

**MÉMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenu publiquement le 17 septembre 2021
Par Mme **COUROUBLE Joséphine**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Intégration des données de prescription des anticancéreux injectables dans la validation pharmaceutique de toutes les thérapeutiques. Elaboration d'une liste d'interactions médicamenteuses pertinentes validée.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'université de Lille
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY

Pharmacien, Praticien Spécialiste des CLCC
Centre Oscar Lambret Lille

Assesseurs :

Madame la Professeure Aurélie TERRIER-LENGLET

Pharmacien, Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Chloé ROUSSELIÈRE

Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Président de jury :

Monsieur le Professeur Thierry DINE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma considération.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY,

Bien que le projet ait été plus court que ce que nous espérions, il n'aurait certainement pas été aussi loin sans ton aide. Je te remercie pour tout le temps que tu y as consacré, pour ton implication et ton application et pour ton encadrement au sein du COL pendant ces huit mois très particuliers.

Aux autres membres de mon jury :

Madame la Professeure Aurélie TERRIER-LENGLET,

Madame le Docteur Chloé ROUSSELIERE,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de mes sincères gratitude.

A toute l'équipe du Centre Oscar Lambret : Geoffrey, Thibault, Ilyes, Alexandre, Marie, Guillaume et tous les préparateurs,

Vous avez tous contribué à ce travail et fait preuve de beaucoup de patience et de pédagogie, me permettant ainsi de progresser dans cette thèse mais également dans ma pratique professionnelle. Merci pour votre bonne humeur constante.

A Pauline BARREAU,

Nous savons toutes les deux que tu as contribué grandement à cette thèse, qui est aussi en partie la tienne. J'aurais aimé travailler encore plus avec toi et j'espère que l'avenir nous le permettra.

A Benoît GAUDEUL,

Tu resteras à mes yeux le meilleur des mathématiciens, l'as du Machine Learning, la crème des pédagogues, merci d'avoir eu la patience de me transmettre une partie de ton savoir sur l'intelligence artificielle.

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenue financièrement pendant ces longues années d'études et d'avoir toujours cru en moi. Vous avez été le moteur qui m'a permis de me lancer dans la vie et vous êtes à présent les témoins attentifs sur qui je sais pouvoir compter. Je vous aime.

A Chloé et Grégou,

Vous avez été de vrais rayons de soleil, vous êtes des amis précieux sur qui je peux m'appuyer. Je vous remercie pour tout votre soutien et pour tous les moments de détente que vous m'avez offerts. A charge de revanche !

A François,

Tu as été mon meilleur ami avant d'être mon mari et c'est ainsi que je peux dire que tu es mon plus grand pilier. Merci pour les nombreuses relectures et pour le soutien moral dont tu as fait preuve pendant l'écriture de cette thèse. Mais surtout merci d'être toujours là pour moi et pour notre fille, tu es le meilleur des papas.

A Adélie,

Et je garde la meilleure pour la fin : ma princesse. Tu n'as pas été d'une grande aide pour ce travail mais tu m'as permis de m'octroyer de nombreuses pauses pleines de tendresse. Je t'aime plus que tout mon amour.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des groupements de chimiothérapies et de thérapeutiques associées

Tableau 2 : Liste des anticancéreux injectables étudiés

Tableau 3 : Tableau de comparaison de résultats entre les trois bases de données : Thésaurus, Liverpool et Stockley, avec pour référence les IM jugées significatives par la base de données étudiée

Tableau 4 : Recensement des interactions médicamenteuses évaluées au Centre Oscar Lambret, classées par nom de molécule

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des taux de concordance entre les avis d'expert, sont représentées en bleu la concordance entre pharmacie, en rouge la concordance entre médecin et en violet la concordance entre les deux professions

Tableau 6 : Liste des 30 interactions médicamenteuses ayant été jugées à l'unanimité comme significatives au Centre Oscar Lambret

Tableau 7 : Liste des 6 interactions médicamenteuses pertinentes non-retrouvées dans le Thésaurus de l'ANSM ou dans les RCP ou considérées comme non-significatives

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses codées dans le logiciel PharmaClass®

