, pour toutes ces années plus que dignement célébrées.

A mes co-externes Juliette, Johan, Manon et Nael, à nos galères et surtout aux histoires de Jojo qui nous ont quand même bien fait rire. Merci pour ces quelques mois qui ont été malgré tout plutôt cool !

A Gaëlle, à nos galères du début et où nous en sommes aujourd'hui.

Table des matières

1. Liste des figures et tableaux.....	16
2. Table des abréviations.....	18
3. Introduction.....	20
3.1. Cancers	20
3.1.1. Données épidémiologiques du cancer	20
3.1.2. Prise en charge du cancer	20
3.1.3. Essor des anticancéreux oraux et virage ambulatoire	21
3.2. Thrombose	22
3.2.1. Données épidémiologiques sur la thrombose et étiologies	22
3.2.2. Prise en charge de la thrombose	23
3.3. Thrombose et cancers	23
3.3.1. Thrombose et cancers.....	23
3.3.2. Co-prescriptions antithrombotiques/anticancéreux oraux.....	24
3.3.3. Rôle du pharmacien.....	25
4. PARTIE 1 : Anticancéreux oraux et antithrombotiques : un outil visuel et synthétique des interactions médicamenteuses.	26
4.1. Contexte et objectifs	26
4.2. Matériel et méthodes	26
4.3. Résultats.....	29
4.4. Conclusions	69

5. PARTIE 2 : Détecter et gérer les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques : une contribution du programme Oncoral.	70
5.1. Contexte et objectifs	70
5.2. Matériel et méthodes	70
5.3. Résultats.....	72
5.4. Conclusions	83
6. Discussions générales et limites.....	84
7. Conclusions générales.....	86
8. Communications associées	88
9. Références bibliographiques	90

1. Liste des figures et tableaux

➤ Liste des figures

Figure 1. Nombre de molécules anticancéreuses par voie orale ayant une AMM.....	21
Figure 2. Principaux chiffres de la construction de l’outil.....	36
Figure 3. Principaux résultats chiffrés de l’analyse.....	76

➤ Liste des tableaux

Tableau 1a. Interactions anticancéreux oraux "agents alkylants", "antimétabolites", "alcaloïdes végétaux", "antibiotiques cytotoxiques" / cytochromes.....	30
Tableau 1b. Interactions anticancéreux oraux "inhibiteurs des protéines kinases" / cytochromes.....	31
Tableau 1c. Interactions anticancéreux oraux "autres antinéoplasiques", "antineoplasiques immunosuppresseurs" / cytochromes.....	33
Tableau 2a. Interactions AVK / Anticancéreux oraux.....	37
Tableau 2b. Interactions AOD / Anticancéreux oraux.....	41
Tableau 2c. Interactions Antithrombines injectables / Anticancéreux oraux.....	45
Tableau 2d (1). Interactions Héparines / Anticancéreux oraux.....	48
Tableau 2d (2). Interactions Héparines / Anticancéreux oraux.....	51
Tableau 2e (1). Interactions Antiagrégants plaquettaires / Anticancéreux oraux.....	54
Tableau 2e (2). Interactions Antiagrégants plaquettaires / Anticancéreux oraux.....	57
Tableau 2e (3). Interactions Antiagrégants plaquettaires / Anticancéreux oraux.....	60
Tableau 2f. Interactions Antithrombotiques "Autres" / Anticancéreux oraux.....	64
Tableau 3. Récapitulatif des pathologies ou organes touchés dans la population sélectionnée	

avec leur incidence	74
Tableau 4. Prescriptions d'anticancéreux oraux et d'antithrombotiques dans la population sélectionnée avec leurs incidences.	75
Tableau 5. Interactions médicamenteuses retrouvées dans la population sélectionnée décrites par l'outil.	79

2. Table des abréviations

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulant oral direct

ARS : Agence Régionale de Santé

ATCO : Anticancéreux oral

ATH : Antithrombotique

AUC : Aire sous la courbe

AVK : Antivitamine K

Classification ATC : Anatomical therapeutic chemical classification system

CYP : Cytochrome P450

DDJ : Dose définie journalière

DDI : Drug-drug interaction

EMA : European Medicines Agency

IM : Interaction médicamenteuse

INCa : Institut National du Cancer

INR : International normalized ratio

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ITAC : International Initiative on Thrombosis and Cancer

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MALT : Musoca-associated lymphoid tissue

MedDRA : Medical dictionary for regulatory activities

MTEV : Maladies thrombo-embolique veineuse

POEMS : Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

3. Introduction

3.1. Cancers

3.1.1. Données épidémiologiques du cancer

En France, 380 000 nouveaux cas de cancers sont recensés par an. Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon puis le cancer colorectal. Chez la femme, le cancer le plus fréquent est celui du sein, puis le cancer colorectal et celui du poumon (1). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme (2).

En 2018, on recense 157 400 décès par an dûs à un cancer. Le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardiovasculaires (3). Le cancer le plus meurtrier reste à ce jour le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme (2).

3.1.2. Prise en charge du cancer

La prise en charge des cancers est une démarche pluridisciplinaire et dépendante de nombreux facteurs propres à chaque patient (p.ex. type de cancer, stade de la pathologie, critères histologiques, souhaits du patients). De nombreux traitements sont disponibles en France, comme la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie intraveineuse et aujourd'hui les anticancéreux oraux (ATCO).

La chirurgie reste à ce jour le premier traitement des tumeurs solides. En 2017, les hospitalisations pour chirurgie du cancer représentaient 6,4% de l'activité hospitalière totale en oncologie (4). La chirurgie a pour but l'exérèse de la tumeur et des ganglions locorégionaux lorsqu'une tumeur n'a pas de métastases (5, 6). Bien que la chirurgie puisse être curative, elle est parfois insuffisante ou impossible.

La radiothérapie, également traitement local ou locorégional, utilise les rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Selon l'Institut National du Cancer (INCa), la moitié des patients atteints de cancers sont traités à un moment dans leur parcours de soins par la

radiothérapie (7).

La chimiothérapie est quant à elle un traitement systémique. Elle représente 41% des prises en charge pour cancers en établissements de santé (4). Bien que largement prescrites, les chimiothérapies injectables sont pourvoyeuses de nombreux effets indésirables.

Les anticancéreux oraux représentent une alternative aux chimiothérapies injectables. La voie orale permet de réduire de nombreuses contraintes imposées par les chimiothérapies injectables (p.ex. les déplacements fréquents à l'hôpital, la durée de perfusion et le risque de complications au site d'injection). Bien que moins invasifs et pourvus d'une administration plus simple, les anticancéreux oraux nécessitent une surveillance et un suivi médical équivalents aux formes injectables (8).

3.1.3. Essor des anticancéreux oraux et virage ambulatoire

On observe un véritable essor de mise sur le marché des anticancéreux oraux (9). La Figure 1 illustre le nombre croissant d'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des anticancéreux oraux entre 1995 et 2015 (10).

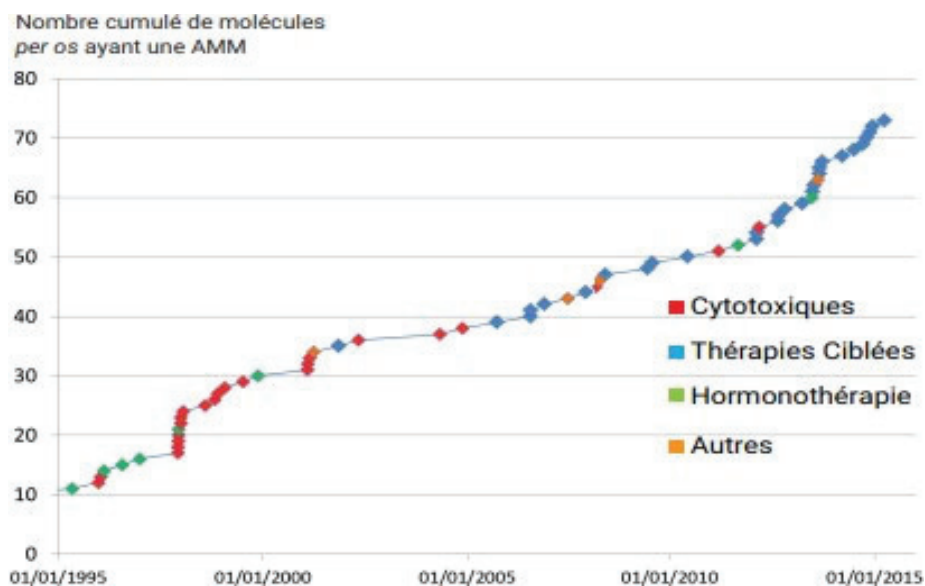


Figure 1. Nombre de molécules anticancéreuses par voie orale ayant une AMM (10).

En 2014, 22 000 patients étaient traités par anticancéreux oraux disponibles en ville hors hormonothérapie (11).

Cette augmentation des prescriptions d'anticancéreux oraux est notamment expliquée par le virage ambulatoire observé depuis le « Plan Cancer 2014-2019 » de l'INCa (12). Celui-ci visait à valoriser une nouvelle organisation avec une liaison entre ville et hôpital. Il s'est articulé autour de plusieurs actions, dont :

- Action 3.1 : Définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital.
- Action 3.2 : Adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales.
- Action 3.3 : Impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie.
- Action 3.4 : Définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.

3.2. Thrombose

3.2.1. Données épidémiologiques sur la thrombose et étiologies

Bien que la thrombose soit un réel enjeu de santé publique du fait de sa mortalité et morbidité, les données épidémiologiques restent à ce jour assez limitée. Il y aurait annuellement en France environ 130 000 patients hospitalisés pour maladie thrombo-embolique veineuse en 2014 (13), dont environ 10 000 décès (14).

L'étiologie de la thrombose a été décrite grâce à la triade de Virchow (15). Elle associe la lésion endothéliale (facteur pariétal), une anomalie du flux sanguin (facteur hémodynamique) et une hypercoagulabilité (facteur sanguin). Ces différents facteurs peuvent être le résultat de différents paramètres ; le facteur pariétal peut être causé par un traumatisme ou une inflammation par exemple, le facteur hémodynamique peut être lié à une immobilisation, des varices ou encore un anévrisme, enfin le facteur sanguin peut être provoqué par une contraception orale, des maladies génétiques ou encore une hypercholestérolémie (16, 17).

3.2.2. Prise en charge de la thrombose

La prise en charge de la thrombose repose sur deux classes principales de médicaments : les anticoagulants et les antiplaquettaires (18). Les anticoagulants sont prescrits dans un but préventif ou curatif des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires ou pour éviter la formation de caillots dans le cas de maladies cardiaques. Ils peuvent être classés en trois grandes familles, à savoir les anticoagulants injectables (majoritairement les héparines non fractionnées, les héparines de bas poids moléculaire, le fondaparinux, le danaparouïde et les hirudines), les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs (19).

Les antiplaquettaires, ciblant les plaquettes, sont prescrits en préventif des thromboses artérielles, notamment des artères coronaires chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires. L'antiplaquettaire le plus prescrit est l'Aspirine. Ils peuvent être prescrits seuls ou en association.

3.3. Thrombose et cancers

3.3.1. Thrombose et cancers

Les cancers représentent le premier facteur de risque de thrombose avec une incidence annuelle de thrombose veineuse chez ces patients de 0,5% contre 0,1% dans la population générale (20). La thrombose est la 2^e cause de mortalité chez les patients atteints de cancer, la première étant l'évolution de celui-ci (21).

La relation entre cancers et thrombose dépend de nombreux facteurs. Certains cancers semblent provoquer davantage de thromboses veineuses, tels que les cancers du pancréas, du poumon ou du tractus gastro-intestinal (22). De plus, le stade avancé du cancer ainsi que l'histologie de celui-ci semblent également augmenter le risque de thromboses induits par des cancers (22). Le cas des hémopathies est également un cas particulier. Zangari et al. ont observé une incidence de plus de 15% (n=82/535) de thrombose veineuse profonde chez des patients atteints de myélome multiple traité par Thalidomide (23, 24).

L'utilisation de traitements prophylactiques est préconisée afin de limiter le risque de thrombose induits par des cancers. L'International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)

recommande la prescription d'héparines de bas poids moléculaires chez les patients en milieu chirurgical ou médical, ceux-ci étant notamment alités. Les héparines de bas poids moléculaire peuvent également être utilisées à but curatif en traitement initial et au long cours afin de traiter les maladies thromboemboliques veineuses chez le patient atteint de cancer. Les anticoagulants directs tels que le rivaroxaban et l'edoxaban peuvent également être prescrits en première intention et au long cours chez les patients ne présentant pas de risque élevé de saignements gastro-intestinal ou génito-urinaire (25). Au-delà du traitement prophylactique ou curatif des maladies thromboemboliques, les patients atteints de cancers peuvent présenter certaines comorbidités, telle que l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), justifiant le recours à des traitements antithrombotiques (ATH) (26).

3.3.2. Co-prescriptions antithrombotiques/anticancéreux oraux

Du fait de la prévalence élevée de thrombose chez ces patients, on observe de façon récurrente une co-prescription d'anticancéreux oraux et d'antithrombotiques, avec des risques d'interactions médicamenteuses.

Les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP) et/ou de la P-glycoprotéine, comme certains inhibiteurs de tyrosine kinase, peuvent modifier significativement les concentrations plasmatiques des antithrombotiques, notamment des anticoagulants oraux directs (27).

Leewen et al., dans une étude menée sur 898 patients atteints de cancers et traités par anticancéreux oraux, ont recensé 1 359 potentielles interactions médicamenteuses chez 426 patients, dont 143 patients pour lesquels cette interaction était majeure (28). De même, Prely et al. (29), retrouvent une proportion de 91% (263/294) des patients sous anticancéreux oraux susceptibles de développer au moins une interaction médicamenteuse.

Isaacs et al. rapportent dans un case report une interaction médicamenteuse entre la Capecitabine et la Warfarine (30), impliquant pour la patiente atteinte d'un cancer du sein des cloques hémorragiques aux pieds, un purpura et des ecchymoses aux membres inférieurs ainsi qu'une modification du temps de prothrombine et de l'International Normalized Ratio (INR).

3.3.3. Rôle du pharmacien

Le pharmacien, du fait de sa formation et de ses connaissances pharmacologiques, joue un rôle important dans le suivi des patients sous anticancéreux oraux. Le pharmacien d'officine suite à l'avenant n°21 de la Convention Nationale Pharmaceutique a ainsi la possibilité de réaliser des entretiens pour accompagner les patients sous anticancéreux oraux (31, 32). Les programmes hospitaliers d'éducation thérapeutique tels qu'Oncoral à Lyon, mais également OncoPlet dans la Loire ou OncoNormandie par exemple, encadrent les patients et permettent d'assurer la sécurité et l'adhérence aux traitements anticancéreux oraux.

Le programme Oncoral, créé en 2014, est un programme d'éducation thérapeutique visant à sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux. Il repose sur des interventions pluridisciplinaires initialement hospitalières, composées de cancérologues, pharmaciens hospitaliers et infirmiers, puis relayées par le pharmacien de ville, assurant un lien ville-hôpital. Chaque patient est suivi dès l'initiation de son anticancéreux oral et bénéficie par la suite d'un suivi régulier par l'équipe. Cela permet au patient d'acquérir des connaissances sur les risques de son anticancéreux oral, les effets indésirables et les conduites à tenir (33).

4. PARTIE 1 : Anticancéreux oraux et antithrombotiques : un outil visuel et synthétique des interactions médicamenteuses.

4.1. Contexte et objectifs

Du fait du nombre élevé de co-prescription entre antithrombotiques et anticancéreux oraux et du risque important d'interactions médicamenteuses, il semble intéressant d'apporter un outil synthétique afin d'aider les pharmaciens dans la pratique courante d'analyse d'ordonnance.

L'objectif était de créer un outil synthétique permettant de visualiser les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux oraux et les antithrombotiques.

