



Article scientifique

Article

2012

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes ?

Ing Lorenzini, Kuntheavy; Reutemann, Barbara; Samer, Caroline Flora; Guignard, Bertrand;
Bonnabry, Pascal; Dayer, Pierre; Perrier, Arnaud; Desmeules, Jules Alexandre

How to cite

ING LORENZINI, Kuntheavy et al. Quel programme informatique de détection des interactions
médicamenteuses néfastes ? In: Revue médicale suisse, 2012, vol. 8, n° 358, p. 1978–1982.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27154>

Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 1978-82

K. Ing Lorenzini
B. Reutemann
C. F. Samer
B. Guignard
P. Bonnabry
P. Dayer
A. Perrier
J. Desmeules

Which drug interaction screening program ?

Adverse drug events (ADE) are a major public health issue, with drug-drug interactions (DDI) being one of well-recognized causes of ADE that could be preventable by the use of DDI screening software. We compared the ability of four programs to detect clinically important DDI. We tested 62 drug pairs with and 12 drug pairs without clinically important DDI. Lexi-Interact and Epocrates were the most sensitive (95%) compared to the Compendium and Theriaque (80 and 73%, respectively). The Compendium and Theriaque also showed the lowest negative predictive value. All programs showed high specificity and positive predictive value. The qualitative assessment showed the best performances for Compendium and Lexi-Interact. The last one seems to be the best screening program, but the Compendium is in French and is freely available.

Les événements indésirables médicamenteux (EIM) sont une cause majeure de morbidité. Certains EIM ont pour origine des interactions (IA) médicamenteuses qui pourraient être prévenues par des outils de détection des IA. Nous avons évalué les performances de quatre programmes d'IA sur 62 paires de médicaments avec une IA cliniquement pertinente et douze paires sans IA. Lexi-Interact et Epocrates présentent une meilleure sensibilité (95%) que le Compendium et Thériaque (80 et 73% respectivement). Compendium et Thériaque ont une valeur prédictive négative peu satisfaisante. La spécificité et la valeur prédictive positive sont bonnes pour tous. Qualitativement, le Compendium et Lexi-Interact proposent les meilleures monographies. Lexi-Interact nous semble le programme le plus performant, mais le Compendium est en français et gratuit.

INTRODUCTION

Les événements indésirables médicamenteux (EIM) constituent une cause importante d'admission à l'hôpital et de morbidité durant le séjour hospitalier. Ainsi, une étude de Bates et coll.,¹ conduite aux Etats-Unis sur 4031 admissions hospitalières, a rapporté des taux de 11,5 EIM par 1000 patients-jour et 6,1 EIM pour 100 admissions. Parmi ces EIM, près de la moitié (49%) avaient pour origine un problème de prescription médicamenteuse (dose erronée, choix incorrect, allergie connue, fréquence incorrecte et interactions médicamenteuses). De façon générale, la polymédication augmente la complexité d'un traitement et ainsi le risque d'interactions médicamenteuses pouvant conduire à des EIM.² Une étude conduite dans des hôpitaux anglais montre par exemple que les interactions sont impliquées dans 16% des effets indésirables ayant conduit à une hospitalisation.³ Une autre étude montre que 26% des admissions impliquaient une interaction.⁴ A Genève, un projet pilote, réalisé sur six mois dans deux unités de médecine interne générale, a montré que les interactions médicamenteuses constituent le problème pharmacothérapeutique le plus fréquemment rencontré (20% des problèmes médicamenteux identifiés). Les interactions médicamenteuses peuvent être potentiellement détectées par des outils informatiques, couplés ou non à un programme de prescription informatisé. Des outils de détection des interactions médicamenteuses performants sont donc nécessaires, tant au niveau intrahospitalier qu'ambulatoire. De nombreux programmes informatiques existent, principalement anglophones. Outre leurs performances quantitatives, ces outils diffèrent également en termes d'ergonomie, de coût et de la qualité de leurs monographies. Nous avons cherché à évaluer les performances de quatre programmes d'interactions médicamenteuses, dont le programme de la nouvelle version en ligne du Compendium suisse des médicaments.