Liste des figures

Figure 1 : Exemple d'interactions médicamenteuses impliquant le cyclophosphamide, décrites dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM version 2020

Figure 2 : Exemple d'interaction médicamenteuse impliquant le fluorouracile et la clozapine relevée par la Liverpool University Cancer Drug Interactions

Figure 3 : Exemple d'interaction médicamenteuse impliquant l'oxaliplatine et le domperidone relevée par le Stockley's Drug Interactions

Figure 4 : Exemple d'interaction médicamenteuse impliquant la rifampicine et le sirolimus analysée par le site DDI predictor

Figure 5 : Identification d'une règle dans PharmaClass®, exemple de l'interaction entre l'irinotécan et les substrats du cytochrome 3A4

Figure 6 : Codage de la règle grâce à des opérateurs intuitifs

Figure 7 : Exemple de codage final de la règle d'interaction entre l'irinotécan et les substrats du cytochrome 3A4

Figure 8 : Exemple d'alerte émise par le logiciel PharmaClass® lors de la détection de l'interaction entre l'irinotécan et un substrat du 3A4, ici l'aprépitant

Figure 9 : Répartition des niveaux d'interaction du Thésaurus et des RCP, sont représentées en orange les IM significatives, en vert les IM peu-significatives et en gris les IM non-catégorisées

Figure 10 : Répartition des niveaux d'interaction du Liverpool, sont représentées en orange les IM significatives et en vert les IM peu ou non-significatives

Figure 11 : Répartition des niveaux d'interaction du Stockley, sont représentées en orange les IM significatives et en vert les IM peu ou non-significatives

Figure 12 : Répartition des avis de pertinence en fonction de la profession, en vert les avis de pertinence, en gris les avis qui n'ont pas fait consensus et en orange les avis de non-pertinence

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau dynamique des interactions médicamenteuses faisant intervenir les cytochromes P450 et la Pgp

Annexe 2 : Tableau exhaustif des interactions médicamenteuses

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AUC : aire sous la courbe (Area Under the Curve)

BdD : Base de Données

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CNS : Conseil National du SIDA

COL : Centre Oscar Lambret

CPC : Centrale de Préparation des Chimiothérapies

CYP : CYtochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPI : Dossier Patient Informatisé

EIG : Événement Indésirable Grave

P-gp : glycoprotéine P

IM : Interaction Médicamenteuse

IP : Intervention Pharmaceutique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

Table des matières

Intégration des données de prescription des anticancéreux injectables dans la validation pharmaceutique de toutes les thérapeutiques. Elaboration d'une liste d'interactions médicamenteuses pertinentes validée.	1
Remerciements	10
Liste des tableaux	12
Liste des figures	12
Liste des annexes	13
Liste des abréviations	13
Table des matières	14
Introduction	16
Partie I – Contexte	18
A. Risques et conséquences des Interactions Médicamenteuses en Cancérologie	19
1. Risques liés aux médicaments anticancéreux	19
2. Importance de la prise en compte des interactions médicamenteuses	19
B. Difficultés de détection des Interactions Médicamenteuses	23
1. Des acteurs différents et des outils différents	23
2. Multiplicité des bases de données	24
a) Sélection des bases de données	24
b) Problème de l'over-alerting	27
c) Problème de l'absence de consensus et de l'absence de recommandation sur la base de données à utiliser	28
d) Standardisation et Intelligence Artificielle	28
C. Outil choisi au centre pour résoudre les différentes problématiques	31
D. Objectifs	34
Partie II Évaluation Pratique	35
A. Élaboration d'une liste exhaustive de règles d'interactions intégrant les molécules anticancéreuses injectables	36
1. Introduction	36
2. Matériels et Méthodes	36
a) Elaboration de la liste exhaustive d'interactions médicamenteuses	36
b) Comparaison des BdD	38
3. Résultats	41
a) Liste exhaustive d'interactions médicamenteuses	41
	14

b)	Analyse par base de données	42
4.	Discussion	44
5.	Conclusion	45
B.	Analyse de la pertinence des règles : Méthodologie et exemple d'application au Centre Oscar Lambret	46
1.	Introduction	46
2.	Matériels et Méthodes	46
3.	Résultats et Discussion	47
4.	Conclusion	50
C.	Validation d'un outil d'analyse permettant de croiser les données	52
1.	Introduction	52
2.	Matériels et Méthodes	52
3.	Résultats	52
a)	Choix des règles et codage	52
b)	Problèmes rencontrés	54
4.	Discussion et conclusion	55
	Conclusion Générale	56
	Bibliographie	58
	Annexe	61