4.2. Matériel et méthodes

Recensement des anticancéreux oraux et antithrombotiques

Les anticancéreux oraux disponibles sur le marché ont été recherchés sur la base de données Thériaque® (34). L'onglet « Recherche simple - Classification ATC » puis la catégorie « Antinéoplasiques et Immunomodulateurs » puis les sous-catégories « antinéoplasiques » et « immunosuppresseurs » ont été consultées. Tous les anticancéreux oraux à l'exception de l'hormonothérapie ont été inclus dans l'analyse. De même, pour les antithrombotiques la catégorie « Sang et organes hématopoïétiques » puis la sous-catégorie « Antithrombotiques » ont été consultées. Toutes les voies d'administrations ont été considérées. Les thrombolytiques ont été exclus de l'analyse.

Définition et mécanisme d'action des interactions

Une drug-drug interaction (DDI) est définie comme une prise concomitante d'au moins deux traitements, dont l'un altérant l'activité thérapeutique de l'autre (35). On distingue les interactions pharmacocinétiques (i.e. interaction entre deux médicaments se développant au cours de chaque étape du devenir d'un médicament dans l'organisme, à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination) et les interactions pharmacodynamiques (i.e.

interaction au cours de laquelle on observe une modification de la réponse du médicament lors d'une association à un second. Elle peut être de nature antagoniste, synergique ou par potentialisation) (36).

Implication des cytochromes

Une recherche systématique de tous les cytochromes pour tous les anticancéreux oraux a été effectuée à l'aide des Résumés de Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et de l'European Medicines Agency (EMA) (i.e. Section « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et section « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques »). Les données validées par la Société Française de Pharmacie Clinique Oncologique (SFPO) ont également été consultées. Un code couleur a été instauré afin de visualiser rapidement le degré de l'interaction avec les cytochromes.

Analyse des DDI

L'analyse des potentielles DDI a inclu plusieurs étapes :

Les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques ont été évaluées dans un premier temps à l'aide des bases de données : Thériaque[®] (34) et Drugs.com[®] (37). Toutes les associations possibles anticancéreux oraux/antithrombotiques ont été analysées au sein des deux bases de données et documentées. Lorsque les résultats trouvés sur Drugs.com[®] et Thériaque[®] convergeaient (i.e. résultats identiques pour les 2 bases), aucune recherche complémentaire n'a été réalisée.

Lorsque les résultats trouvés sur Drugs.com[®] et Thériaque[®] divergeaient ou lorsqu'un médicament n'était pas disponible sur l'une des deux bases, une recherche systématique a été réalisée dans la littérature. La recherche a inclu tous les articles publiés entre 2000 et Juin 2021 sur la base PubMed/Medline[®] (38), en associant les mots clés ("anti cancéreux oral DCI" [All Fields] OR " anti cancéreux oral DCI " [MeSH Terms] OR " anti cancéreux oral DCI " [All Fields]) AND ("anti thrombotique DCI" [Supplementary Concept] OR "antithrombotique" [All

Fields]).

Une recherche supplémentaire a été réalisée utilisant DDI-Predictor[®] (39). DDI-Predictor[®] est un site web dédié à la prédiction quantitative d'une interaction médicamenteuse médiée par les cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2. Le ratio de l'aire sous la courbe (AUC) a été recherché pour chaque combinaison. Ce ratio correspond à l'AUC de la concentration du substrat en présence d'un médicament inducteur ou inhibiteur divisé par l'AUC de la concentration du substrat en conditions normales dans le sang ou plasma. Ce ratio permet donc de prédire quantitativement l'impact qu'aura un médicament sur un autre et donc d'apporter des précisions sur une éventuelle adaptation posologique.

Pour certains médicaments, l'interaction médicamenteuse peut se produire dans les deux sens (i.e. ils peuvent à la fois être le substrat et l'inducteur ou l'inhibiteur). C'est le cas du ticagrélor et du clopidogrel pour les antithrombotiques, et du ceritinib, crizotinib, dabrafenib, idelalisib, imatinib, lapatinib, lorlatinib, palbociclib, panobinostat, pazopanib, ribociclib et zanubrutinib pour les anticancéreux oraux. Dans ces cas, les deux sens ont été récoltés, dans un premier temps lorsque l'antithrombotique agit comme substrat, puis quand il agit comme inhibiteur ou inducteur.

L'interaction entre les inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes et l'acide salicylique a été notée comme non pertinente car le métabolisme par les cytochromes est une voie mineure d'élimination de ce médicament. Ainsi, aucune interaction pertinente avec les inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes n'est attendue.

La RCP de l'Ibrutinib mentionnant comme effet indésirable des saignements, toutes les associations avec un antithrombotique ont été considérées comme une interaction. En sus, pour l'Ibrutinib du fait de la distinction sur l'outil internet DDI Predictor[®] de la prise à jeun ou non, nous avons différencié les deux cas dans l'outil.

Construction de l'outil synthétique

Un outil permettant de visualiser les interactions médicamenteuses a été élaboré avec en ordonnée les anticancéreux oraux et en abscisse les antithrombotiques.

4.3. Résultats

Recensement des anticancéreux oraux et antithrombotiques

En date de juin 2021, 80 médicaments anticancéreux oraux ont été retrouvés sur la base de données Thériaque[®], respectivement 42 inhibiteurs des protéines kinases, 7 agents alkylants, 7 antimétabolites, 3 alcaloïdes végétaux, 3 antinéoplasiques immunosuppresseurs et 17 autres antinéoplasiques de différents mécanismes d'actions. Les classes ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) des anticancéreux oraux inclus dans l'analyse sont : L01A, L01B, L01D, L01X, L04AX.

De même, 31 antithrombotiques ont été retrouvés sur la base de données Thériaque[®], respectivement 11 antiagrégants plaquettaires, 7 héparines, 4 anticoagulants oraux directs, 3 antivitamine K, 2 antithrombines injectables et 4 autres médicaments de différents mécanismes d'actions. Les classes ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) des antithrombotiques inclus dans l'analyse sont : B01AA, B01AB, B01AC, B01AD, B01AE, B01AF, B01AX.

Implication des cytochromes

Le tableau 1a présente les interactions entre les anticancéreux oraux "agents alkylants", "antimétabolites", "alcaloïdes végétaux", "antibiotiques cytotoxiques" et les cytochromes, le tableau 1b présente celles entre anticancéreux oraux "inhibiteurs protéines kinases" et les cytochromes et le tableau 1c présente celles entre les anticancéreux oraux "autres antinéoplasiques", "antineoplasiques immunosuppresseurs" et les cytochromes.

Tableau 1a. Interactions anticancéreux oraux "agents alkylants", "antimétabolites", "alcaloïdes végétaux", "antibiotiques cytotoxiques" / cytochromes.

	SUBSTRAT										INHIBITEUR										INDUCTEUR									
	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Busulfan										A																				
Chlorambucil																														
Cyclophosphamide			S	S	S	S	S			S/A																				
Lomustine										A																				
Melphalan																														
Pipobroman										A																				
Temozolomide																														
Capecitabine						S/E																								
Cladribine										A																				
Fludarabine																														
Mercaptopurine																														
Methotrexate										A																				
Thioguanine																														
Trifluridine, tipiracil																														
Etoposide										A																				
Topotecan																														
Vinorelbine										S/A																				
Idarubicine						S/A		S/A		A																				

Tableau 1b. Interactions anticancéreux oraux "inhibiteurs des protéines kinases" / cytochromes.

	SUBSTRAT									INHIBITEUR									INDUCTEUR										
	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1
Abémaciclib									S/E																				
Acalabrutinib									S/E										E		S/E								
Afatinib																													
Avapritinib																													
Alectinib									S/E										S/E		S/E						S/E		
Axitinib		S/E					S/E		S/E		S/E																		
Binimétinib		E																		E									
Bosutinib									S/E		S	S	S	S	S	S	S		S		S	S	S	S			S		
Brigatinib					S/E				S/E																			S/E	
Cabozantinib						S			S/E																				
Céritinib									S/E		S/E				S/E			S/E	S/E										
Cobimétinib									S/E												S/E								
Crizotinib									S/E		S/E									E		S	S	S			S		
Dabrafénib					S/E				S/E												S/E	S/E	S/E	S/E			S		
Dasatinib											S	A																	
Encorafénib									E											E								E	
Erlotinib											A/E																		
Everolimus																S/E			S/E										
Géfitinib																													
Giltéritinib									E																				
Ibrutinib																											S		
Idélalisib									S/E				S/E							S/E	E	S/E	S/E						






Tableau 1c. Interactions anticancéreux oraux "autres antinéoplasiques", "antineoplasiques immunosuppresseurs" / cytochromes.

	SUBSTRAT										INHIBITEUR										INDUCTEUR									
	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Altrétamine									S																					
Anagrelide																														
Bexarotène																													E	
Estramustine																													A	
Hydroxycarbamine																													A	
Ixazomib		S		S	S	S		S																				S/E		
Mitotane																												S/E		
Niraparib		S																										S		
Olaparib												E		E														S/E		
Panobinostat							E	E																				E		
Procarbazine			S													S	S											S/A		
Rucaparib		E						E				E		E	E	E	E											E		
Sonidégib													E		E													E		
Talazopanib																														
Trétinoïne																														
Vismodégib						S																						S		
Venetoclax																												S/E		
Lénalidomide																														
Pomalidomide		S/E					S/E	S/E																				S/E		
Thalidomide																														

Légende abréviation des Tableaux 1 :

A : RCP ANSM ; E : RCP EMA ; S : Données validées par la SFPO ; **Aucune lettre** : données partagées par les trois sources.

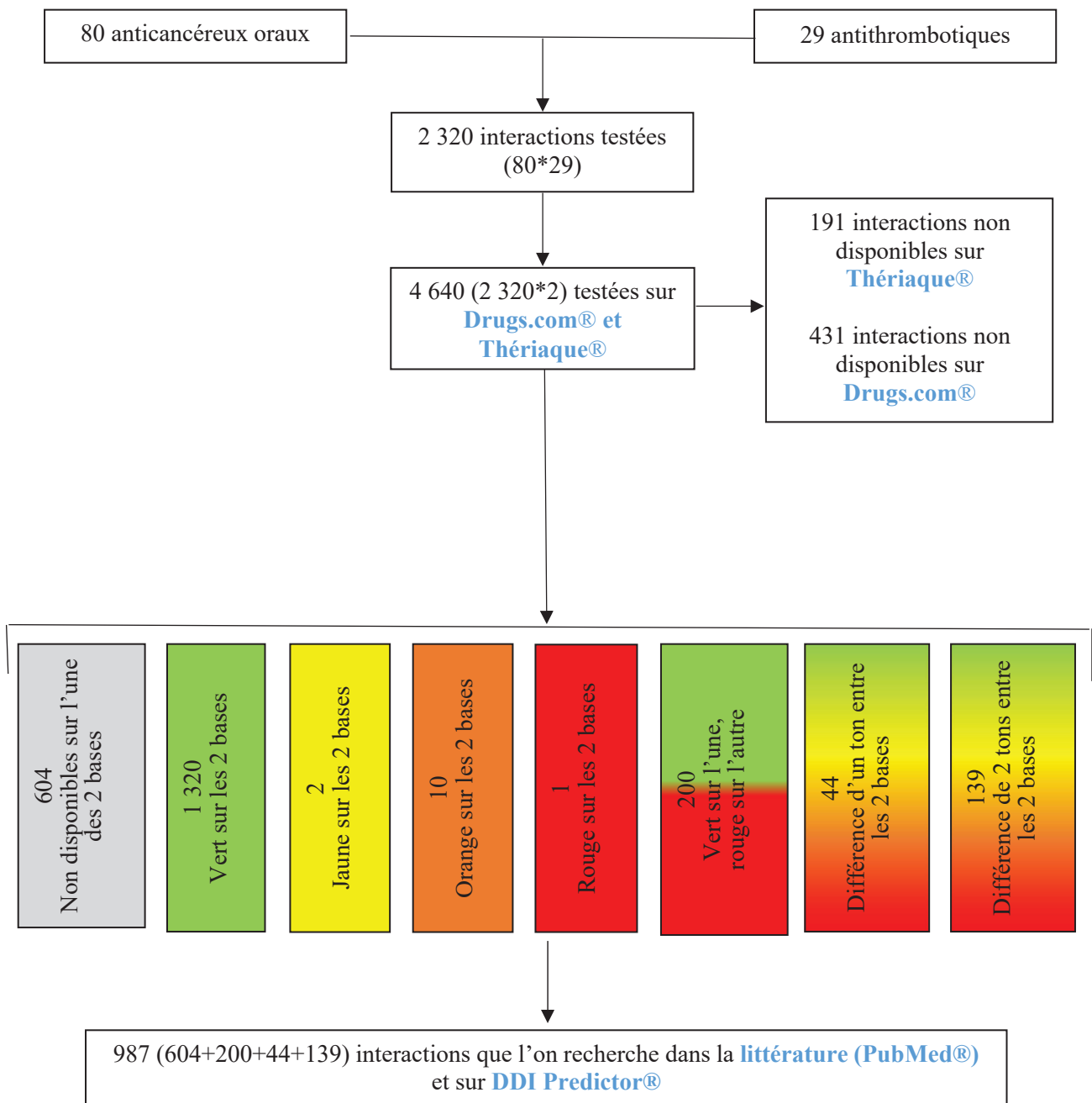
Légende code couleur des Tableaux 1 :

	Data non disponible sur Thériaque® ou Drugs.com®.
	Interaction faible ou modérée
	Interaction forte
	Degré d'interaction inconnu
	Divergences entre une ou plusieurs bases de données

On note 65 anticancéreux oraux interagissant avec les cytochromes. Sur les 80 anticancéreux oraux testés, 75% (n=60) interagissait avec le CYP3A4.

Sources d'informations, analyse et codification

La Figure 2 présente les principaux chiffres de la construction de l'outil.



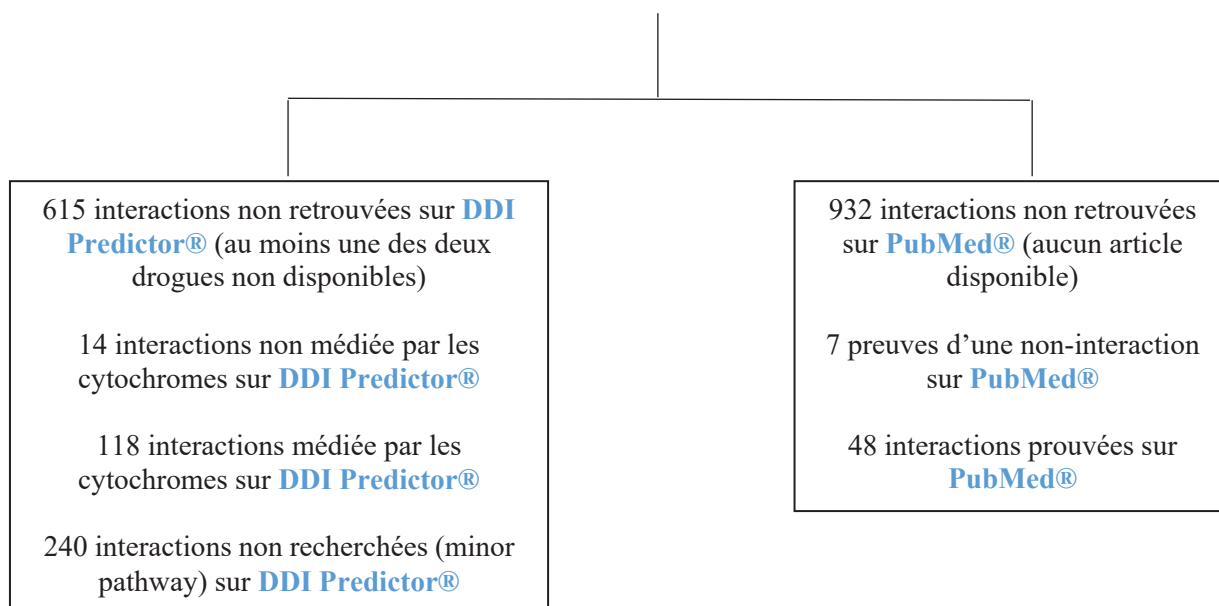


Figure 2. Principaux chiffres de la construction de l'outil.

En somme, on retrouve 61 interactions notables (i.e. 48 interactions prouvées sur PubMed®, 2 jaunes sur les 2 bases, 10 oranges sur les 2 bases et 1 rouge sur les 2 bases). De plus, 23% (nombre d'interactions trouvées/nombre d'interactions disponibles sur les bases) de toutes les associations recherchées disponibles ont montré une interaction médicamenteuse potentielle.