MÉTHODES

Les performances et la qualité de quatre programmes d'interactions ont été comparées sur un nombre défini de paires de médicaments sélectionnées au



préalable. Les programmes comparés étaient les suivants:

- programme d'interactions de la version en ligne du Compendium suisse des médicaments (Web Version 1.0.0.21337);⁵
- programme d'interactions de Lexi-Comp (Lexi-Comp Online Interaction Analysis): Lexi-Interact;⁶
- programme d'interactions d'Epocrates: Epocrates Online MultiCheck;⁷
- programme d'interactions de la banque de données sur tous les médicaments disponibles en France: Thériaque.⁸

Nous avons sélectionné 62 paires pour lesquelles il existe une interaction médicamenteuse pharmacocinétique (PK) et/ou pharmacodynamique (PD) cliniquement pertinente (tableau 1), et douze paires pour lesquelles il n'existe pas d'interaction médicamenteuse documentée (tableau 2). Pour le choix des paires, nous nous sommes basés sur plusieurs articles scientifiques évaluant les performances de ce type de programmes,⁹⁻¹³ ainsi que sur des alertes des autorités de médicaments (par exemple: Swissmedic, FDA (Food and drug administration)) mentionnant de nouvelles mises en garde ou contre-indications. Un ouvrage interna-

Tableau 1. Paires de médicaments analysées avec interactions médicamenteuses néfastes cliniquement pertinentes

Interactions pharmacocinétiques	Interactions pharmacodynamiques
<ul style="list-style-type: none"> • Acénocoumarol-carbamazépine • Acénocoumarol-amiodarone • Acénocoumarol-fluconazole • Ritonavir-ergotamine • Ritonavir-méthadone • Ritonavir-amiodarone • Ritonavir-quinidine • Ritonavir-bupropion • Atazanavir-rifampicine • Atazanavir-rivaroxaban • Atazanavir-midazolam • Atazanavir-millepertuis • Ritonavir-sildénafil • Ritonavir-simvastatine • Etravirine-carbamazépine • Amiodarone-clarithromycine • Clopidogrel-oméprazole • Kétoconazole-simvastatine • Orlistat-ciclosporine • Doxycycline-fer • Lévofloxacine-antacides (par exemple: sel Ca, Mg, Al) • Itraconazole-quinidine • Carbamazépine-clarithromycine • Tacrolimus-fluconazole • Ciclosporine-simvastatine • Ciclosporine-rifampicine • Carbamazépine-vérapamil • Rifampicine-contraceptifs œstroprogestatifs • Imipénem-acide valproïque • Ciprofloxacine-tizanidine • Ciprofloxacine-contraceptifs œstroprogestatifs • Lithium-ibuprofène • Morphine-carbamazépine • Paracétamol-carbamazépine 	<ul style="list-style-type: none"> • Acénocoumarol-clopidogrel • Acénocoumarol-citalopram • Amiodarone-lévofloxacine • Linézolide-isoniazide • Linézolide-fluoxétine • Ondansétron-morphine • Méthadone-chlorpromazine • Méthadone-ciprofloxacine • Ondansétron-amiodarone • Amitriptyline-moxifloxacine • Fluoxétine-ibuprofène • Enalapril-spiro lactone • Amikacine-amphotéricine B • Amikacine-vancomycine • Nitroglycérine-sildénafil • Ciclosporine-co-trimoxazole • Clozapine-halopéridol • Cisplatine-gentamicine • Disulfiram-métronidazole • Ciprofloxacine-quétiapine • Halopéridol-métoclopramide • Dronédarone-moxifloxacine • Aliskirène-énalapril
	<p>Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthadone-clarithromycine • Digoxine-clarithromycine • Digoxine-diltiazem • Tramadol-fluoxétine • Aspirine-ibuprofène

Tableau 2. Paires de médicaments analysées sans interaction médicamenteuse néfaste cliniquement pertinente