Introduction

Les anticancéreux font partie des thérapeutiques de choix dans la prise en charge du cancer. Leur découverte a permis de faire gagner de précieuses années de vie aux millions de personnes diagnostiquées pour cette maladie chaque année (1). Pourtant, les chimiothérapies sont également responsables de nombreux effets indésirables du fait de leur toxicité importante. Ces effets sont souvent dose-dépendants et se produisent lors d'un déséquilibre des concentrations. Ce déséquilibre peut être causé par des interactions médicamenteuses (IM) entre les chimiothérapies et les autres thérapeutiques.

La nature de ces IM est variée et leur nombre est important mais toutes peuvent être considérées comme potentiellement graves au vu des conséquences des surdosages, ceux-ci pouvant se révéler fatals. Il s'est donc révélé nécessaire d'établir une liste d'interactions la plus exhaustive possible, allant au-delà des bases de données réglementaires, afin de s'assurer de ne pas passer à côté d'interactions importantes.

Cette liste exhaustive a l'avantage de reprendre l'ensemble des IM existantes, dans l'état actuel des connaissances, mais elle risque d'entraîner un problème d'over-alerting qui peut être responsable d'une perte d'attention du pharmacien et d'une perte d'intérêt du prescripteur. Il est donc important de prioriser les alertes les plus pertinentes, c'est-à-dire celles qui sont les plus susceptibles d'entraîner des conséquences pour le patient. Pour cela, nous avons eu recours à un groupe d'experts dans le domaine de l'oncologie afin que ceux-ci donnent leur avis et que nous puissions statuer sur la pertinence de chaque interaction. Ainsi, il a été établi une liste d'IM pertinentes utilisable lors de la validation pharmaceutique des prescriptions qui n'est pas en décalage avec la réalité de la pratique professionnelle.

Pour être signalées au prescripteur et ainsi limiter le risque de survenue d'une toxicité, ces interactions doivent être détectées lors de la validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies. Pourtant, actuellement, cette recherche est difficile à mettre en place car elle demande des moyens humains et matériels importants (des pharmaciens différents valident les prescriptions médicales sur des logiciels distincts), entraînant un problème de détectabilité des

interactions. Pour cela, il est nécessaire de mettre en place un outil permettant l'analyse par croisement des différents logiciels de prescription de façon automatisée, libérant ainsi du temps pour le pharmacien.

Partie I – Contexte

Les résultats de l'Étude Nationale sur les Événements Indésirables Graves (EIG) associés aux Soins (ENEIS 2) menée en 2009 ont montré que les médicaments étaient la troisième cause d'EIG à l'hôpital après les actes invasifs et les infections liées aux soins. Ils seraient la cause de 60 000 à 130 000 EIG par an en France dont 15 000 à 60 000 seraient évitables (2). À la suite de ce constat et afin de sécuriser le circuit du médicament à l'hôpital, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a mis en place une liste d'évènements qui ne devraient jamais arriver (plus connus sous le nom de "never events"). Un des évènements cités est le surdosage en anticancéreux, notamment en pédiatrie, ce qui démontre la dangerosité de ces thérapeutiques.

A. Risques et conséquences des Interactions Médicamenteuses en Cancérologie

1. Risques liés aux médicaments anticancéreux

Les anticancéreux injectables sont des médicaments à marge thérapeutique étroite qui présentent un risque important de toxicité. Ceci est d'autant plus vrai pour les chimiothérapies cytotoxiques qui constituent encore aujourd'hui la part la plus importante des anticancéreux injectables utilisées en oncologie. Au Centre Oscar Lambret (COL), plus des trois quarts des anticancéreux prescrits entre janvier et juin 2021 étaient des cytotoxiques (76,5%). Bien que cette proportion ait tendance à diminuer avec l'arrivée des nouvelles thérapies, telles que les thérapies ciblées et l'immunothérapie, elles garderont une place à part entière pendant encore de nombreuses années dans les protocoles thérapeutiques anticancéreux.