Construction de l'outil synthétique

Le tableau 2 présente l'outil visuel et synthétique créé présentant les interactions entre antithrombotiques et anticancéreux oraux. Le tableau 2a présente les interactions entre antivitaminas K (AVK) et anticancéreux oraux, le tableau 2b présente les interactions entre anticoagulants oraux directs (AOD) et anticancéreux oraux, le tableau 2c présente les interactions entre antithrombines injectables et anticancéreux oraux, les tableaux 2d(1) et 2d(2) présentent les interactions entre héparines et anticancéreux oraux, les tableaux 2e(1), 2e(2), 2e(3) présentent les interactions entre antiagrégants plaquettaires et anticancéreux oraux, le tableau 2f présente les interactions entre antithrombotiques « autres » et anticancéreux oraux.

Tableau 2. Outil visuel et synthétique

Tableau 2a. Interactions AVK / Anticancéreux oraux.

	AVK												
	Dérivés indanediones				Dérivés coumariniques								
	Fluidione				Acénocoumarol				Warfarine				
	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	
Busulfan		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	
	Chlorambucil		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
	Cyclophosphamide		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	AC/AT ↑h	AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
	Lomustine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
	Melphalan		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
	Pipobroman		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
	Temozolomide		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
Capecitabine		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	O (40)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (41, 42, 43, 44, 45)	NR	
Cladribine			NR	NR			NR	NR			NR	NR	
Fludarabine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	
Mercaptopurine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	AC/AT ↑t	AC/AT ↑h ↑t	O (46, 47, 48)	NR	
Methotrexate		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	AC/AT	AC/AT ↑h ↑t	X	NR	
Thioguanine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	
Trifluridine, tipiracil			NR	NR			NR	NR			X	X	
Etoposide		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	AC/AT ↑h	AC/AT ↑h ↑t	O (49, 50)	NR	
Topotecan		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	
Vinorelbine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	
Idarubicine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR	
Abémaciclib			NR	NR			NR	NR			X	NR	
Acalabrutinib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	
Afatinib			NR	NR			NR	NR			X	X	
Avapritinib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot		NR	NR	

									↑h			
Alectinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Axitinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Binimétinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Bosutinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Brigatinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Cabozantinib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		O (51)	NR
Céritinib			NR	1,35			NR	1,53	AC/AT ↑[p] -E		O (52)	1.53
Cobimétinib		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR
Crizotinib			NR	1,00			NR	1,00			X	X
Dabrafénib			NR	0,70			NR	0,63	AC/AT ↓[p] +E		O (53)	0.63
Dasatinib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		O (54)	NR
Encorafénib			NR	NR			NR	NR			X	X
Erlotinib			NR	NR			NR	NR	AC/AT +E		O (55, 56)	NR
Everolimus			NR	NR			NR	NR			X	X
Géfitinib			NR	NR			O (57)	NR	Co-A : pot ↑h		O (58, 59, 60)	NR
Giltéritinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Ibrutinib (à jeûn)		+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR		+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib		+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR		+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR
Idévalisib			NR	1,00			NR	1,00	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,00
Imatinib		+ effets ↑h	NR	1,00		+ effets ↑h	NR	1,00	AC/AT ↑[p] -E	+ effets ↑h	O (64)	1,00
Lapatinib			NR	1,00			NR	1,00			X	X
Lenvatinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Lorlatinib			NR	1,00			NR	1,00	AC/AT ↓↑[p] +E		NR	1,00
Midostaurine			NR	NR			NR	NR			X	X
Nilotinib			NR	NR			NR	NR	AC/AT ↓↑[p] +E		N (65)	NR

Osimertinib			NR	NR			NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR
Palbociclib			NR	1,00			NR	1,00			X	X
Pazopanib			NR	1,00			NR	1,00			X	X
Ponatinib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Régorafénib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		O (66, 67)	NR
Ribociclib			NR	1,00			NR	1,00			X	X
Ruxolitinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Sorafénib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		O (68, 69, 70, 71)	NR
Sunitinib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Tramétinib			NR	NR			NR	NR			X	X
Tucatinib			NR	NR			NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR
Vandétanib			NR	NR			NR	NR	AC/AT ↓↑[p]		O (72)	NR
Vémurafénib			NR	1,12			NR	1,17	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,17
Zanubritinib			NR	1,00			NR	1,00	Co-A : pot ↑h		N (73)	1,00
Altrétamine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR			NR	NR		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
Anagrelide			NR	NR			NR	NR			X	X
Bexarotène			NR	NR			NR	NR			X	X
Estramustine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR			NR	NR	AC/AT ↑h	AC/AT ↑h ↑t	NR	NR
Hydroxycarbamine		+ effets ↑h	NR	NR			NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR
Ixazomib			NR	NR			NR	NR			X	X
Mitotane			NR	1,00			NR	1,00	AC/AT		NR	1,00
Niraparib			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Olaparib			NR	NR			NR	NR			X	X
Panobinostat			NR	1,00			NR	1,00	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Procarbazine		AC/AT ↑h ↑t	NR	NR			NR	NR	AC/AT	AC/AT ↑h ↑t	X	X
Rucaparib			NR	1,32			NR	1,49	AC/AT ↑[p] -E		N (74)	1,49

Sonidégib			NR	NR			NR	NR			X	X
Talazopanib			NR	NR			NR	NR			X	X
Trétinoïne			NR	NR			NR	NR			X	X
Vismodégib			NR	NR			NR	NR			X	X
Venetoclax			NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		O (75)	NR
Lénalidomide			NR	NR			NR	NR			X	X
Pomalidomide			NR	NR			NR	NR			X	X
Thalidomide			NR	NR			NR	NR			X	X

Tableau 2b. Interactions AOD / Anticancéreux oraux.

	AOD															
	Inhibiteurs du facteur Xa												Inhibiteur de la thrombine			
	Apixaban				Edoxaban				Rivaroxaban				Dabigatran			
	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
Busulfan			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Chlorambucil			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Cyclophosphamide			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Lomustine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Melphalan			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Pipobroman			NR	NR			NR	NR			NR	NR			NR	NR
Temozolomide			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Capecitabine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Cladribine			NR	NR			NR	NR			NR	NR			NR	NR
Fludarabine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Mercaptopurine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Methotrexate			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Thioguanine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Trifluridine, tipiracil			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Etoposide			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Topotecan			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Vinorelbine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Idarubicine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Abémaciclib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Afatinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Avapritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Alectinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Axitinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Binimétinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Bosutinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Brigatinib	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR
Cabozantinib	Co-A : pot ↑h		O (76)	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Céritinib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,46	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR

Cobimétinib		+ effets ↑h	O (77)	NR			NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR
Crizotinib	AC/AT ↑[p] -E	AC/AT ↓M ↑B	X	X	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E	AC/AT ↓M ↑B	X	X	AC/AT ↑[p]		N (78)	NR
Dabrafénib	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR			NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	0,48			X	X
Dasatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Encorafénib	AC/AT ↓↑[p] +E		NR	NR	AC/AT ↓↑[p] +E		NR	NR	AC/AT ↓↑[p] +E		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Erlotinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Everolimus			X	X			NR	NR			X	X	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Géfitinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Giltéritinib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR
Idéalisis	AC/AT ↑[p] -E	AC/AT ↑[p] ↓M	X	X			NR	NR	AC/AT ↑[p] -E	AC/AT ↑[p] ↓M	X	X	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Imatinib	AC/AT ↑[p] -E	+ effets ↑h	X	X			NR	NR	AC/AT ↑[p] -E	+ effets ↑h	X	X		+ effets ↑h	NR	NR
Lapatinib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,14	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Lenvatinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Lorlatinib	AC/AT ↓[p]		NR	NR	AC/AT ↓[p]		NR	NR	AC/AT ↓[p]		NR	0,62	AC/AT ↓[p]		NR	NR
Midostaurine	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p]		N	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Nilotinib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		N (79)	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Osimertinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Palbociclib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Pazopanib			X	X			NR	NR			X	X			X	X

Ponatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h	AC/AT ↑[p] ↑Abs	NR	NR
Régorafénib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Ribociclib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR			NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,45			X	X
Ruxolitinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Sorafénib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Sunitinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Tramétinib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Tucatinib	AC/AT ↑[p]		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Vandétanib			X	X			NR	NR			X	X	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Vémurafénib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	0,85	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	0,75	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Altrétamine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Anagrelide	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Bexarotène	AC/AT ↓↑[p] +E		NR	NR			NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR			X	X
Estramustine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Hydroxycarbamine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Ixazomib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Mitotane	AC/AT ↓↑[p] +E		NR	NR			NR	NR	AC/AT ↓[p] +E		NR	0,16			X	X
Niraparib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Olaparib			X	X			NR	NR			X	X	AC/AT ↑[p]		NR	NR

Panobinostat	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	1,00	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Procarbazine			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Rucaparib	AC/AT ↑[p] -E		NR	NR			NR	NR	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,12			X	X
Sonidégib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Talazopanib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Trétinoïne			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Vismodégib			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Venetoclax	AC/AT ↑[p]		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR	AC/AT ↑[p]		NR	NR
Lénalidomide			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Pomalidomide			X	X			NR	NR			X	X			X	X
Thalidomide			X	X			NR	NR			X	X			X	X

Tableau 2c. Interactions Antithrombines injectables / Anticancéreux oraux.

		Antithrombines injectables							
		Antithrombine III humaine				Inhibiteur de la thrombine (anti-IIa)			
		Antithrombine humaine				Argatroban			
		Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictors	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictors
Blue	Busulfan			X	X			X	X
	Chlorambucil			X	X			X	X
	Cyclophosphamide			X	X			X	X
	Lomustine			X	X			X	X
	Melphalan			X	X			X	X
	Pipobroman			NR	NR			NR	NR
	Temozolomide			X	X			X	X
Orange	Capecitabine			X	X			X	X
	Cladribine			NR	NR			NR	NR
	Fludarabine			X	X			X	X
	Mercaptopurine			X	X			X	X
	Methotrexate			X	X			X	X
	Thioguanine			X	X			X	X
	Trifluridine, tipiracil			X	X			X	X
Green	Etoposide			X	X			X	X
	Topotecan			X	X			X	X
	Vinorelbine			X	X			X	X
Pink	Idarubicine			X	X			X	X
	Abémaciclib			X	X			X	X
Yellow	Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Afatinib			X	X			X	X
	Avapritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Alectinib			X	X			X	X
	Axitinib			X	X			X	X
	Binimétinib			X	X			X	X
	Bosutinib			X	X			X	X
	Brigatinib			X	X			X	X
	Cabozantinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Céritinib			X	X			X	X
	Cobimétinib			X	X			X	X
	Crizotinib			X	X			X	X
	Dabrafénib			X	X			X	X
	Dasatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Encorafénib			X	X			X	X
	Erlotinib			X	X			X	X
	Everolimus			X	X			X	X
Géfitinib			X	X			X	X	

Giltéritinib			X	X			X	X
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Idéfalisisib			X	X			X	X
Imatinib			X	X			X	X
Lapatinib			X	X			X	X
Lenvatinib			X	X			X	X
Lorlatinib			X	X			X	X
Midostaurine			X	X			X	X
Nilotinib			X	X			X	X
Osimertinib			X	X			X	X
Palbociclib			X	X			X	X
Pazopanib			X	X			X	X
Ponatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Régorafénib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Ribociclib			X	X			X	X
Ruxolitinib			X	X			X	X
Sorafénib			X	X			X	X
Sunitinib			X	X	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Tramétinib			X	X			X	X
Tucatinib			X	X			X	X
Vandétanib			X	X			X	X
Vémurafénib			X	X			NR	NR
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Altrétamine			X	X			X	X
Anagrelide			X	X	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Bexarotène			X	X			X	X
Estramustine			X	X			X	X
Hydroxycarbamine			X	X			X	X
Ixazomib			X	X			X	X
Mitotane			X	X			X	X
Niraparib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Olaparib			X	X			X	X
Panobinostat	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Procarbazine			X	X			X	X
Rucaparib			X	X			X	X

	Sonidégib			X	X			X	X
	Talazopanib			X	X			X	X
	Trétinoïne			X	X			X	X
	Vismodégib			X	X			X	X
	Venetoclax			X	X			X	X
	Lénalidomide			X	X			X	X
	Pomalidomide			X	X			X	X
	Thalidomide			X	X			X	X

Tableau 2d (1). Interactions Héparines / Anticancéreux oraux.

	Héparines															
	Non fractionnées								HBPM							
	Héparine sodique				Héparine calcique				Daltéparine				Enoxaparine			
	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
Busulfan			X	X			X	X			X	X			X	X
Chlorambucil			X	X			X	X			X	X			X	X
Cyclophosphamide			X	X			X	X			X	X			X	X
Lomustine			X	X			X	X			X	X			X	X
Melphalan			X	X			X	X			X	X			X	X
Pipobroman			NR	NR			NR	NR			NR	NR			NR	NR
Temozolomide			X	X			X	X			X	X			X	X
Capecitabine			X	X			X	X			X	X			X	X
Cladribine			NR	NR			NR	NR			NR	NR			NR	NR
Fludarabine			X	X			X	X			X	X			X	X
Mercaptopurine			X	X			X	X			X	X			X	X
Methotrexate			X	X			X	X			X	X			X	X
Thioguanine			X	X			X	X			X	X			X	X
Trifluridine, tipiracil			X	X			X	X			X	X			X	X
Etoposide			X	X			X	X			X	X			X	X
Topotecan			X	X			X	X			X	X			X	X
Vinorelbine			X	X			X	X			X	X			X	X
Idarubicine			X	X			X	X			X	X			X	X
Abémaciclib			X	X			X	X			X	X			X	X
Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h		O (80)	NR	Co-A : pot ↑h		O (80)	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Afatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Avapritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Alectinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Axitinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Binimétinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Bosutinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Brigatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Cabozantinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Céritinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Cobimétinib		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	NR
Crizotinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Dabrafénib			X	X			X	X			X	X			X	X

Dasatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Encorafénib			X	X			X	X			X	X			X	X
Erlotinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Everolimus			X	X			X	X			X	X			X	X
Géfitinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Giltéritinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Idéfalisisib			X	X			X	X			X	X			X	X
Imatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Lapatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Lenvatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Lorlatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Midostaurine			X	X			X	X			X	X			X	X
Nilotinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Osimertinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Palbociclib			X	X			X	X			X	X			X	X
Pazopanib			X	X			X	X			X	X			X	X
Ponatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Régorafénib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Ribociclib			X	X			X	X			X	X			X	X
Ruxolitinib			X	X			X	X	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Sorafénib			X	X			X	X			X	X			X	X
Sunitinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		N (81)	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Tramétinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Tucatinib			X	X			X	X			X	X			X	X
Vandétanib			X	X			X	X			X	X			X	X
Vémurafénib			X	X			X	X			X	X			X	X
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h		O (80)	NR	Co-A : pot ↑h		O (80)	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		O (82)	NR
Altrétamine			X	X			X	X			X	X			X	X
Anagrelide			X	X			X	X	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Bexarotène			X	X			X	X			X	X			X	X

Estramustine			X	X			X	X			X	X			X	X
Hydroxycarbamine			X	X			X	X			X	X			X	X
Ixazomib			X	X			X	X			X	X			X	X
Mitotane			X	X			X	X			X	X			X	X
Niraparib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Olaparib			X	X			X	X			X	X			X	X
Panobinostat	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Procarbazine			X	X			X	X			X	X			X	X
Rucaparib			X	X			X	X			X	X			X	X
Sonidégib			X	X			X	X			X	X			X	X
Talazopanib			X	X			X	X			X	X			X	X
Trétinoïne			X	X			X	X			X	X			X	X
Vismodégib			X	X			X	X			X	X			X	X
Venetoclax			X	X			X	X			X	X			X	X
Lénalidomide			X	X			X	X			X	X			X	X
Pomalidomide			X	X			X	X			X	X			X	X
Thalidomide			X	X			X	X			X	X			X	X

Tableau 2d (2). Interactions Héparines / Anticancéreux oraux.