Aciclovir-ciclosporine	Digoxine-acénocoumarol
Aspirine-digoxine	Aténolol-azithromycine
Flurazépam-acénocoumarol	Fluconazole-vancomycine
Halopéridol-acide valproïque	Ibuprofène-morphine
Paracétamol-amoxicilline	Paracétamol-codéine
Digoxine-sildénafil	Bétaméthasone topique-ritonavir

tional de référence dans le domaine des interactions médicamenteuses (Stockley's Drug Interactions)¹⁴ a été utilisé comme «gold standard» pour définir la pertinence clinique des interactions évaluées. Une interaction médicamenteuse est définie comme cliniquement pertinente lorsque l'efficacité ou la sécurité d'un médicament sont modifiées par l'administration d'un autre médicament, avec comme conséquence potentielle une diminution de l'efficacité thérapeutique ou à l'inverse une toxicité.

Pour une dizaine de paires sélectionnées, l'association est contre-indiquée selon l'information professionnelle du fabricant (Compendium suisse des médicaments). Concernant certaines classes thérapeutiques spécifiques, nous nous sommes basés sur les références additionnelles suivantes:

- anti-VIH: site www.hiv-druginteractions.org;¹⁵
- allongement du QT: site www.qtdrugs.org/;¹⁶
- immunosuppresseurs: article de revue.¹⁷

Par exemple, le ritonavir et d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), et ralentissent ainsi l'élimination des substrats de cette même iso-enzyme (par exemple: l'ergotamine, l'amiodarone, certaines statines, etc.), augmentant ainsi leur risque de toxicité (interaction pharmacocinétique). Au niveau pharmacodynamique, le tramadol et la fluoxétine (comme d'autres antidépresseurs de type ISRS) agissent tous deux sur le système sérotoninergique. Leur association va donc augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. Une interaction pharmacocinétique est également impliquée, la fluoxétine inhibant la biotransformation via le CYP2D6 du tramadol, dont la molécule mère possède les effets mono-aminergiques.

Une évaluation quantitative et qualitative de ces programmes a été effectuée. Au niveau quantitatif, nous avons calculé leur sensibilité, spécificité, ainsi que leurs valeurs prédictives positive et négative.^{9,18} Au niveau qualitatif, les critères suivants ont été évalués: ergonomie, gradation des interactions, possibilité de filtre, présence et qualité des monographies (mécanisme, fréquence de l'interaction, mesures à prendre, références, etc.). Finalement, nous avons testé les différents programmes sur des demandes d'interactions médicamenteuses provenant de la consultation de pharmacologie et toxicologie cliniques des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et impliquant une dizaine de médicaments par patient, ainsi que sur une vignette clinique provenant du projet pilote mené dans les unités de médecine interne générale des HUG.



RÉSULTATS ET DISCUSSION

Evaluations quantitative et qualitative

Le **tableau 3** présente les performances quantitatives des quatre programmes d'interactions comparés sur les 62 paires médicamenteuses sélectionnées. D'un point de vue général, le programme Lexi-Interact présente les meilleures performances, avec une sensibilité et une spécificité excellentes, suivi ensuite par le programme d'Epocrates. Le programme du Compendium suisse des médicaments présente une excellente spécificité mais une sensibilité et une valeur prédictive négative inférieures à celles de Lexi-Interact et Epocrates. Le programme Thériaque a globalement les performances les moins bonnes. Le **tableau 4** récapitule l'évaluation qualitative des programmes d'interactions.

Compendium

Le programme d'interactions du Compendium est actuellement libre d'accès. Par la suite (date non définie), son accès nécessitera un enregistrement via un code d'accès que possède chaque professionnel de la santé. Les interactions sont rédigées par une société affiliée à la fédération des associations allemandes de pharmaciens. Les informations sont traduites et reliées aux produits suisses par Documed, qui édite les informations sur les médicaments en Suisse. La base de données est actualisée tous les quatorze jours. Chaque monographie est référencée. Le fait de ne pas pouvoir chercher par dénominations communes internationales constitue une limite du programme.