Le mécanisme d'action des agents cytotoxiques repose sur la capacité à provoquer la mort des cellules à développement rapide, ce qui inclut les cellules cancéreuses mais également d'autres cellules saines comme les cellules de la moelle osseuse ou des muqueuses digestives. Cela explique leurs nombreux effets indésirables bien connus (nausées, vomissements, diarrhées, perte de cheveux, fatigue...) et leur toxicité importante (hématotoxicité et hépatotoxicité principalement mais pas uniquement) (3).

2. Importance de la prise en compte des interactions médicamenteuses

Une IM se produit lorsqu'un médicament ou une classe de médicaments modifie l'effet (l'efficacité ou la toxicité) d'un autre médicament ou d'une autre classe de médicaments lorsque ceux-ci sont présents en même temps dans l'organisme (4). Cette interaction peut être d'ordre pharmacocinétique lorsqu'elle agit sur le métabolisme ou pharmacodynamique lorsqu'elle interfère avec l'action du ou des principe(s) actif(s).

L'effet observé qui découle de ces IM est variable en fonction de nombreux facteurs tels que les comorbidités et la pharmacogénétique mais une étude italienne de 2010 a montré qu'elles peuvent avoir un réel impact clinique. En effet, plus d'un patient sur cinq qui était exposé à une IM potentielle a eu un effet indésirable médicamenteux associé (5).

Les IM sont une des principales causes de déséquilibre des concentrations plasmatiques des chimiothérapies injectables et/ou d'exacerbation de leur toxicité. En effet, plusieurs mécanismes peuvent concourir et expliquer l'apparition d'une inefficacité thérapeutique ou d'une toxicité accrue, comme :

- un déséquilibre des concentrations par altération d'une fonction d'épuration, comme dans le cas du méthotrexate, drogue principalement éliminée par voie rénale et dont les concentrations peuvent augmenter lorsqu'elle est associée aux AINS (Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens) du fait de la diminution de son élimination (6),
- un déséquilibre des concentrations par induction ou inhibition enzymatique, comme dans le cas de l'irinotécan, médicament partiellement métabolisé par les cytochromes P450 (CYP) et qui peut perdre en efficacité lorsqu'il est associé à la carbamazépine (inducteur puissant du CYP3A4) (7),
- ou une exacerbation de la toxicité par additivité des effets toxiques, comme dans le cas de l'épirubicine qui présente une toxicité cardiaque accrue lorsqu'elle est associée à un inhibiteur calcique (8).

Certaines chimiothérapies peuvent également être à l'origine d'un déséquilibre ou d'une augmentation de la toxicité de la thérapeutique associée et notamment :

- en perturbant les mécanismes de détoxification, comme dans le cas du temsirolimus qui diminue l'activité de la glycoprotéine P (P-gp) et qui peut ainsi augmenter les concentrations sanguines en colchicine qui est détoxifiée par cette voie (9),
- en induisant une immunosuppression comme dans le cas des vaccins vivants qui peuvent se réactiver et provoquer une maladie vaccinale généralisée lorsqu'ils sont associés aux cytotoxiques (10),
- ou par additivité des effets toxiques comme dans le cas de l'association entre le cisplatine et les aminosides qui sont tous deux des ototoxiques pouvant provoquer une perte auditive (11).

Une étude menée en 2019 au sein des unités d'oncologie du COL a cherché à évaluer la proportion d'IM chez des patients atteints de cancer pulmonaire ou digestif (12). Des IM ont été identifiées chez trois quarts des patients inclus dans l'étude avec, en moyenne, un peu plus de

huit interactions par patient. Plus notable encore, pour près d'un quart des patients, il existait au moins une association déconseillée ou une contre-indication théorique et ces dernières n'ont pas été détectées pendant le séjour du patient.