		Héparines											
		HBPM							Autres				
		Nadroparine				Tinzaparine				Danaparoiide			
		Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
Busulfan	Chlorambucil		NR	NR			X	X			X	X	
	Cyclophosphamide		NR	NR			X	X			X	X	
	Lomustine		NR	NR			X	X			X	X	
	Melphalan		NR	NR			X	X			X	X	
	Pipobroman		NR	NR			NR	NR			NR	NR	
	Temozolomide		NR	NR			X	X			X	X	
	Capecitabine		NR	NR			X	X			X	X	
Cladribine	Fludarabine		NR	NR			X	X			X	X	
	Mercaptopurine		NR	NR			X	X			X	X	
	Methotrexate		NR	NR			X	X			X	X	
	Thioguanine		NR	NR			X	X			X	X	
	Trifluridine, tipiracil		NR	NR			X	X			X	X	
	Etoposide		NR	NR			X	X			X	X	
	Topotecan		NR	NR			X	X			X	X	
Vinorelbine	Idarubicine		NR	NR			X	X			X	X	
	Abémaciclib		NR	NR			X	X			X	X	
Acalabrutinib	Afatinib		NR	NR	Co-A : pot ↑h		X	X	Co-A : pot ↑h		X	X	
	Avapritinib		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	
	Alectinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Axitinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Binimétinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Bosutinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Brigatinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Cabozantinib		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	
	Céritinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Cobimétinib		+ effets ↑h	NR	NR	+ effets ↑h		NR	NR	+ effets ↑h		NR	NR
	Crizotinib		NR	NR			X	X			X	X	
	Dabrafénib		NR	NR			X	X			X	X	

Dasatinib			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Encorafénib			NR	NR			X	X			X	X
Erlotinib			NR	NR			X	X			X	X
Everolimus			NR	NR			X	X			X	X
Géfitinib			NR	NR			X	X			X	X
Giltéritinib			NR	NR			X	X			X	X
Ibrutinib (à jeûn)			O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib			O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Idéalalisib			NR	NR			X	X			X	X
Imatinib			NR	NR			X	X			X	X
Lapatinib			NR	NR			X	X			X	X
Lenvatinib			NR	NR			X	X			X	X
Lorlatinib			NR	NR			X	X			X	X
Midostaurine			NR	NR			X	X			X	X
Nilotinib			NR	NR			X	X			X	X
Osimertinib			NR	NR			X	X			X	X
Palbociclib			NR	NR			X	X			X	X
Pazopanib			NR	NR			X	X			X	X
Ponatinib			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Régorafénib			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Ribociclib			NR	NR			X	X			X	X
Ruxolitinib			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Sorafénib			NR	NR			X	X			X	X
Sunitinib			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Tramétinib			NR	NR			X	X			X	X
Tucatinib			NR	NR			X	X			X	X
Vandétanib			NR	NR			X	X			X	X
Vémurafénib			NR	NR			X	X			X	X
Zanubritinib			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Altrétamine			NR	NR			X	X			X	X
Anagrelide			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Bexarotène			NR	NR			X	X			X	X
Estramustine			NR	NR			X	X			X	X
Hydroxycarbamine			NR	NR			X	X			X	X
Ixazomib			NR	NR			X	X			X	X
Mitotane			NR	NR			X	X			X	X
Niraparib			NR	NR	Co-A : pot		NR	NR	Co-A : pot		NR	NR

					↑h				↑h				
Olaparib			NR	NR			X	X			X	X	
Panobinostat			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	
Procarbazine			NR	NR			X	X			X	X	
Rucaparib			NR	NR			X	X			X	X	
Sonidégib			NR	NR			X	X			X	X	
Talazopanib			NR	NR			X	X			X	X	
Trétinoïne			NR	NR			X	X			X	X	
Vismodégib			NR	NR			X	X			X	X	
Venetoclax			NR	NR			X	X			X	X	
Lénalidomide			NR	NR			X	X			X	X	
Pomalidomide			NR	NR			X	X			X	X	
Thalidomide			NR	NR			X	X			X	X	

Tableau 2e (1). Interactions Antiagrégants plaquettaires / Anticancéreux oraux.

	Antiagrégants plaquettaires															
	Voie injectable				Voie orale											
	Cangrélor				Acide acétylsalicylique (dose élevée)				Acide acétylsalicylique (dose faible)				Acide acétylsalicylique/Clopidogrel			
	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
Busulfan			X	X			X	X								
Chlorambucil			X	X			X	X								
Cyclophosphamide			X	X			X	X								
Lomustine			X	X			X	X								
Melphalan			X	X			X	X								
Pipobroman			NR	NR			NR	N								
Temozolomide			X	X			X	X								
Capecitabine			X	X			X	X								
Cladribine			NR	NR			NR	N								
Fludarabine			X	X			X	X								
Mercaptopurine			X	X			X	X								
Methotrexate			X	X	AT/AC ↓E	AT/AC ↓E DOSE DEP	X	X		AT/AC ↓E DOSE DEP				AT/AC ↓E DOSE DEP		
Thioguanine			X	X			X	X								
Trifluridine, tipiracil			X	X			X	X								
Etoposide			X	X			X	X								
Topotecan			X	X			X	X								
Vinorelbine			X	X			X	X								
Idarubicine			X	X			X	X								
Abémaciclib			X	X			X	X								
Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Afatinib			X	X			X	X								
Avapritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Alectinib			X	X			X	X								
Axitinib			X	X			X	X								
Binimétinib			X	X			X	X								
Bosutinib			X	X			X	X								
Brigatinib			X	X			X	X								
Cabozantinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Céritinib			X	X			X	X								
Cobimétinib		+ effets ↑h	NR	NR		+ effets ↑h	NR	N		+ effets ↑h				+ effets ↑h		
Crizotinib			X	X			X	X								

Dabrafénib			X	X			X	X								
Dasatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Encorafénib			X	X			X	X								
Erlotinib			X	X			X	X								
Everolimus			X	X			X	X								
Géfitinib			X	X			X	X								
Giltéritinib			X	X			X	X								
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63, 83, 84)	N		+ effets ↑h					+ effets ↑h	
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63, 83, 84)	N		+ effets ↑h					+ effets ↑h	
Idéalalisib			X	X			X	X								
Imatinib			X	X			X	X								
Lapatinib			X	X			X	X								
Lenvatinib			X	X			X	X								
Lorlatinib			X	X			X	X								
Midostaurine			X	X			X	X								
Nilotinib			X	X			X	X								
Osimertinib			X	X			X	X								
Palbociclib			X	X			X	X								
Pazopanib			X	X			X	X								
Ponatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Régorafénib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		N (85)	N								
Ribociclib			X	X			X	X								
Ruxolitinib			X	X			X	X								
Sorafénib			X	X			X	X								
Sunitinib			X	X			X	X								
Tramétinib			X	X			X	X								
Tucatinib			X	X			X	X								
Vandétanib			X	X			X	X								
Vémurafénib			X	X			X	X								
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Altrétamine			X	X			X	X								
Anagrelide		+ effets ↑h ↑t	NR	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h ↑t	X	X		+ effets ↑h ↑t					+ effets ↑h ↑t	
Bexarotène			X	X			X	X								
Estramustine			X	X			X	X								
Hydroxycarbamine			X	X			X	X								
Ixazomib			X	X			X	X								

Mitotane			X	X			X	X								
Niraparib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Olaparib			X	X			X	X								
Panobinostat	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	N								
Procarbazine			X	X			X	X								
Rucaparib			X	X			X	X								
Sonidégib			X	X			X	X								
Talazopanib			X	X			X	X								
Trétinoïne			X	X			X	X								
Vismodégib			X	X			X	X								
Venetoclax			X	X			X	X								
Lénalidomide			X	X			X	X								
Pomalidomide			X	X			X	X								
Thalidomide			X	X			X	X								

Tableau 2e (2). Interactions Antiagrégants plaquettaires / Anticancéreux oraux.

		Antiagrégants plaquettaires											
		Voie orale											
		Acide acétylsalicylique/dipyridamole				Clopidogrel				Dipyridamole			
		Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
	Busulfan							X	X			X	X
	Chlorambucil							X	X			X	X
	Cyclophosphamide							X	X			X	X
	Lomustine							X	X			X	X
	Melphalan							X	X			X	X
	Pipobroman							NR	NR			NR	NR
	Temozolomide							X	X			X	X
	Capecitabine							X	X			X	X
	Cladribine	AT/AC ↑↓[p]						NR	NR	AT/AC ↑↓[p]		NR	NR
	Fludarabine	AT/AC						X	X	AT/AC		NR	NR
	Mercaptopurine							X	X			X	X
	Methotrexate	AT/AC ↓E						X	X			X	X
	Thioguanine							X	X			X	X
	Trifluridine, tipiracil							X	X			X	X
	Etoposide							X	X			X	X
	Topotecan							X	X			X	X
	Vinorelbine							X	X			X	X
	Idarubicine							X	X			X	X
	Abémaciclib							X	X			X	X
	Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h						NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Afatinib							X	X			X	X
	Avapritinib	Co-A : pot ↑h						NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Alectinib							X	X			X	X
	Axitinib							X	X			X	X
	Binimétinib							X	X			X	X
	Bosutinib							X	X			X	X
	Brigatinib							X	X			X	X
	Cabozantinib	Co-A : pot ↑h						NR	NR (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Céritinib							X	X			X	X
	Cobimétinib								+ effets ↑h			X	X
	Crizotinib							X	X			X	X
	Dabrafénib							X	X			X	X

Dasatinib	Co-A : pot ↑h			Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Encorafénib						X	X			X	X
Erlotinib						X	X			X	X
Everolimus						X	X			X	X
Géfitinib						X	X			X	X
Giltértinib						X	X			X	X
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h			Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h			Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR
Idéalalisib						X	X			X	X
Imatinib						X	X			X	X
Lapatinib				AC/AT ↑[p] -E		NR	0,89 (S) 1,00 (I)			X	X
Lenvatinib						X	X			X	X
Lorlatinib						X	X			X	X
Midostaurine						X	X			X	X
Nilotinib						X	X			X	X
Osimertinib						X	X			X	X
Palbociclib						X	X			X	X
Pazopanib						X	X			X	X
Ponatinib	Co-A : pot ↑h			Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Régorafénib	Co-A : pot ↑h			Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Ribociclib						X	X			X	X
Ruxolitinib						X	X			X	X
Sorafénib						X	X			X	X
Sunitinib						X	X			X	X
Tramétinib						X	X			X	X
Tucatinib				AT/AC ↑[p] +E		NR	NR			X	X
Vandétanib						X	X			X	X
Vémurafénib						X	X			X	X
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h			Co-A : pot ↑h		NR	1,74 (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Altrétamine						X	X			X	X
Anagrelide	Co-A : pot ↑h				+ effets ↑h ↑t	NR	NR			X	X
Bexarotène						X	X			X	X
Estramustine						X	X			X	X
Hydroxycarbamine						X	X			X	X
Ixazomib						X	X			X	X

Mitotane						X	X			X	X
Niraparib	Co-A : pot ↑h				Co-A : pot ↑h	NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Olaparib						X	X			X	X
Panobinostat	Co-A : pot ↑h				Co-A : pot ↑h	NR	1,00 (S) 1,00 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Procarbazine						X	X			X	X
Rucaparib						X	X			X	X
Sonidégib						X	X			X	X
Talazopanib						X	X			X	X
Trétinoïne						X	X			X	X
Vismodégib						X	X			X	X
Venetoclax						X	X			X	X
Lénalidomide						X	X			X	X
Pomalidomide						X	X			X	X
Thalidomide						X	X			X	X

Tableau 2e (3). Interactions Antiagrégants plaquettaires / Anticancéreux oraux.

		Antiagrégants plaquettaires											
		Voie orale											
		Prasugrel				Ticagrélor				Ticlopidine			
		Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
Blue	Busulfan			X	X			X	X			X	X
	Chlorambucil			X	X			X	X			X	X
	Cyclophosphamide	AT/AC ↓↑M		NR	NR			X	X			X	X
	Lomustine			X	X			X	X			X	X
	Melphalan			X	X			X	X			X	X
	Pipobroman			NR	NR			NR	NR			NR	NR
	Temozolomide			X	X			X	X			X	X
Orange	Capecitabine			X	X			X	X			X	X
	Cladribine			NR	NR			NR	NR			NR	NR
	Fludarabine			X	X			X	X			X	X
	Mercaptopurine			X	X			X	X			X	X
	Methotrexate			X	X			X	X			X	X
	Thioguanine			X	X			X	X			X	X
	Trifluridine, tipiracil			X	X			X	X			X	X
	Etoposide			X	X			X	X			X	X
Green	Topotecan			X	X			X	X			X	X
	Vinorelbine			X	X			NR	NR			X	X
Yellow	Idarubicine			X	X			X	X			X	X
	Abémaciclib			X	X			NR	NR (S) 1.14 (I)			X	X
	Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Afatinib			X	X			X	X			X	X
	Avapritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR			NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
	Alectinib			X	X			X	X			X	X
	Axitinib			X	X			NR	NR (S) 1.22 (I)			X	X
	Binimétinib			X	X			NR	NR			X	X
	Bosutinib			X	X			X	X			X	X
	Brigatinib			X	X			NR	NR (S) 1.23 (I)			X	X

Cabozantinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1.14 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Céritinib			X	X	AC/AT ↑[p] -E		NR	4,61 (S) 1.20 (I)			X	X
Cobimétinib		+ effets ↑h	NR	NR	AT/AC ↑[p] -E	+ effets ↑h	NR	NR (S) 1.46 (I)		+ effets ↑h	NR	1,00
Crizotinib			X	X	AC/AT ↑[p] -E	AC/AT ↓M ↑B	X	3,29 (S) 1.29 (I)			X	X
Dabrafénib			X	X	AC/AT ↓[p] +E		NR	0,27 (S) 1.15 (I)			X	X
Dasatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1.39 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Encorafénib			X	X	AT/AC ↑↓[p] +E		NR	NR (S) 1.44 (I)			X	X
Erlotinib			X	X			X	X			X	X
Everolimus			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR (S) 1.50 (I)			X	X
Géfitinib			X	X			X	X			X	X
Giltéritinib			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR (S) 1.17 (I)			X	X
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR (S) 1.52 (I)	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	1,00
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR (S) 1.42 (I)	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	1,00
Idéfalisisib			X	X	AC/AT ↑[p] -E	AC/AT ↓M	NR	4,43 (S) 1.19 (I)			X	X
Imatinib			X	X	AC/AT ↑[p] -E		NR	2,56 (S) 1.14 (I)			X	X
Lapatinib			X	X			X	X			X	X
Lenvatinib			X	X			X	X			X	X
Lorlatinib			X	X	AC/AT ↓[p] +E		NR	0,40 (S) 1.12 (I)			X	X
Midostaurine			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR			X	X

Nilotinib			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR (S) 1.31 (I)			X	X
Osimertinib			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR			X	X
Palbociclib			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	1,58 (S) 1.21 (I)			X	X
Pazopanib			X	X			X	X			X	X
Ponatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1.13 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Régorafénib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR (S) 1.07 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Ribociclib			X	X	AC/AT ↑[p] -E		NR	4,43 (S) 1.48 (I)			X	X
Ruxolitinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	1.14 (I)			X	X
Sorafénib			X	X	AC/AT ↑[p]		NR	Minor pathway (I)			X	X
Sunitinib			X	X			X	X			X	X
Tramétinib			X	X			X	X			X	X
Tucatinib			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR			X	X
Vandétanib			X	X			X	X			X	X
Vémurafénib			X	X	AC/AT ↓[p] +E		NR	0,69 (S) NR (I)			X	X
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	0,54 (S) 1.39 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Altrétamine			X	X			X	X			X	X
Anagrelide	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h↑t	NR	NR	Co-A : pot ↑h	+ effets ↑h↑t	X	NR	AT/AC ↑[p] -E	+ effets ↑h↑t	X	X
Bexarotène			X	X	AC/AT ↓[p] +E		NR	NR			X	X
Estramustine			X	X			X	X			X	X
Hydroxycarbamine			X	X			X	X			X	X
Ixazomib			X	X			X	X			X	X
Mitotane			X	X	AC/AT ↓[p] +E		NR	0,07 (S) NR (I)			X	X
Niraparib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR
Olaparib			X	X	AT/AC		NR	NR (S)			X	X

					↑[p] -E			1.31 (I)				
Panobinostat	Co-A : pot ↑h		NR	NR	AT/AC ↑[p] -E		NR	1,00 (S) 1.19 (I)	Co-A : pot ↑h		NR	1,00
Procarbazine			X	X			X	X			X	X
Rucaparib			X	X	AC/AT ↑[p] -E		NR	1,35 (S) NR (I)			X	X
Sonidégib			X	X	AT/AC ↑[p] -E		NR	NR			X	X
Talazopanib			X	X	AT/AC ↑[p]		NR	NR			X	X
Trétinoïne			X	X			X	X			X	X
Vismodégib			X	X			X	X			X	X
Venetoclax			X	X	AT/AC ↑[p]		NR	NR			X	X
Lénalidomide			X	X			X	X			X	X
Pomalidomide			X	X			X	X			X	X
Thalidomide			X	X			X	X			X	X









Tableau 2f. Interactions Antithrombotiques "Autres" / Anticancéreux oraux.