Lexi-Interact

La base de données Lexicomp, qui inclut le programme d'interactions Lexi-Interact, est disponible sur abonnement (payant). Les informations sont rédigées et mises à jour par des pharmaciens qui surveillent quotidiennement les données de la littérature et sur internet. La mise à jour semble être continue mais la fréquence de mise à jour n'est pas précisée. Ce programme est très aisé d'utilisation, la recherche des substances et l'analyse des interactions sont rapides. Les monographies sont bien construites et référencées. La date de mise à jour ne figure pas dans la monographie.

Epocrates

Le programme d'interactions d'Epocrates est disponible en ligne gratuitement après inscription. Les informations

sont rédigées et mises à jour par des professionnels de santé, principalement des médecins et pharmaciens, sur la base des données de la littérature, des recommandations des sociétés professionnelles, des alertes de la FDA et des fabricants. Les interactions mentionnées comprennent également des interactions théoriques par extrapolation des mécanismes impliqués (par exemple : inhibition des CYP450). La recherche est rapide et aisée. La description est brève, synthétique, mais n'inclut pas de référence, ni systématiquement des recommandations de prise en charge, ni de données sur l'amplitude des variations (cas des interactions PK). La mise à jour semble être continue, sans indication de fréquence.

Thériaque

Thériaque est une base de données française sur les médicaments dont la réalisation est assurée par le Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM). Elle est indépendante et est mise à jour quotidiennement par des pharmaciens. Elle utilise des sources d'informations reconnues sur le plan scientifique. Le programme d'interactions de Thériaque est disponible en ligne gratuitement après inscription. Il est relativement aisé d'utilisation. L'information présente dans les monographies est peu compréhensible par rapport aux autres programmes (par exemple : «action du 1^{er} terme sur le 2^e terme»). Les références sont données sous forme d'une liste bibliographique et/ou de renvoi au «Thesaurus: référentiel national interactions médicamenteuses Afssaps»,¹⁹ qui lui ne comporte pas de références.

Application à des cas émanant de la consultation de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG

Les quatre programmes d'interactions permettent de contrôler les interactions présentes dans l'ensemble du traitement d'un patient. Ainsi, l'ensemble des médicaments (et non pas uniquement une paire) peut être saisi dans chacun des programmes, qui analysera ensuite toutes les interactions médicamenteuses existantes. Sur des cas complexes d'interactions impliquant entre huit et onze traitements différents tels que nous observons dans notre consultation de pharmacologie et toxicologie cliniques, les programmes d'interaction du Compendium et Epocrates nous sont ap-

Tableau 3. Performances quantitatives des programmes d'interactions

	Compendium suisse des médicaments	Lexi-Interact	Epocrates	Thériaque
Vrais positifs	50	59	58	45
Faux positifs	0	0	2	1
Vrais négatifs	12	12	10	11
Faux négatifs	12	3	4	17
Sensibilité	80%	95%	94%	73%
Spécificité	100%	100%	83%	92%
Valeur prédictive positive	100%	100%	97%	98%
Valeur prédictive négative	50%	80%	75%	39%



Tableau 4. Comparaison qualitative

DCI: dénominations communes internationales.