Un exemple parlant d'IM est celle que l'on retrouve entre les chimiothérapies injectables et les antirétroviraux. En effet, une étude de 2005 (13) note que la probabilité d'interaction avec les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse est très importante du fait qu'ils soient d'une part de puissants inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes 3A4 et de la glycoprotéine P et que, d'autre part, de nombreux médicaments, et notamment des antinéoplasiques, passent par cette voie pour leur dégradation. Cette étude insiste notamment sur les taxanes (cabazitaxel, docétaxel et paclitaxel) et les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine et vinorelbine) qui sont des substrats de ces cytochromes et qui ont un potentiel toxique important. Il est également noté qu'il existe un risque important de perte d'efficacité des antirétroviraux par induction de leur métabolisme par certains agents anticancéreux comme le tamoxifène.

Le rapport d'experts dirigé par le Pr Philippe Morlat (14) sous l'égide du CNS (Conseil National du SIDA) et de l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales) consacre un chapitre à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH diagnostiqué d'une affection maligne, maladies qui sont fréquemment associées. Ce rapport souligne le risque d'IM entre les traitements antirétroviraux et les chimiothérapies anticancéreuses et promeut le monitoring pharmacologique qui consiste à répertorier toutes les molécules prescrites pour un patient afin de détecter d'éventuelles IM et, ainsi, de limiter les toxicités tout en gardant une efficacité thérapeutique.

Une étude de 2014 (15) a voulu évaluer chez des souris l'influence des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4 sur les concentrations en docétaxel, molécule métabolisée par ce cytochrome (16). Lorsqu'il était associé au ritonavir (un inhibiteur de protéase), le docétaxel voyait son AUC (*Area Under the Curve* littéralement aire sous la courbe) multipliée par 6,9, montrant que celui-ci devrait être utilisé avec prudence chez les patients recevant du ritonavir.

Les IM peuvent avoir des conséquences dramatiques. Pour exemple, un enfant de 5 ans atteint d'une leucémie lymphoïde aiguë a reçu de la vincristine associée à de l'itraconazole et de la

nifédipine et a par la suite développé une paralysie des nerfs crâniens bilatérale, une neuropathie périphérique sévère impliquant les membres supérieurs et inférieurs, des convulsions, une hypertension, une insuffisance cardiaque et un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (17). On peut donc présumer que cette association majore le risque de neurotoxicité et cela aurait pu avoir pour conséquence la mort de cet enfant.

Un autre cas, moins grave mais non moins notable, est celui d'un homme de cinquante ans affectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et atteint d'un cancer colorectal (18). Ce patient a reçu à la fois une chimiothérapie à base d'irinotécan et un traitement antirétroviral et a présenté des contractions musculaires à chaque début de cycle d'irinotécan. Il a été retenu qu'il s'agissait vraisemblablement d'une interaction faisant intervenir les cytochromes 3A4 ou les UGT1A1 (DP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1) sans pouvoir identifier formellement les molécules en cause, l'arrêt des thérapeutiques n'étant pas envisageable à la vue du rapport bénéfices/risques.

Certaines IM concernent des thérapeutiques largement utilisées comme les inhibiteurs de pompe à protons. Un cas rapporté dans la littérature concerne une femme traitée par du méthotrexate à haute dose pour un lymphome lymphoblastique à cellules T qui recevait, entre autres, du pantoprazole (19). Celle-ci a présenté un surdosage en méthotrexate 36 heures après l'injection, associé à une insuffisance rénale sévère. Cela est probablement dû à l'inhibition par l'inhibiteur de pompe à protons des transporteurs rénaux ou à une augmentation de l'activité de la MDR3 (Multidrug Resistance Protein 3) responsable de l'efflux du méthotrexate, bien qu'on ne puisse exclure un polymorphisme génétique. Cela a entraîné un changement de pratique professionnelle dans l'établissement concerné avec une prescription plus limitée des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients recevant du méthotrexate.

Tous ces éléments tendent à montrer l'importance de maîtriser le risque d'interaction et, *in fine*, la dose d'anticancéreux réellement reçue par le patient. Ceci est un élément indispensable à la bonne tolérance du traitement (= éviter le surdosage) et à son efficacité (= éviter le sous-dosage). La détection de ces interactions n'est pourtant pas aisée.