	Autres											
	Pentasaccharides				Hirudines				Prostacyclines et analogues			
	Fondaparinux				Bivalirudine				Protéine C			
	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor	Drugs	Thériaque	Littérature	DDI Predictor
Busulfan			X	X			X	X			X	X
Chlorambucil			X	X			X	X			X	X
Cyclophosphamide			X	X			X	X			X	X
Lomustine			X	X			X	X			X	X
Melphalan			X	X			X	X			X	X
Pipobroman			NR	NR			NR	NR			NR	NR
Temozolomide			X	X			X	X			X	X
Capecitabine			X	X			X	X			X	X
Cladribine			NR	NR			NR	NR			NR	NR
Fludarabine			X	X			X	X			X	X
Mercaptopurine			X	X			X	X			X	X
Methotrexate			X	X			X	X			X	X
Thioguanine			X	X			X	X			X	X
Trifluridine, tipiracil			X	X			X	X			X	X
Etoposide			X	X			X	X			X	X
Topotecan			X	X			X	X			X	X
Vinorelbine			X	X			X	X			X	X
Idarubicine			X	X			X	X			X	X
Abémaciclib			X	X			X	X			X	X
Acalabrutinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Afatinib			X	X			X	X			X	X
Avapritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Alectinib			X	X			X	X			X	X
Axitinib			X	X			X	X			X	X
Binimétinib			X	X			X	X			X	X
Bosutinib			X	X			X	X			X	X
Brigatinib			X	X			X	X			X	X
Cabozantinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Céritinib			X	X			X	X			X	X
Cobimétinib		+ effets ↑h	NR	NR			X	X		+ effets ↑h	NR	NR
Crizotinib			X	X			X	X			X	X








Dabrafénib			X	X			X	X			X	X
Dasatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Encorafénib			X	X			X	X			X	X
Erlotinib			X	X			X	X			X	X
Everolimus			X	X			X	X			X	X
Géfitinib			X	X			X	X			X	X
Giltéritinib			X	X			X	X			X	X
Ibrutinib (à jeûn)	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR		+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR
Ibrutinib	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR	Co-A : pot ↑h		O (61, 62, 63)	NR		+ effets ↑h	O (61, 62, 63)	NR
Idéalisib			X	X			X	X			X	X
Imatinib			X	X			X	X			X	X
Lapatinib			X	X			X	X			X	X
Lenvatinib			X	X			X	X			X	X
Lorlatinib			X	X			X	X			X	X
Midostaurine			X	X			X	X			X	X
Nilotinib			X	X			X	X			X	X
Osimertinib			X	X			X	X			X	X
Palbociclib			X	X			X	X			X	X
Pazopanib			X	X			X	X			X	X
Ponatinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Régorafénib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Ribociclib			X	X			X	X			X	X
Ruxolitinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X			X	X
Sorafénib			X	X			X	X			X	X
Sunitinib			X	X	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Tramétinib			X	X			X	X			X	X
Tucatinib			X	X			X	X			X	X
Vandétanib			X	X			X	X			X	X
Vémurafénib			X	X			X	X			X	X
Zanubritinib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Altrétamine			X	X			X	X			X	X
Anagrelide	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR		+ effets ↑h↑t	NR	NR

Bexarotène			X	X			X	X			X	X
Estramustine			X	X			X	X			X	X
Hydroxycarbamine			X	X			X	X			X	X
Ixazomib			X	X			X	X			X	X
Mitotane			X	X			X	X			X	X
Niraparib	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Olaparib			X	X			X	X			X	X
Panobinostat	Co-A : pot ↑h		NR	NR	Co-A : pot ↑h		NR	NR			X	X
Procarbazine			X	X			X	X			X	X
Rucaparib			X	X			X	X			X	X
Sonidégib			X	X			X	X			X	X
Talazopanib			X	X			X	X			X	X
Trétinoïne			X	X			X	X			X	X
Vismodégib			X	X			X	X			X	X
Venetoclax			X	X			X	X			X	X
Lénalidomide			X	X			X	X			X	X
Pomalidomide			X	X			X	X			X	X
Thalidomide			X	X			X	X			X	X

Code couleur de gravité des interactions médicamenteuses des Tableaux 2

	Data non disponible sur Thériaque [®] ou Drugs.com [®] .
	Pas d'interaction
	Précaution d'emploi/A prendre en compte (Thériaque [®])
	Minor (Drugs.com [®])
	Association déconseillée (Thériaque [®])
	Moderate (Drugs.com [®])
	Contre-indication (Thériaque [®])
	Major (Drugs.com [®])

Code couleur de la classification des anticancéreux oraux des Tableaux 2

	Agents alkylants
	Antimétabolites
	Alcaloïdes végétaux
	Antibiotiques cytotoxiques
	Inhibiteurs des protéines kinases
	Autres antinéoplasiques
	Antinéoplasiques immunosuppresseurs

Légende des Tableaux 2

+ effet	Addition des effets
↑h	Augmentation du risque hémorragique
↓h	Diminution du risque hémorragique
↑t	Augmentation du risque thrombotique
↓t	Diminution du risque thrombotique
CoA : pot	Co-administration potentialise les effets
AC/AT	Anticancéreux oral agit sur antithrombotique
AT/AC	Antithrombotique agit sur anticancéreux oral
↑[p]	Augmentation des concentrations plasmatiques
↓[p]	Diminution des concentrations plasmatiques
↑↓ [p]	Altération de la concentration plasmatique
+E	Induction enzymatique
-E	Inhibition enzymatique
+ -E	Induction ou inhibition enzymatique
↑Abs	Augmentation de l'absorption
↓Abs	Diminution de l'absorption
↑M	Augmentation du métabolisme
↓M	Diminution du métabolisme
↑B	Augmentation de la biodisponibilité
↓B	Diminution de la biodisponibilité
↑E	Augmentation de l'élimination
↓E	Diminution de l'élimination
↑Ntox	Co-administration augmentation de la néphrotoxicité
↑Htox	Co-administration augmentation de l'hépatotoxicité
DOSE DEP	Dose dépendant
X	Information non recherchée
NR	Aucune article disponible
N	Article prouvant une non-interaction
O	Article prouvant une interaction
(S)	ATH considéré en tant que substrat sur DDI Predictor [®]
(I)	ATH considéré en tant qu'interactor sur DDI Predictor [®]

4.4. Conclusions

Sachant que la thrombose est la 2^{ème} cause de mortalité chez les patients atteints de cancers, il semble important de se pencher sur les interactions pouvant survenir entre anticancéreux oraux et antithrombotiques. Nous avons donc élaboré un outil synthétique permettant de visualiser ces interactions médicamenteuses. L'analyse des différentes bases de données a montré que 23% de toutes les combinaisons testées disponibles faisait l'objet d'une mise en garde quel qu'en soit le degré, dont 61 combinaisons confirmées, c'est à dire retrouvées sur Thériaque[®], Drugs.com[®] et PubMed Medline[®].

5. PARTIE 2 : Détecter et gérer les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques : une contribution du programme Oncoral.

5.1. Contexte et objectifs

L'outil créé constitue un support pour détecter les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques. Nous avons proposé une première évaluation de son utilité en pratique pour les pharmaciens impliqués dans le suivi des patients traités par anticancéreux oraux.

L'objectif était d'évaluer l'utilité et l'utilisation pratique de cet outil.

5.2. Matériel et méthodes

Élaboration de la population

Une analyse rétrospective des bilans médicamenteux des patients ambulatoires sous anticancéreux oraux bénéficiant du suivi pluridisciplinaire ville-hôpital Oncoral aux Hospices Civils de Lyon entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019 a été réalisée. Les patients adultes inclus dans ce travail étaient aussi traités par au moins un antithrombotique.

Le sexe, l'âge et la pathologie ou l'organe affecté ont été recensés.

Utilisation pratique de l'outil

Toutes les combinaisons anticancéreux oraux/antithrombotiques ont été recensées et les fréquences identifiées.

Description et caractérisation des effets indésirables

Pour tous les patients pour lesquels une interaction médicamenteuse a été trouvée grâce à l'outil, le dossier médical du patient a été parcouru afin de relever la survenue éventuelle d'un effet indésirable notable pouvant y être imputé. Chaque effet indésirable de nature hématologique survenant sur la période de prise concomitante de l'anticancéreux oral et l'antithrombotique a été recueilli.

Afin de caractériser et d'uniformiser les différents effets indésirables survenus dans notre population, nous avons utilisé le dictionnaire de terminologie médicale international MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ce dictionnaire permet de décrire les effets indésirables grâce à un code numérique à 8 chiffres de façon hiérarchique avec cinq niveaux de spécificité. Chaque effet indésirable est donc lié à un unique code permettant d'une part son identification dans toutes les langues, et d'autre part de normaliser la nature de l'effet indésirable (87, 88). Le niveau 1 correspond aux disciplines médicales auxquelles peut appartenir l'effet indésirable. Ce niveau est ensuite sous catégorisé par le niveau 2 puis le niveau 3 par des critères pathologiques, physiologiques, anatomiques, étiologiques ou fonctionnels. Ensuite, il est sous catégorisé par le niveau 4 qui correspond au terme médical de l'effet indésirable, en fonction de critères symptomatiques, diagnostiques, d'indications thérapeutiques, de procédures médicales ou de signes cliniques. Ce niveau est alors sous catégorisé par le niveau 5 qui correspond aux synonymes ou abréviations (87, 88).

Recommandations et recensement des interventions pharmaceutiques de l'équipe Oncoral

Lors d'une interaction médicamenteuse retrouvée grâce à l'outil, et au vu du profil des patients concernés (i.e. contexte clinique), la littérature a été parcourue afin de trouver les recommandations en vigueur et apporter des précisions sur la conduite à tenir lors d'une interaction notable. Pour chaque interaction médicamenteuse retrouvée grâce à l'outil, les interventions pharmaceutiques réalisées par l'équipe Oncoral ont également été répertoriées.

5.3. Résultats

Élaboration de la population

Au total, 228 sur 460 patients (49%) étaient traités par ATCO et ATH dont 108 femmes et 120 hommes, d'âge moyen 71 ans \pm 8,37 ans.

Les différentes pathologies ou organes touchés des patients inclus ont été recensés dans le Tableau 3 avec leur incidence, en distinguant les cancers solides des cancers du sang et de la moelle osseuse. Les différents anticancéreux oraux et antithrombotiques prescrits ont été recueillis dans le Tableau 4 avec leur incidence. Les anticancéreux oraux les plus prescrits, en association ou seul, étaient le Lénalidomide (n=82, 36%) et l'Ibrutinib (n=27, 12%). Les antithrombotiques les plus prescrits étaient l'Enoxaparine (n=62, 27%) et l'Acétylsalicylate de lysine (n=61, 27%).

Tableau 3. Récapitulatif des pathologies ou organes touchés dans la population sélectionnée avec leur incidence.

	Pathologie/organe touché (total : 27)	Nombre de patients atteints (total : 228)
Cancers solides	Sein	19
	Ovaire	12
	Adénocarcinome bronchique non à petites cellules	9
	Rein	7
	Mélanome	6
	Amylose	4
	Colon	2
	POEMS	2
	Poumon	2
	Prostate	2
	Adénocarcinome caecum	1
	Cholangiosarcome	1
	Rectum	1
Cancers du sang et de la moelle osseuse	Myélome multiple	104
	LLC/Lymphome lymphocytaire	23
	Lymphome	11
	Waldenström	7
	Lymphome B diffus à grands cellules	2
	LMC	2
	Lymphome du MALT	2
	Lymphome du manteau	2
	Plasmocytome	2
	Leucémie aigüe à cellules dendritiques plasmocytoides	1
	Leucémie myélomonocytaire	1
	Lymphome zone marginale et MALT	1
	Thrombocytémie essentielle	1
	Vaquez	1

Légende du Tableau 3

LLC: Leucémie lymphoïde chronique

LMC: Leucémie myéloïde chronique

MALT: Musoca-associated lymphoid tissue

POEMS: acronyme en anglais décrivant les principaux éléments du syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes)

Tableau 4. Prescriptions d'anticancéreux oraux et d'antithrombotiques dans la population sélectionnée avec leurs incidences.

Anticancéreux oraux	Nombre de patients (total : 228)	Antithrombotiques	Nombre de patients (total : 228)
Lénalidomide Dexaméthasone	72	Enoxaparine	62
Ibrutinib	27	Acétylsalicylate de lysine	61
Pomalidomide Dexaméthasone	15	Apixaban	24
Lénalidomide	10	Tinzaparine	24
Palbociclib	9	Acide acétylsalicylique (Aspégic)	18
Venetoclax	8	Acide acétylsalicylique (Aspirine Protect)	11
Ixazomib Lénalidomide Dexaméthasone	7	Daltéparine	10
Chlorambucil	6	Rivaroxaban	10
Dabrafénib Tramétinib	6	Clopidogrel/Acide acétylsalicylique	3
Niraparib	6	Warfarine	2
Capecitabine	5	Fluindione	2
Cyclophosphamide	5	Clopidogrel	1
Géfitinib	5		
Cabozantinib	4		
Cyclophosphamide Dexaméthasone	3		
Melphalan	3		
Palbociclib Létrozole	3		
Bosutinib	2		
Ceritinib	2		
Hydroxycarbamide	2		
Ixazomib Cyclophosphamide Dexaméthasone	2		
Melphalan Dexaméthasone	2		
Olaparib	2		
Pazopanib	2		
Pomalidomide Cyclophosphamide Dexaméthasone	2		
Thalidomide Dexaméthasone	2		
Trifluridine/Tipiracil	2		
Brigatinib	1		
Crizotinib	1		
Etoposide	1		
Etoposide Dexaméthasone	1		
Everolimus	1		
Everolimus Exemestane	1		
Idelalisib	1		
Lapatinib Capécitabine	1		
Lapatinib Létrozole	1		
Nilotinib	1		
Osimertinib	1		
Ribociclib Létrozole	1		
Ruxolitinib	1		
Témazolomide	1		

Utilisation pratique de l'outil

Les combinaisons anticancéreux oraux/antithrombotiques retrouvées dans la population sélectionnée étaient : Enoxaparine/Lénalidomide (n=39), Acétylsalicylate de lysine/Lénalidomide (n=13), Acétylsalicylate de lysine/Ibrutinib (n=12), Apixaban/Lénalidomide (n=8), Acide acétylsalicylique/Lénalidomide (n=5), Apixaban/Ibrutinib (n=5), Tinzaparine/Capécitabine (n=5) et Acétylsalicylate de lysine/Pomalidomide (n=5). Des interactions médicamenteuses entre ATCO et ATH de grade majeur/contre-indiqué ont été retrouvées chez 15 patients, à savoir : Apixaban/Ibrutinib (n=5), Enoxaparine/Ibrutinib (n=3), Acétylsalicylate de lysine/Ibrutinib (n=2), Rivaroxaban/Ibrutinib (n=2), Acide acétylsalicylique/Ibrutinib (n=1), Daltéparine/Ibrutinib (n=1) et Tinzaparine/Ibrutinib (n=1).

La Figure 3 présente les principaux résultats.