	Compendium	Lexi-Interact	Epocrates	Thériaque
Recherche par DCI	Non	Oui	Oui	Oui
Recherche par nom commercial	Oui	Oui (noms commerciaux américains)	Oui (noms commerciaux américains)	Oui (noms commerciaux français)
Nombre de niveaux de gradation (sévérité des interactions)	4 (6)	5	4	4
Code couleur	Oui (rouge-orange-jaune)	Non	Oui (rouge-bleu)	Non
Possibilité de classer les interactions par sévérité	Oui (automatique)	(oui) → possibilité de définir un seuil de détection	Oui (automatique)	Oui
Possibilité de voir les interactions par principe actif	Oui	Oui	Non	Non
Possibilité de définir un seuil de détection	Non (mais listing en fonction de la sévérité)	Oui	Non	Non (mais listing en fonction de la sévérité)
Possibilité de voir les interactions d'un seul produit	Oui	Oui	Non	Oui
Liste des substances concernées par l'interaction	Oui (décrit-attendu-improbable)	Oui (mais pas d'une manière claire)	Non	Non
Monographie	Oui	Oui	(non)	Oui
Gradation de sévérité	✓	✓	✓	✓
Fréquence de l'interaction	X	X	X	X
Mécanisme de l'interaction	✓	✓	X	✓
Effet	✓	✓	✓	✓
Mesures à prendre	✓	✓	✓	(✓) → dépend du médicament
Littérature/sources	✓	✓	X	(✓) → seulement Thesaurus
Par produit	✓	X	✓	✓
Par classe thérapeutique	✓	✓	X	(✓)
Clarté (monographie aisée à comprendre)	✓	(✓)	(✓)	X
Mise à jour	Tous les 14 jours	Continue?	Continue?	Quotidienne
Version Smartphone	X	✓	✓	X
Autres	Résumé de l'interaction, différence entre les différents dosages disponibles (par exemple: interaction aspirine – ibuprofène) et les voies d'administration	Résumé de l'interaction, différence entre les voies d'administration		

parus les plus aisés à comprendre car les interactions sont listées par ordre décroissant de sévérité et de façon synthétique. Pour le Compendium, le mécanisme de chaque interaction nous est ensuite détaillé dans des monographies. Le programme Lexi-Interact liste l'ensemble des interactions par ordre alphabétique de substance. Il peut être nécessaire de définir un seuil pour le degré de sévérité (par exemple: (D)) pour éviter une quantité trop importante d'informations. Le programme Thériaque mentionne le nombre d'interactions par degré de sévérité (par exemple: 1 contre-indication, 2 association déconseillée, 3 précautions d'emploi).

Vignette clinique du Service de médecine interne générale

Risque de prolongation de l'espace QT résultant d'interactions avec le citalopram

Il s'agit d'un patient de 82 ans, connu pour une cardiopathie ischémique (STEMI il y a deux ans), une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, une obésité, un tabagisme ancien et une BPCO. Il est hospitalisé dans le contexte d'une décompensation respiratoire sur la BPCO. Les traitements reçus par le patient sont les suivants: acide acétylsalicylique (Aspirine Cardio) 100 mg 1 x/jour, métoprolol (Beloc ZOK) 50 mg 1 x/jour, ramipril (Triatec) 2,5 mg 2 x/jour, rosuvastatine (Crestor) 20 mg 1 x/jour, citalopram (Seropram) 40 mg 1 x/jour, ésoméprazole (Nexium) 40 mg 1 x/jour, ainsi que des traitements en inhalation (salmétérol + fluticasone (Seretide), ipratropium + salbutamol (Dospir) et tiotropium (Spiriva)).

Commentaire: le citalopram est entre autres métabolisé par le CYP2C19, alors que l'ésoméprazole est un inhibiteur



de cette voie de métabolisation, avec pour conséquence un risque d'augmentation des taux plasmatiques de citalopram lors de l'association des deux médicaments et donc de sa toxicité (par exemple : prolongation de l'espace QT, risque de syndrome sérotoninergique). Il a donc été proposé de stopper l'ésoméprazole, en l'absence d'indication valable. Nous avons évalué la détection des interactions médicamenteuses dans le traitement de ce patient par les différents programmes. Les programmes Lexi-Interact et Epocrates ont détecté l'interaction citalopram-ésoméprazole comme relativement sévère et modérée respectivement, tandis que les programmes du Compendium et Thériaque ne la détectent pas. Pour l'ensemble des interactions potentielles de cette situation clinique, les programmes Lexi-Interact et Epocrates sont les plus exhaustifs.