B. Difficultés de détection des Interactions Médicamenteuses

1. Des acteurs différents et des outils différents

L'activité de préparation des chimiothérapies est une activité à risque reposant sur un respect strict des BPP (Bonnes Pratiques de Préparation) (20) et une sécurisation de la prescription passant, entre autres, par une analyse pharmaceutique poussée de celle-ci.

Les protocoles, de plus en plus complexes, sont la plupart du temps gérés dans des logiciels dédiés dont la plus-value est souvent d'assurer la partie « préparation » : génération de la fiche de fabrication détaillant, en fonction des concentrations, les volumes à prélever ou à retirer, les reconstitutions...

Bien que les pharmaciens responsables de la préparation assurent une analyse pertinente des prescriptions de chimiothérapies avec un contrôle des décisions thérapeutiques prises en réunion de concertation pluridisciplinaire, des données de biologie, des paramètres de taille et de poids, des statuts mutationnels et de la faisabilité technique (solvant de dilution, concentration...), ils n'ont souvent aucune visibilité sur la prescription des thérapeutiques autres (traitements chroniques, de support...) gérés par un autre logiciel pouvant être intégré au Dossier Patient Informatisé (DPI) (DxCare® au COL). De leur côté, les pharmaciens cliniciens analysent le traitement de base et ne prennent que rarement en compte la prescription des anticancéreux injectables et les acteurs sont presque toujours différents avec un pharmacien dans la Centrale de Préparation des Chimiothérapies (CPC) et un pharmacien clinicien.

Comme vu précédemment, le risque d'interaction est pourtant connu mais les difficultés d'interfaçage entre les logiciels et une charge d'activité ingérable pour le pharmacien de la CPC, qui ne peut pas valider l'intégralité de la prescription, rendent quasiment impossible le contrôle de l'exhaustivité.

2. Multiplicité des bases de données

a) Sélection des bases de données

En France, les logiciels d'aide à la prescription et à l'analyse pharmaceutique sont souvent interfacés avec les référentiels opposables, dérivés des RCP (Thésaurus de l'ANSM, Vidal, Thériaque, Base Claude Bernard). Il existe pourtant d'autres Base de Données (BdD), reconnues internationalement et parfois spécialisées, comme :

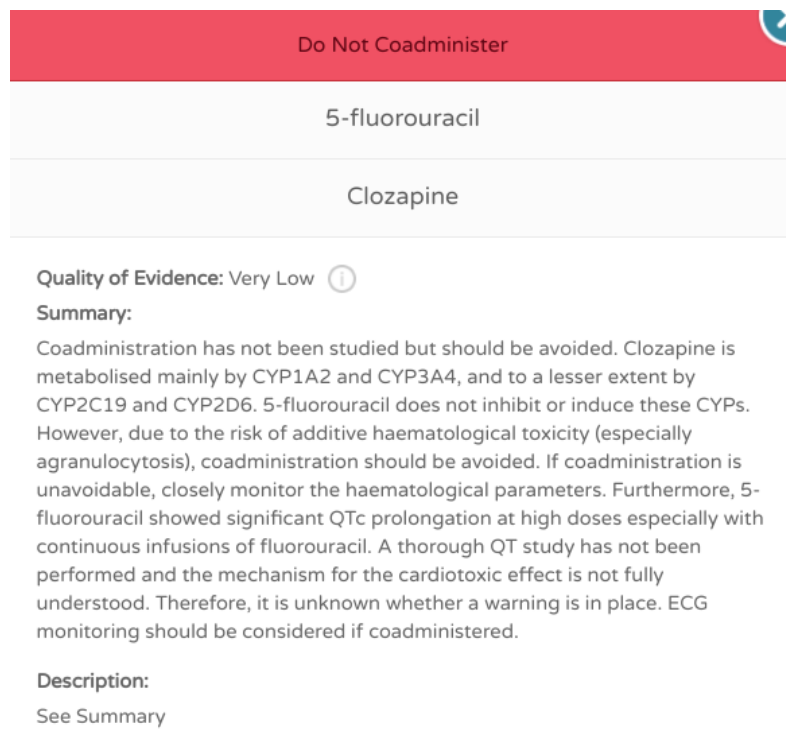
- **La BdD « Liverpool University Cancer Drug Interactions »** (21) qui est une BdD internationale spécialisée dans le domaine de l'oncologie,
- **La BdD « Stockley's Drug Interactions »** (22) qui est une BdD internationale généraliste reconnue,
- **Le site DDI Predictor** (23) qui est un outil spécialisé dans l'analyse des IM reposant sur l'inhibition ou l'induction des cytochromes, qui permet d'obtenir des données chiffrées et d'avoir une appréciation de l'importance de l'interaction.