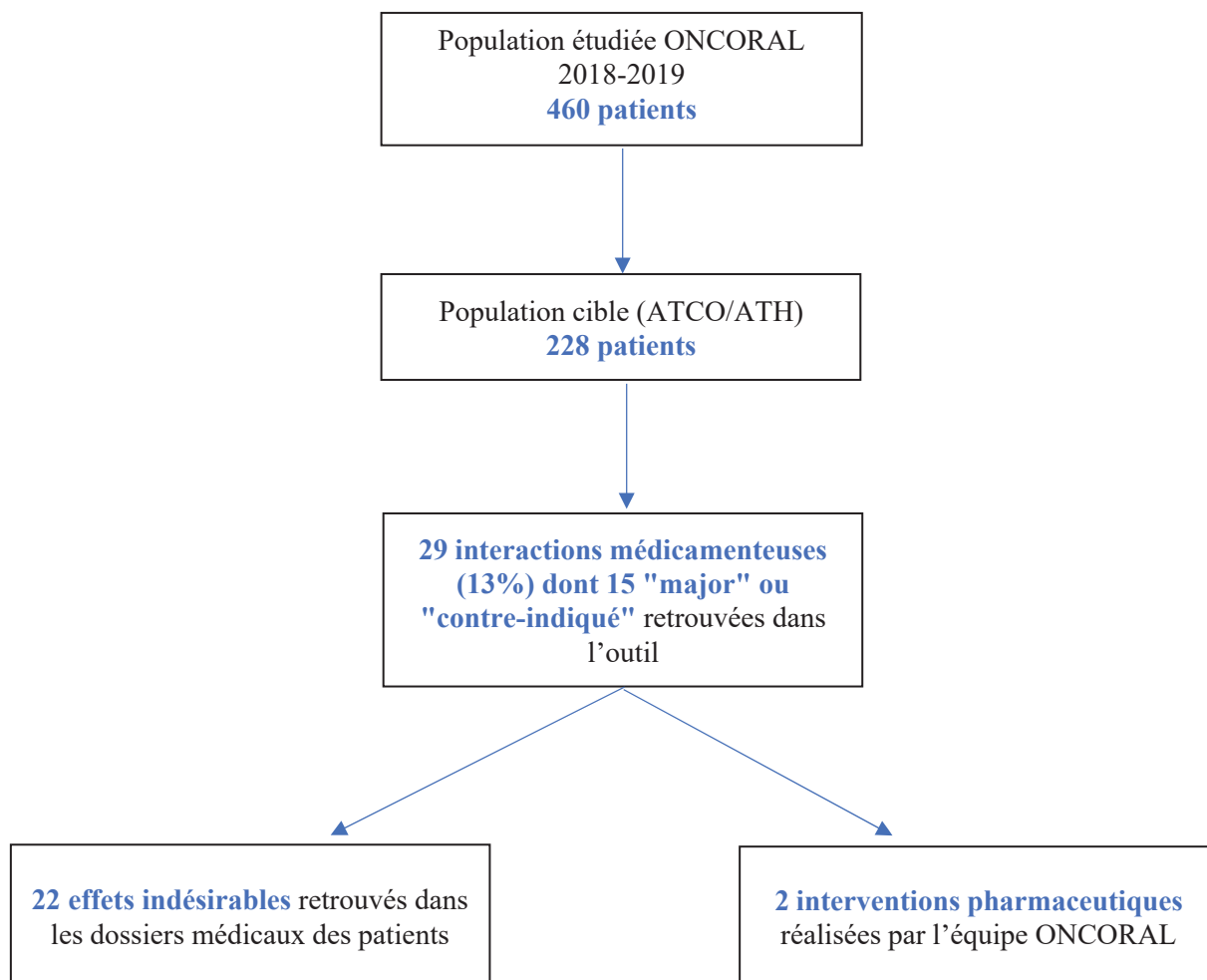


Figure 3. Principaux résultats chiffrés de l'analyse.

Vingt-neuf interactions médicamenteuses (ATCO/ATH) ont été recensés pour les 228 patients. Ces interactions médicamenteuses se sont produites chez 29 patients différents, soit 13% de la population avec une association sujette à une interaction médicamenteuse quelle qu'en soit le degré. Parmi ces 29 interactions médicamenteuses, 52% (n=15/29) étaient de grade « Major » ou « Contre-indiqué ». Le top 3 des IM ATCO/ATH de grade majeur/contre-indiqué était Ibrutinib/Apixaban (n=5), Ibrutinib/Enoxaparine (n=3), Ibrutinib/Acétysalicylate de Lysine (n=2) et Ibrutinib/Rivaroxaban (n=2).

L'ensemble des interactions médicamenteuses sont décrites dans le Tableau 5.

Description et caractérisation des effets indésirables

Vingt-deux effets indésirables ont été retrouvés à partir des dossiers médicaux des patients. Tous les effets indésirables recueillis étaient de nature hématologique, à savoir 5 thrombopénies, 4 hématomes, 4 hémorragies/saignements, 3 ecchymoses, 2 épistaxis, 2 pétéchies, 1 crachat hémoptoïque et 1 purpura. Ces effets indésirables se sont produits chez 11 patients. Ainsi, parmi les 29 patients chez qui l'outil a permis de détecter une interaction médicamenteuse entre ATCO et ATH, 38% (n=11/29) ont présenté un effet indésirable pouvant y être imputé. De plus, du fait de la présence d'effet(s) indésirable(s) chez ces patients, une modification de la prescription de l'ATCO et/ou de l'ATH a été observé chez 4 patients.

La caractérisation par le dictionnaire MedDRA est présentée dans le Tableau 5 (89).

Recommandations et recensement des interventions pharmaceutiques de l'équipe ONCORAL

Les recommandations en vigueur sont décrites dans le Tableau 5 pour chacune de 29 interactions médicamenteuses retrouvées grâce à l'outil. Deux interventions pharmaceutiques ont été réalisées par l'équipe Oncoral, une concernant une adaptation de posologie pour un patient sous Ibrutinib et Apixaban, et une concernant un effet indésirable (épistaxis) chez un patient traité par Ibrutinib et Acide acétylsalicylique. Ce nombre d'intervention pharmaceutique peut être justifié par le contexte clinique et les particularités de chaque patient entraînant la continuation d'une co-prescription à risque.

Tableau 5. Interactions médicamenteuses retrouvées dans la population sélectionnée décrites par l'outil.

Sexe/Année de naissance/ Pathologie	ATCO / ATH	Drugs.com	Thériaque	PubMed Medline	DDI Predictor	Évènement indésirable avéré et codification de l'EI selon MedDRA	Modification de la prise en charge médicale	Recommandations actuelles concernant la prise en charge de l'IM
Interactions Ibrutinib/AOD								
Patient 1 M 1949 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Apixaban					Hématome au gros orteil (10019428). Légère thrombopénie (10043569).	X	Si traitement anticoagulant de courte durée (3 à 6 mois) : reporter le traitement sous Ibrutinib. Si traitement anticoagulant de de longue durée (> 6 mois), la co-médication entre un AOD et l'Ibrutinib se fera au cas par cas, en tenant compte de la balance bénéfice-risque de chaque patient. Si un AOD est prescrit, la dose la plus faible devra être envisagée en tenant compte de la balance bénéfice-risque du patient (90).
Patient 2 M 1937 Waldenstrom	Ibrutinib Apixaban					Augmentation des signes hémorragiques (10019524). Episodes de purpura (10037549). Pétéchies (10034752).	X	
Patient 3 M 1930 Lymphome du manteau	Ibrutinib Apixaban					Complications hémorragiques au niveau du site de biopsie de la lésion de l'aile du nez à droite (10019524). Epistaxis volumineux (10015090). Hématome volumineux du membre supérieur droit consécutif à une prise de tension (10019428). Syndrome hémorragique imputé à l'Ibrutinib associé aux anticoagulants (10019524).	Suspension d'Ibrutinib.	
Patient 4 M 1946 Waldenstrom	Ibrutinib Apixaban					X	X	

Patient 5 F 1935 Waldenstrom	Ibrutinib Apixaban			O		Thrombopénie (10043569).	X	
Patient 6 M 1939 Waldenstrom	Ibrutinib Rivaroxaban			O		Persistance d'ecchymose suite à un choc (10014079). Hématome périorbitaire gauche. TP à 60% (10019428). Syndrome hémorragique important avec des ecchymoses fluctuantes prenant souvent tout un bras ou avant-bras (10019524, 10014079).	Ibrutinib baissé à 2 comprimés par jour. Puis, Xarelto baissé à 15mg. Puis, Ibrutinib diminué à 1 comprimé par jour. Puis switch Xarelto par Eliquis	
Patient 7 F 1929 LLC/ Lymphome Lymphocytiq	Ibrutinib Rivaroxaban			O		X	X	
Interactions Ibrutinib/Antiagrégants plaquettaires								
Patient 8 M 1950 LLC/ Lymphome Lymphocytiq	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		Ecchymoses cutanées (10014079).	X	<p>Si initiation de traitement sous Ibrutinib : il est conseillé de réévaluer la prescription d'antiagrégants plaquettaires.</p> <p>Si patients avec un risque cardiovasculaire élevé (antécédent d'infarctus du myocarde, bypass, AVC ou autre évènement cardiovasculaire) : il est tout de même recommandé de poursuivre une co-médication Ibrutinib/Antiagrégant plaquettaire (en monothérapie). Une dose d'acide acétylsalicylique de 75-100mg est recommandée (des doses plus élevées ou le passage au Clopidogrel pourraient entraîner un risque élevé de saignement et un bénéfice clinique faible). Un contrôle de la pression artérielle est d'importance majeure (90).</p>
Patient 9 M 1947 Waldenstrom	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X	
Patient 10 M 1945 LLC/ Lymphome Lymphocytiq	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		Thrombopénie (10043569).	Kardégic baissé à 50mg puis arrêté en raison de la thrombopénie.	
Patient 11 M 1934 Lymphome du manteau	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X	
Patient 12 M 1958 LLC/ Lymphome Lymphocytiq	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X	

Patient 13 M 1934 Lymphome	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X
Patient 14 M 1951 Lymphome	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X
Patient 15 M 1937 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X
Patient 16 M 1955 Lymphome	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X
Patient 17 M 1940 Lymphome	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		X	X
Patient 18 M 1940 Lymphome	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		Quelques lésions pétéchiales des membres supérieurs (10034752). Présence de crachats hémoptoïques (10005806).	Baisse de l'Ibrutinib de 4 à 3 gélules/jour pour limiter le risque hémorragique.
Patient 19 F 1931 Lymphome	Ibrutinib Acétylsalicylate de Lysine			O		Baisse progressive des plaquettes jusqu'à obtenir 107 à 108 G/L (10043569).	Il pourra être envisagé de réduire la posologie d'Ibrutinib.
Patient 20 M 1935 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Acide acétylsalicylique (Aspégic)			O		X	X
Patient 21 M 1938 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Acide acétylsalicylique (Aspégic)			O		X	X
Patient 22 M 1943 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Acide acétylsalicylique (Aspirine Protect)			O		Quelques épistaxis durant 2-3 minutes (10015090).	X

Interactions Ibrutinib/Héparines









Patient 23 M 1942 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Daltéparine			O		X	X	<p>L'utilisation d'héparines notamment d'héparines de bas poids moléculaire est une alternative préférable au recours aux antivitamines K qui eux sont à proscrire lors d'une prescription d'Ibrutinib (91, 92).</p> <p>L'Ibrutinib provoque une augmentation du risque cardiovasculaire nécessitant le recours aux héparines avant toute cardioversion (26). Une non-intervention pharmaceutique est donc justifiée malgré la présence d'une interaction médicamenteuse notable.</p>
Patient 24 M 1947 Waldenstrom	Ibrutinib Enoxaparine			O		X	X	
Patient 25 M 1937 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Enoxaparine			O		X	X	
Patient 26 F 1942 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Enoxaparine			O		Contexte d'hématome de la cuisse vue à l'angioscanner (10019428). Saignements favorisés par Lovenox et thrombopénie (10005103).	X	
Patient 27 F 1942 LLC/ Lymphome Lymphocytaire	Ibrutinib Tinzaparine			O		X	X	

Interactions impliquant d'autres ATCO et ATH

Patient 28 M 1947 Adénocarcinome bronchique non à petites cellules	Crizotinib Rivaroxaban			X	X	X	X	Donnée non trouvée
Patient 29 F 1954 Lymphome	Idelalisib Apixaban			X	X	X	X	Donnée non trouvée

Légende du Tableau 5

F : Femme ; **H** : Homme ; **O** : Article prouvant une interaction ; **X** : Donnée non trouvée ou non recherchée.

	Data non disponible sur Thériaque [®] ou Drugs.com [®] .
	Pas d'interaction
	Précaution d'emploi/A prendre en compte (Thériaque [®])
	Minor (Drugs.com [®])
	Association déconseillée (Thériaque [®])
	Moderate (Drugs.com [®])
	Contre-indication (Thériaque [®])
	Major (Drugs.com [®])

5.4. Conclusions

L'outil développé a permis d'identifier une interaction médicamenteuse ATCO/ATH chez 13% (n=29/228) de la population, dont 38% (n=11/29) ayant développé des effets indésirables hématologiques pouvant être imputés à cette interaction. Devant le nombre d'interactions, d'évènements cliniques et d'interventions pharmaceutiques, un outil visuel et synthétique permettant de recenser les interactions médicamenteuses entre ATCO/ATH semble plus qu'utile.

6. Discussions générales et limites

Bien que plusieurs outils de Pharmacie Clinique existent à ce jour (93), à notre connaissance aucun outil ne permet de visualiser les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux oraux et les antithrombotiques.

L'outil élaboré permet d'obtenir les résultats disponibles sur Thériaque[®], Drugs.com[®], PubMed Medline[®] et DDI Predictor[®] sur un unique support, permettant un gain de temps et un regard critique sur les différentes bases de données en comparant les résultats trouvés. La création de l'outil a révélé des discordances entre Thériaque[®] et Drugs.com[®]. Thériaque[®], base de données française, recense dix fois plus de médicaments et Drugs.com[®] détecte deux fois plus d'interactions médicamenteuses (94). Parmi les 23% d'interactions médicamenteuses notables retrouvées, les bases de données concordaient dans 3,3% des cas, situations dans lesquelles le pharmacien peut se fier aux résultats partagés par les deux bases de données Thériaque[®] et Drugs.com[®]. Dans le cas inverse, pour des résultats divergeant, la recherche dans la littérature réalisée est utile pour trancher, aidant ainsi le pharmacien dans son analyse pharmaceutique.

L'élaboration de cet outil se justifie par l'existence de 65 anticancéreux oraux interagissant avec les cytochromes et 61 interactions médicamenteuses retrouvées entre les anticancéreux oraux et les antithrombotiques. Sur l'ensemble des combinaisons recensées sur les bases de données, une interaction médicamenteuse est retrouvée dans 23% des cas.

Cet outil a également permis de mettre en lumière les classes pharmacologiques les plus impactées par des interactions médicamenteuses. Concernant les anticancéreux oraux, les inhibiteurs de protéines kinases, notamment l'Acalabrutinib, Avapritinib, Cabozantinib et Ibrutinib se sont révélés être les plus susceptibles de causer une interaction médicamenteuse. L'Anagrélide, inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III, a également présenté un nombre important d'interactions médicamenteuses, justifié notamment par le fait qu'il réduit le nombre de plaquettes en traitement des thrombocytémies essentielles (95). Concernant les antithrombotiques, les AVK, particulièrement la Warfarine, ainsi que les AOD, notamment l'Apixaban et le Rivaroxaban, ont montré une incidence plus élevée d'interactions médicamenteuses. Ces résultats posent problème car ce sont des médicaments très largement prescrits en France aujourd'hui. Les ventes d'AVK ont presque doublé entre les années 2000

et 2012, avec 313 millions DDJ (dose définie journalière) en 2012. Les ventes d'AOD ont également très fortement augmenté depuis leur mise sur le marché en 2009, avec 117 millions DDJ en 2013 (96). Les thérapies ciblées, dont les inhibiteurs de protéines kinases, restent également très largement prescrits et en plein essor (97).

Le test de cet outil sur la population cible Oncoral, a permis de détecter 29 interactions médicamenteuses potentiellement à risque, touchant 13% de la population (29/228). Au total, 22 effets indésirables ont été relevés chez 11 patients. Une analyse proactive des ordonnances des patients à l'aide de l'outil aurait pu permettre d'éviter 27 (n=29-2 interventions pharmaceutiques) interactions médicamenteuses et 20 effets indésirables. Ces résultats sont à nuancer du fait de la complexité de la prise en charge médicale. Elle dépend de nombreux paramètres, notamment de la balance bénéfice-risque de chaque patient qui peut justifier de maintenir une co-prescription à risque d'interactions médicamenteuse.