CONCLUSION

Il existe un intérêt croissant dans les technologies de l'information avec pour but l'amélioration de la sécurité des patients, comme observé avec la mise en place de la prescription informatisée par exemple, qui peut être couplée à des outils d'aide à la décision tels que des logiciels de détection des interactions médicamenteuses. De tels outils peuvent réduire de façon significative le risque d'interactions médicamenteuses néfastes et ainsi le risque d'EIM. Il existe un certain nombre d'outils de détection des interactions médicamenteuses parmi lesquels il peut être difficile pour le praticien de faire un choix. Les programmes Lexi-Interact et Epocrates présentent la meilleure sensibilité (environ 95%) tandis que les programmes du Compendium et de Thériaque sont moins sensibles (80 et 73% respectivement). La spécificité et la valeur prédictive positive sont très bonnes pour l'ensemble des programmes, tandis que la valeur prédictive négative constitue un point faible du Compendium et de Thériaque. D'un point de vue qualitatif, le Compendium et Lexi-Interact proposent les meilleures monographies, étayées et référencées. Le contenu des programmes est rédigé et mis à jour fréquemment par des professionnels de santé. Aucun programme ne mentionne

de lien avec l'industrie pharmaceutique. Le programme du Compendium présente pour avantage d'être en français et gratuit. D'un point de vue quantitatif et qualitatif, Lexi-Interact nous semble être à l'heure actuelle le programme le plus performant et le plus aisé d'utilisation, mais il nécessite un abonnement. ■

Implications pratiques

- > La polymédication augmente le risque d'interactions médicamenteuses pouvant conduire à des événements indésirables médicamenteux
- > Des outils informatiques de détection des interactions médicamenteuses performants et faciles d'emploi sont utiles
- > Les programmes d'interactions Lexi-Interact et Epocrates sont les plus sensibles. Qualitativement, les programmes Lexi-Interact et du Compendium proposent les meilleures monographies. Lexi-Interact nous semble être le programme le plus performant actuellement

Adresses

Drs Kuntheavy Ing Lorenzini et Caroline F. Samer
Prs Pierre Dayer et Jules Desmeules
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Dr Bertrand Guignard
Pr Pascal Bonnabry
Pharmacie
Pr Arnaud Perrier
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14
jules.desmeules@hcuge.ch

Dr Caroline F. Samer
Prs Arnaud Perrier, Jules Desmeules et Pierre Dayer
Faculté de médecine
Université de Genève, 1211 Genève 4

Barbara Reutemann
Pharmacie
Institut central
Hôpital du Valais
Avenue Grand-Champsec 86
1950 Sion

Bibliographie

- * Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.
- Strandell J, Wahlin S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to Vigibase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:633-41.
- ** Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
- McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331-6.
- Compendium Suisse des médicaments (database on the Internet) 2012. Available from: <http://new.compendium.ch/default.aspx>
- Lexi-Interact (database on the Internet) 2012. Available from: www.lexi.com/
- Multicheck Drug Interaction Checker (database on the Internet) 2012. Available from: <https://online.epocrates.com/noFrame/>
- Thériaque (database on the Internet) 2012. Available from: www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
- Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci* 2008;30:367-74.
- * Wang LM, Wong M, Lightwood JM, et al. Black box warning contraindicated comedications: Concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother* 2010;44:28-34.
- Saverno KR, Hines LE, Warholak TL, et al. Ability of pharmacy clinical decision-support software to alert users about clinically important drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc* 2011;18:32-7.
- Perkins NA, Murphy JE, Malone DC, et al. Performance of drug-drug interaction software for personal digital assistants. *Ann Pharmacother* 2006;40:850-5.
- Abarca J, Colon LR, Wang VS, et al. Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. *J Manag Care Pharm* 2006;12:383-9.
- Baxter K, editor. *Stockley's Drug Interactions*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press, 2008.
- * University of Liverpool. www.hiv-druginteractions.org 2012.
- * Arizona CERT. www.qtldrugs.org/2012.
- Manitpitikul W, McCann E, Lee S, et al. Drug interactions in transplant patients: What everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:404-11.
- Nendaz MR, Perrier A. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of a diagnostic test. *Rev Mal Respir* 2004;21:390-3.
- AFSSAPS. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2012; Available from: [www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)

* à lire

** à lire absolument