La création de l'outil présente un certain nombre de limites.

Bien que nous ayons choisi de ne pas intégrer l'hormonothérapie dans l'outil élaboré, une attention particulière doit être portée à cette classe thérapeutique qui induit un risque important de développer une maladie thrombo-embolique (98, 99). Dans le cas du cancer du sein par exemple, 80% des femmes reçoivent un traitement hormonal, notamment par tamoxifène, dont la prise augmente le risque de maladies thrombo-emboliques veineuses (MTEV) d'un facteur 2-3 (100). Il sera intéressant par la suite d'intégrer l'hormonothérapie au tableau récapitulatif des interactions entre anticancéreux oraux et antithrombotiques.

Le recueil des données de la population Oncoral 2018-2019 a été faite en priorisant les différents projets de l'unité et selon les sollicitations médicales favorisant certains services et certaines pathologies. De ce fait, il y a une surestimation des patients sous Ibrutinib, des patients traités pour un cancer ovarien et des patients traités pour un cancer du sein. Le recueil n'est donc pas exactement représentatif de la population Oncoral dans son ensemble et la population sélectionnée pour tester l'outil n'est pas exactement représentative de la population générale de patients sous ATCO et ATH.

Le design rétrospectif de l'étude sous-estime vraisemblablement le nombre réel d'évènements cliniques retrouvés. Cependant, les évènements indésirables hématologiques recensés peuvent

également être causés par la prise seule d'ATCO, pouvant être hématotoxique, ou bien par la pathologie. De ce fait, le nombre d'évènements indésirables réellement causés par l'interaction peut être aussi sur-estimée.

Bien que notre outil documente les interactions médicamenteuses et leurs mécanismes, il ne propose pas de substitution. Dans ce contexte, les recommandations en vigueur sont à utiliser pour anticoaguler les patients sous anticancéreux oraux (25).

7. Conclusions générales

La maladie thrombo-embolique veineuse constitue la seconde cause de mortalité chez les patients atteints de cancer, conduisant à des co-prescriptions d'anticancéreux oraux et d'antithrombotiques, sources potentielles d'interactions médicamenteuses chez ces patients. Bien que les outils de Pharmacie Clinique soient nombreux à ce jour et largement utilisés en pratique, à notre connaissance aucun outil ne permet de visualiser les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux oraux et les antithrombotiques.

L'objectif de ce travail était d'élaborer un outil synthétique permettant de visualiser les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques, puis de proposer une première évaluation de son utilisation en pratique sur une population de patients.

Les anticancéreux oraux et antithrombotiques disponibles sur le marché ont été identifiés à l'aide de la base de données Thériaque[®]. Les interactions médicamenteuses entre ces médicaments ont été recherchées de façon exhaustive sur les bases de données Drugs.com[®] et Thériaque[®]. En cas de discordance entre les bases ou en cas de données indisponibles, les combinaisons ont été recherchées sur DDI Predictor[®] et PubMed[®]. Les interactions entre anticancéreux oraux et iso-enzymes du cytochrome P450 ont été recueillies, ainsi que leur mécanisme d'action. Un code couleur a été instauré pour visualiser rapidement les conséquences potentielles de l'interaction en termes de gravité. Un outil, sous forme de tableau croisant les anticancéreux oraux et les antithrombotiques, a été élaboré. Afin de proposer une première évaluation de l'utilisation pratique de l'outil, une analyse rétrospective des bilans médicamenteux des patients ambulatoires traités par anticancéreux oraux et antithrombotiques bénéficiant du suivi pluridisciplinaire ville-

hôpital Oncoral aux Hospices Civils de Lyon entre le 1er septembre 2018 et le 31 décembre 2019 a été réalisée. Les interactions médicamenteuses potentielles entre ces médicaments ont été évaluées à l'aide de l'outil élaboré. La survenue d'un effet indésirable pouvant être imputé aux interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques a été recherchée dans les dossiers patients informatisés.

L'outil élaboré comporte quatre-vingts médicaments anticancéreux oraux et trente-et-un antithrombotiques. Au total 23% de toutes les combinaisons testées font l'objet d'une mise en garde. Soixante-cinq anticancéreux oraux interagissent avec au moins une isoenzyme du cytochrome, dont 75% avec le CYP3A4. Les médicaments les plus à risque d'interactions sont respectivement l'ibrutinib et l'anagrelide pour les anticancéreux oraux, ainsi que la warfarine, l'apixaban et le rivaroxaban pour les antithrombotiques.

Au total, 228 patients (4 9%) bénéficiant du suivi Oncoral ont été traités par anticancéreux oraux et antithrombotiques pendant la période de l'étude. Vingt-neuf interactions médicamenteuses (dont 15 de grade majeur/contre-indiqué) ont été recensées entre ces médicaments chez 29 patients (13%) à l'aide de l'outil. Des effets indésirables hématologiques (n=22) pouvant être imputés aux interactions entre anticancéreux oraux et antithrombotiques ont été retrouvés pour 11 de ces 29 patients. Ces effets indésirables ont conduit à une modification de la prescription pour 4 d'entre eux.

Cet outil issu de l'expérience Oncoral constitue un support incontournable pour détecter les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques et les gérer en temps réel et mérite d'être partagé avec les équipes de pharmaciens cliniciens en oncologie impliqués dans le suivi des patients ambulatoires traités par anticancéreux oraux.

Le Président de la thèse,
Nom :
Pr Catherine RIOUFOL

Signature :



Pr Catherine RIOUFOL
Pharmacien PU-PH
Chef de Service
PUI GH Sud – HCL

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **14 JAN. 2022**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard
Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



8. Communications associées

- Anticancéreux oraux et antithrombotiques : un outil visuel et synthétique des interactions médicamenteuses (Société Française de Pharmacie Oncologique, 2021).

J Ortholand¹, A Guérin¹, MA Cerfon¹, C Herledan^{1,2}, V Larbre^{1,2}, A Cerutti¹, R Kimbidima¹, L Hoden¹, C Lattard¹, V Schwiertz¹, N Vantard¹, A Baudouin¹, F Ranchon^{1,2}, Caffin AG¹, Rioufol C^{1,2}

1. PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Lyon Sud, HCL
2. EA 3738, Université Lyon 1

Communication affichée

13èmes Journées Nationales Actualités en Oncologie, 13-15 Octobre 2021, Nantes.

- Détecter et gérer les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et antithrombotiques : une contribution du programme Oncoral (Société Française de Pharmacie Clinique, 2022).

J Ortholand¹, A Guérin¹, MA Cerfon¹, C Herledan^{1,2}, V Larbre^{1,2}, A Cerutti¹, R Kimbidima¹, L Hoden¹, C Lattard¹, V Schwiertz¹, N Vantard¹, A Baudouin¹, F Ranchon^{1,2}, Caffin AG¹, Rioufol C^{1,2}

1. PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Lyon Sud, HCL
2. EA 3738, Université Lyon 1

Communication soumise

19ème Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, 13-16 Mars 2022, Strasbourg.

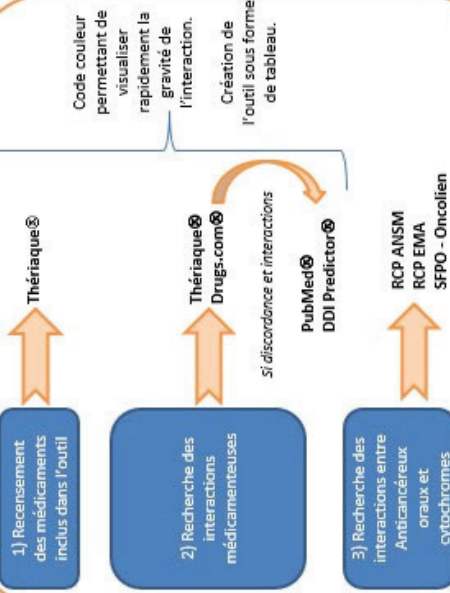
ANTICANCEREUX ORAUX ET ANTITHROMBOTIQUES : UN OUTIL VISUEL ET SYNTHÉTIQUE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

J ORTHOLAND¹, A GUERIN¹, MA CERFON¹, C HERLEDAN^{1,2}, V LARBRE^{1,2}, A CERUTTI¹, R KIMBIDIMA¹, L HODEN¹, C LATTARD¹, V SCHWERTZ¹, N VANTARD¹, A BAUDOUIIN¹, F RANÇON^{1,2}, AG CAFFIN¹, C RIOUFOL^{1,2}
1. PUJ, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, HCL ; 2. EA 3738, Université Lyon 1
Poster n° 124

INTRODUCTION

Les cancers représentent le premier facteur de risque de thrombose, justifiant une fréquence importante de co-prescriptions entre anticancéreux oraux et antithrombotiques, associations potentiellement à risque d'interactions médicamenteuses.
L'objectif était d'élaborer un outil synthétique permettant de visualiser les interactions médicamenteuses entre les anticancéreux oraux et les antithrombotiques.

MATÉRIELS ET MÉTHODES



RÉSULTATS

Recensement des médicaments inclus dans l'outil

Anticancéreux oraux

- 42 inhibiteurs des protéines kinases
- 7 agents alkylants
- 7 antimétabolites
- 3 alcaloïdes végétaux
- 3 antinéoplasiques immunosuppresseurs
- 18 autres

Anti-thombotiques

- 11 antiagrégants plaquettaires
- 7 héparines
- 3 antivitamine K
- 4 anticoagulants oraux directs
- 2 antithrombines injectables
- 4 autres

Interactions médicamenteuses

Interactions ATCO/cytochromes



Interactions anticancéreux oraux (ATCO) et anti-thrombotiques (Ath)

2484 (i.e. 80 ATCO*31 Ath) combinaisons testées
23% des combinaisons testées faisaient l'objet d'une mise en garde, dont 65 combinaisons confirmées par des données publiées.

	Drug	Thériaque	Ultraraque	DDI Predictor	Drug	Thériaque	Ultraraque	DDI Predictor	Drug	Thériaque	Ultraraque	DDI Predictor
Rivaroxaban		X	X	X								
Chlorzoxapone		X	X	X								
Atlix		X	X	X								

Légende : X information non recherchée

Les médicaments les plus à risque d'interactions sont respectivement l'ibrutinib et l'anagrélide pour les anticancéreux oraux, et la warfarine, l'apixaban et le rivaroxaban pour les antithrombotiques.

DISCUSSION/CONCLUSION

Les antithrombotiques sont très largement prescrits chez les patients atteints de cancer et leurs interactions médicamenteuses avec les anticancéreux oraux sont nombreuses. Nous proposons un outil facilitant la recherche et l'identification des interactions potentielles entre les antithrombotiques et les anticancéreux oraux.

9. Références bibliographiques

- (1) Institut National du Cancer. Principaux facteurs de risque de cancer. [En ligne]. 2019 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
- (2) Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers. [En ligne]. 2021 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
- (3) Santé Publique France. Cancers. [En ligne]. 2018 [cité le 22 oct 2020]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
- (4) Institut National du Cancer. L'activité hospitalière en cancérologie. [En ligne]. 2019 [cité le 23 décembre 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Activite-hospitaliere>
- (5) Institut National du Cancer. La chirurgie des cancers. [En ligne]. 2018 [cité le 23 décembre 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>
- (6) La Ligue contre le Cancer. Les traitements des cancers. [En ligne]. 2011 [cité le 23 décembre 2021]. Disponible : https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf
- (7) Institut National du Cancer. Qu'est-ce que la radiothérapie. [En ligne]. 2018 [cité le 23 décembre 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
- (8) Institut National du Cancer. Parcours de soin d'un patient traité par anticancéreux oraux. [En ligne]. 2016 [cité le 23 décembre 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par>

(9) Institut National du Cancer. Développement des anticancéreux oraux – Projections à court, moyen et long termes. [En ligne]. 2017 [cité le 22 oct 2020]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>

(10) Institut National du Cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014. [En ligne]. 2015 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-chimiotherapie-orale-du-cancer-en-2014>

(11) Agence Régionale de Santé. Anticancéreux Oraux. Etat des lieux en Île-de-France. Christophe Devys ; 2017. 32 p. Disponible : https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/AKO-idf-2017-raport-anticancereux_0.pdf

(12) Institut National du Cancer. Le Plan Cancer 2014-2019. [En ligne]. 2021 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>

(13) Santé Publique France. Maladie thromboembolique veineuse. [En ligne]. 2019 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse/le-scan/#tabs>

(14) Académie Nationale de Médecine. Epidémiologie de la thrombose veineuse. [En ligne]. 2003 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : <https://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-de-la-thrombose-veineuse/>

(15) Kumar D, Hanlin E, Glurich I, Mazza J, Yale S. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clinical Medicine and Research*. 2010 ; 8(3) : 168-172.

(16) Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. [En ligne]. 2012 [cité le 23 mars 2021]. Disponible : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/2.html

(17) Université médicale virtuelle francophone. Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. [En ligne]. [Consulté le 09 décembre 2021]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/medecinevasculaire/enseignement/vasculaire_135/site/html/cours.pdf

(18) Hôpitaux Universitaires de Genève. Angiologie et hémostase - Gestion des traitements antithrombotiques. [En ligne]. 2021 [Consulté le 09 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.hug.ch/angiologie-et-hemostase/gestion-des-traitements-antithrombotiques>

(19) VIDAL. Les traitements anticoagulants. [En ligne]. 2019 [Consulté le 09 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants.html#:~:text=Les%20traitements%20anticoagulants%20sont%20destinés,d'une%20surveillance%20médicale%20attentive.>

(20) Sud R, Khorana A. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and risk model. *Thrombosis Research*. 2009 ; 123 (4) : 18-21.

(21) Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007 ; 5 (3) : 632-634.

(22) Razak N, Jones B, Bhandari M, Berndt M, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors and treatment. *Cancers*. 2018 ; 10 (10) : 380.

(23) Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, Jacobson J, Eddleman P, Find L, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clinical Lymphoma*. 2003 ; 4 (1) : 32-35.

(24) Boyle E, Fouquet G, Manier S, Gauthier J, Noel MP, Borie C, et al. Immunomodulator

drug-based therapy in myeloma and the occurrence of thrombosis. *Expert Review of Hematology*. 2014 ; 5 (6) : 619-629.

(25) Farge D, Frere C, Connors J, Ay C, Khorana A, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncology*. 2019 ; 20 (10) 566-581.

(26) VIDAL. Fibrillation auriculaire. [En ligne]. 2020 [Consulté le 06 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/fibrillation-auriculaire-1710.html#prise-en-charge>

(27) Short N, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *The Oncologist*. 2014 ; 19 : 82-93.

(28) Leeuwen R, Brundel D, Van Gelder T, Mathijssen R, Burger D, Jansman F. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer*. 2013 ; 108 (5) : 1071-1078.

(29) Prely H, Herledan C, Caffin AG, Baudouin A, Larbre V, Maire M, et al. Real-life drug-drug and herb-drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021: 1-12.

(30) Isaacs W, Haim N. Adverse Interaction between Capecitabine and Warfarin Resulting in Altered Coagulation Parameters and Bleeding: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Chemotherapy*. 2005; 17(3): 339-342.

(31) Ordre des Pharmaciens. Anticancéreux oraux : les officines initient de nouveaux accompagnements pharmaceutiques. [En ligne]. 2020 [Consulté le 06 octobre 2021]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Anticancereux-oraux-les-officines-initient-de-nouveaux-accompagnements-pharmaceutiques>

(32) Journal Officiel. Avis relatif à l'avenant n°21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. [En

ligne]. 2020 [Consulté le 06 octobre 2021]. Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042376946>

(33) Rioufol C. Evaluation médico-économique du programme ONCORAL d'interventions pluridisciplinaires oncologiques ville/hôpital (médecin-pharmacien-infirmier) pour les patients ambulatoires sous anticancéreux oral versus sous prise en charge habituelle. Programme de Recherche Médico-Economique (PRME). 2020.

(34) Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Thériaque. [En ligne]. 2010 [Consulté le 05 novembre 2020]. Disponible sur :
https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php

(35) Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga P, Dongelmans A, Kuiper R, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013 ; 22 (4) : 430-437.

(36) Abbara C, Lelièvre B, Bourneau-Martin D, Diquet B. Interactions médicamenteuses en pratique quotidienne. Elsevier. 2013 ; 13 : 49711-49719.

(37) Genophar II Working Group. DDI Predictor. [En ligne]. 2020 [cité le 02 novembre 2020]. Disponible : <https://www.ddi-predictor.org>

(38) National Library of Medicine. PubMed.gov. [En ligne]. 2020 [cité le 02 novembre 2020]. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

(39) Genophar II Working Group. DDI Predictor. [En ligne]. 2020 [cité le 02 novembre 2020]. Disponible : <https://www.ddi-predictor.org>

(40) Tomlow B, Voll ML, Smorenburg CH. Increased INR from concomitant use of acenocoumarol and capecitabine. *The Dutch Journal of Medicine*. [En ligne]. 2012 ; 156(26)

(41) Ikenishi M, Ueda M, Kuroda A, Tsukazaki H, Masahiko N, Takeuchi M, et al. A Study on Drug Interaction between Warfarin and Capecitabine with Special Reference to the Co-administered Term or the Discontinuation Term of Capecitabine. *Japanese Journal of Cancer*

and Chemotherapy. 2015 ; 42 (7) : 833-839.

(42) Shah H, Martin R, Dowell J, Gresset Ussery S. Comparaison of the 5-fluorouracil-warfarin and capecitabine-warfarin drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(12): 1259-1265.

(43) Yildirim Y, Ozyilkan O, Akcali Z, Basturk B. Drug interaction between capecitabine and warfarin: a case report and review of the literature. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 44(2): 80-82.

(44) Copur MS, Ledakis P, Bolton M, Morse AK, Werner T, Norvell M, et al. An adverse interaction between warfarine and capecitabine: a case report and review of the literature. *Clinical Colorectal Cancer*. 2001; 1(3): 182-184.

(45) Shah H, Ledbetter M, Diasio R, Saif MW. A retrospective study of coagulation abnormalities in patients receiving concomitant capecitabine and warfarin. *Clinical Colorectal Cancer*. 2006; 5(5): 354-358.

(46) NG HJ, Crowther M. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2006; 4(1): 75-77.

(47) Vasquez S, Rondina M, Pendleton R. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42(7): 1118-1123.

(48) Martin L, Mehta S. Diminished anticoagulant effects of warfarin with concomitant mercaptopurine therapy. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(2): 260-264.

(49) Okada N, Watanabe H, Kagami S, Ishizawa K. Ifosfamide and etoposide chemotherapy may interact with warfarin, enhancing the warfarin induced anticoagulant response. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2016; 54(1): 58-61.

(50) Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, Saeki H, Tanaka H, Nishimura M, et al. Probable interaction between warfarin and antitumor agents used in R-ESHAP chemotherapy. *Clinical*

Therapeutics. 2008; 30(6): 1155-1159.

(51) Foxx-Lupo W, Sing S, Alwan L, Tykodi S. A drug interaction between Cabozantinib and Warfarin in a patient with renal cell carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2016;14(1): 119-121.

(52) Hurtado F, De Braud F, De Castro Carpeno J, Luken MJ, Wang D, Scott J. Effect of ceritinib on the pharmacokinetics of coadministered CYP3A and 2C9 substrates: a phase I, multicenter, drug-drug interaction study in patients with ALK+ advanced tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2021.

(53) Suttle AB, Grossmann K, Ouellet D, Richards-Peterson L, Aktan G, Gordon M. Assessment of the drug interaction potential and single- and repeat-dose pharmacokinetics of the BRAF inhibitor dabrafenib. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 55(4): 392-400.

(54) Zakharyants A, Burmistrova OA, Poloznikov. The use of human liver cell model and cytochrome P450 substrate-inhibitor panel for studies of Dasatinib and Warfarin interactions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 162: 515-519.

(55) Hiraide M, Minowa Y, Nakano Y, Suzuki K, Shiga T, Nishio M. Drug interactions between tyrosine kinase inhibitors (gefitinib and erlotinib) and warfarin : Assessment of international normalized ratio elevation characteristics and *in vitro* CYP2C9 activity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019; 25(7): 1599-1607.

(56) Thomas K, Billingsley A, Amarshi N, Nair B. Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010; 67(17): 1426-1429.

(57) Ribed A, Escudero-Vilaplana V, Gonzalez-Haba E, Sanjurjo M. Increased INR after gefitinib and acenocoumarol co-administration. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18(12):1720-1722.

(58) Hiraide M, Minowa Y, Nakano Y, Suzuki K, Shiga T, Nishio M. Drug interactions between tyrosine kinase inhibitors (gefitinib and erlotinib) and warfarin : Assessment of

international normalized ratio elevation characteristics and *in vitro* CYP2C9 activity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019; 25(7): 1599-1607.

(59) Arai S, Mitsufuji H, Nishii Y, Onoda S, Ryuge S, Wada M, et al. Effect of gefitinib on warfarin antithrombotic activity. *International Journal of Clinical Oncology*. 2009; 14(4): 332-336.

(60) Onoda S, Mitsufuji H, Yanase N, Ryuge S, Kato E, Wasa M, et al. Drug interaction between gefitinib and warfarin. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2005; 35(8): 478-482.

(61) Shatzel J, Olson S, Tao D, McCarty O, Danilov A, DeLoughery T. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 15(5): 835-847.

(62) Caron F, Leong D, Hillis C, Fraser G, Siegal D. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*. 2017 ; 1 (12) : 772-778.

(63) Mock J, Kunk P, Palkimas S, Sen J, Devitt M, Horton B, et al. Risk of major bleeding with ibrutinib. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018 ; 18 (11) : 755-761.

(64) Breccia M, Santopietro M, Loglisci G, Stagno F, Cannella L, Carmosino I, et al. Concomitant use of imatinib and warfarin in chronic phase chronic myeloid leukemia patients does not interfere with drug efficacy. *Leukemia Research*. 2010; 34(8): 224-225.

(65) Yin O, Gallagher N, Fischer D, Zhao L, Zhou W, Leroy E, et al. Effects of nilotinib on single-dose warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics: a randomized, single-blind, two-period crossover study in healthy subjects. *Clinical Drug Investigation*. 2011; 31(3): 169-179.

(66) Kitade H, Hisomasa-Yamasaki A, Hokkoku K, Mori M, Watanabe M, Nakai M. Elevated prothrombin time/international normalized ratio associated with concurrent administration of Regorafenib and Warfarin in a patient with advanced colorectal cancer. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2016; 2: 0-15.

(67) Hiraide M, Minowa Y, Nakano Y, Suzuki K, Shiga T, Miyoshi J. Effects of Seven Tyrosine Kinase Inhibitors on the Anticoagulation Activity of Warfarin. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*. 2019; 46(11): 1733-1739.

(68) Asari K, Takahashi H. Proposal of a prediction model describing the metabolic interaction between warfarin and sorafenib using a population pharmacokinetic approach. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020.

(69) Moretti L, Montalvo R. Elevated international normalized ratio associated with concurrent use of sorafenib and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009; 66(23): 2123-2125.

(70) Shiozawa K, Watanabe M, Hirano N, Wakui N, Kikuchi Y, Hara F, et al. Gastrointestinal hemorrhage associated with concurrent use of sorafenib and warfarin for hepatocellular carcinoma. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*. 2011; 38(10): 1713-1715.

(71) Laber D, Mushtaq M. Compassionate use of sorafenib in patients with advanced renal cell cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2009; 7(1): 34-38.

(72) Hiraide M, Minowa Y, Nakano Y, Suzuki K, Shiga T, Miyoshi J, et al. Effects of seven tyrosine kinase inhibitors on the anticoagulation activity of warfarin. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*. 2019; 46(11): 1733-1739.

(73) Ou Y, Tang Z, Novotny W, Tawashi M, Li T, Coleman H, Sahasranaman. Evaluation of drug interaction potential of zanubrutinib with cocktail probes representative of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gp and BCRP. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021 ; 87(7) : 2926-2936.

(74) Xiao J, Nowak D, Ramlau R, Tomaszewska-Kiencana M, Wysocki P, Isaacson J, et al. Evaluation of Drug-Drug interactions of Rucaparib and CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, and P-gp substrates in patients with an advanced solid tumor. *Clinical and Translational Science*. 2019; 12(1): 58-65.

- (75) Salem A, Hu B, Freise K, Agarwal S, Sidhu D, Wong S. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between venetoclax, a selective BCL-2 inhibitor, and warfarin in healthy volunteers. *Clinical Drug Investigation*. 2017; 37(3):303-309.
- (76) Santini D, Citarella F, Vincenzi B, Russano M, Tonini G, Stellato M. Cabozantinib and apixaban : an hitherto unreported interaction. *Experimental Hematology and Oncology*. 2019; 8: 0-22.
- (77) Le Guern A, Lebas D, Thillard EM, Martincic C, Wiart T, Modiano P. Hemorrhagic syndrome during cobimetinib therapy : The need for caution in patients receiving new anticoagulant drugs. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2017; 144(5): 383-384.
- (78) Waite M, Martinelli A, Preston S, Gudgin E, Symington E, Rintoul R, et al. A hypercoagulable state leading to venous limb gangrene associated with occult lung adenocarcinoma. *Clinical Case Reports*. 2019; 7(5): 888-892.
- (79) Serrao A, Scalzulli E, Fiori L, Di Prima A, Breccia M, Christolini A. Concomitant administration of direct oral anticoagulants in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Clinical Drug Investigation*. 2020; 40(12): 1177-1181.
- (80) Goldmann L, Duan R, Kragh T, Wittmann G, Weber C, Lorenz R, et al. Oral bruton tyrosine kinase inhibitors block activation of the platelet Fc receptor CF32a (FCyRIIA): a new option in HIT ? *Blood Advances*. 2019 ; 3 (23) : 4021-4033.
- (81) Wentink M, Verheul H, Pal S, George S, Voortman J, Danchaivijitr P, et al. Phase I study of Dalteparin in combination with Sunitinib in patients with metastatic clear cell renal carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2018; 16(1): 1-9.
- (82) Dimopoulos M, Sanz R, Lee H, Trneny M, Varettoni M, Opat S, D'Sa S, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Advances*. 2020 ; 4 (23) : 6009-6018.

- (83) Lipsky A, Farooqui M, Tian X, Martyr S, Cullinane A, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015; 100(12): 1571-1578.
- (84) Wiczer T, Levine L, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert A, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Advances*. 2017; 1(20): 1739-1748.
- (85) Casadei-Gardini A, Rovesti G, Dadduzio V, Vivaldi C, Lai E, Lonardi S, et al. Impact of aspirin on clinical outcome in advanced HCC patients receiving sorafenib and regorafenib. *HOB (Oxford)*. 2020 ; 12.
- (86) J Ortholand, A Guérin, MA Cerfon, C Herledan, V Larbre, A Cerutti, R Kimbidima, L. Hoden, C Lattard, V Schwiertz, N Vantard, A Baudouin, F Ranchon, Caffin AG, Rioufol C. Anticancéreux oraux et antithrombotiques : un outil visuel et synthétique des interactions médicamenteuses. 13èmes Journées Nationales Actualités en Oncologie. SFPO.
- (87) Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA Hierarchy. [En ligne]. [cité le 23 déc 2021]. Disponible : <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
- (88) BioPortal. Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology. [En ligne]. 2021 [cité le 23 déc 2021]. Disponible : <https://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>
- (89) SIFR BioPortal. Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments. [En ligne]. 2020 [cité le 23 déc 2021]. Disponible : <http://bioportal.lirmm.fr/ontologies/MDRFRE/?p=classes&conceptid=root>
- (90) Stühlinger M, Weltermann A, Staber P, Heintel D, Nösslinger T, Steurer M. Recommendations for ibrutinib treatment in patients with atrial fibrillation and/or elevated cardiovascular risk. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2020 ; 132 (3) : 97-109.
- (91) Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019 ; 136 : 56-63.

(92) De Weerd I, Koopmans S, Kater A, Van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017 ; 102 (10).

(93) Bimedoc. Pharmacie Clinique. [En ligne]. 2019 [cité le 23 déc 2020]. Disponible : <http://pharmacie-clinique.fr/boite-a-outils-2/>

(94) A. Guerin-Rollin, A. Baudouin, M-D. Guillemin, A. Cerutti, V. Larbre, R. Kimbidima, et al. Détection des interactions médicamenteuses : quelle(s) base(s) de données utiliser? 13e Journées Nationales Actualités en Oncologie. Nantes, 13-15 Octobre 2021.

(95) Base de Données Publique des Médicaments. Anagrelide EG 0,5mg, gélule – Notice patient. [En ligne]. 2022 [cité le 23 déc 2021]. Disponible : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66563558&typedoc=N>

(96) ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. [En ligne]. 2014 [cité le 23 déc 2020]. Disponible : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf

(97) Agence Régionale de Santé. Anticancéreux Oraux. Etat des lieux en Île-de-France. [En ligne]. 2017 [cité le 23 déc 2020]. Disponible : https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/AKO-idf-2017-rapport-anticancereux_0.pdf

(98) Martin A, Ramirez S, Moran L, Zamorano M, Beneitez M, Salcedo I, et al. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. *European Heart Journal Supplements*. 2020 ; 22 (C) : 2-14.

(99) Labianca A, Bosetti T, Indini A, Negrini G, Labianca R. Risk prediction and strategies for thromboembolism in cancer. *Cancers*. 2020 ; 12 (8) : 2070.

(100) Hugon-Rodin J, Blondon M, Benard J, Plu-Bureau G, Streuli I. Traitements hormonaux et risque de thrombose veineuse chez la femme. *Revue médicale suisse*. 2017.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes.

ORTHOLAND Justine

Détecter et gérer les interactions médicamenteuses entre anticancéreux oraux et anti thrombotiques : création et test d'un outil visuel et synthétique.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2022, 102 p.

RESUME en français

Les cancers représentent le premier facteur de risque de thrombose, justifiant une fréquence importante de co-prescriptions entre anticancéreux oraux et antithrombotiques, associations potentiellement à risque d'interactions médicamenteuses. L'objectif était d'élaborer un outil synthétique permettant de visualiser les interactions entre anticancéreux oraux et antithrombotiques, puis de proposer une première évaluation de son utilité en pratique quotidienne.

Toutes les interactions médicamenteuses ont été recherchées dans Drugs.com[®] et Thériaque[®], puis lors d'une interaction avérée sur DDI Predictor[®] et PubMed[®]. Les mécanismes d'action et les interactions avec les cytochromes ont également été recensés. L'outil a été testé grâce à une analyse rétrospective des bilans médicamenteux des patients ambulatoires sous anticancéreux oraux bénéficiant du suivi pluridisciplinaire ville-hôpital Oncoral aux Hospices Civils de Lyon entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019.

Au total, 23% de toutes les combinaisons testées faisaient l'objet d'une mise en garde. La population choisie pour tester l'outil regroupait 228 patients traités par ATCO et ATH. Le top 3 des IM ATCO/ATH de grade majeur/contre-indiqué était Ibrutinib/Apixaban (n=5), Ibrutinib/Enoxaparine (n=3) et Ibrutinib/Acétysalicylate de Lysine (n=2). Des effets indésirables hématologiques (n=22) pouvant être imputés aux interactions ATCO/ATH ont été retrouvés chez 11/29 patients présentant une IM ATCO/ATH.

L'outil développé a permis d'identifier une interaction médicamenteuse ATCO/ATH chez 13% (n=29/228) de la population, dont 38% (n=11/29) ayant développé des effets indésirables hématologiques pouvant être imputés à cette interaction. Cet outil issu de l'expérience Oncoral constitue un support incontournable pour détecter les interactions médicamenteuses ATCO/ATH et les gérer en temps réel.

MOTS CLES

Oncologie - Hématologie - Pharmacie Clinique - Interactions médicamenteuses

JURY

Mme RIOUFOL Catherine, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien

Hospitalier Mme GUERIN-ROLLIN Aurélie, Pharmacien, Assistant spécialiste

Mme CAFFIN Anne-Gaëlle, Pharmacien, Praticien Hospitalier

Mme DOLEANS JORDHEIM Anne, Pharmacien Maître de Conférences, Praticien

Hospitalier Mme MOYRET-LALLE Caroline, Professeur des Universités

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 28 janvier 2022

CONTACT

catherine.rioufol@chu-lyon.fr