Le thésaurus des IM est publié par l'ANSM et repose sur les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments. Il est élaboré par le Groupe de Travail et est mis à disposition gratuitement pour les professionnels de santé. Cela se présente sous forme d'une liste d'IM, présentées soit par classe thérapeutique, soit par nom de molécule avec des niveaux de contrainte allant de "à prendre en compte" à "contre-indication" (exemple en figure 1). Elle est mise à jour régulièrement, la dernière version datant d'octobre 2020. Il s'agit de la BdD référente et réglementaire en France mais elle manque d'exhaustivité, comme il le sera montré dans ce travail.

CYCLOPHOSPHAMIDE	
Voir aussi : cytotoxiques	
+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES	
Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par l'inducteur, et donc de sa toxicité.	Association DECONSEILLEE
+ MILLEPERTUIS	
Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par le millepertuis, et donc de sa toxicité.	CONTRE-INDICATION
+ PENTOSTATINE	
Majoration du risque de toxicité pulmonaire pouvant être fatale.	Association DECONSEILLEE

Figure 1 : Exemple d'interactions médicamenteuses impliquant le cyclophosphamide, décrites dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM version 2020

La BdD Liverpool University Cancer Drug Interactions a été créé en 2017, elle permet de croiser les molécules entre elles (chimiothérapie avec autre thérapeutique) et d’obtenir un niveau de risque d’interaction, allant de “no interaction expected” à “do not coadminister”, et un niveau de preuve (exemple en figure 2). Cela a été rendu possible grâce à la combinaison de la connaissance en IM de l'Université de Liverpool au Royaume-Uni et de l'expertise en pharmacologie clinique en oncologie et en hématologie de l'Université Radboud de Nimègue aux Pays-Bas.



Do Not Coadminister

5-fluorouracil

Clozapine

Quality of Evidence: Very Low ⓘ

Summary:

Coadministration has not been studied but should be avoided. Clozapine is metabolised mainly by CYP1A2 and CYP3A4, and to a lesser extent by CYP2C19 and CYP2D6. 5-fluorouracil does not inhibit or induce these CYPs. However, due to the risk of additive haematological toxicity (especially agranulocytosis), coadministration should be avoided. If coadministration is unavoidable, closely monitor the haematological parameters. Furthermore, 5-fluorouracil showed significant QTc prolongation at high doses especially with continuous infusions of fluorouracil. A thorough QT study has not been performed and the mechanism for the cardiotoxic effect is not fully understood. Therefore, it is unknown whether a warning is in place. ECG monitoring should be considered if coadministered.

Description:

See Summary

Figure 2 : Exemple d’interaction médicamenteuse impliquant le fluorouracile et la clozapine relevée par la Liverpool University Cancer Drug Interactions

La BdD Stockley's Drug Interactions est un moteur de recherche qui permet également de croiser les molécules entre elles afin d’obtenir un niveau de preuve clinique, le mécanisme de l’interaction, l'importance clinique (allant de “a life-threatening or contraindicated combination” à “no interaction of clinical significant”), une évaluation de la sévérité (allant de bénin à sévère) et la gestion de chaque interaction (exemple en figure 3). Il n’est pas spécialisé dans le domaine de l’oncologie mais a l’intérêt d’être très exhaustif avec plus de 4500 dossiers détaillés.




	oxaliplatin systemic	domperidone systemic	Explanation: Oxaliplatin has been associated with QT prolongation or torsade de pointes but an effect is not established. Dangerous QT prolongation might occur if it is given with domperidone.	Action: Concurrent use is contraindicated (UK).
Severity: Severe	Action: Avoid	Evidence: Theoretical 	 For full information, see Stockley's Drug Interactions	

Figure 3 : Exemple d'interaction médicamenteuse impliquant l'oxaliplatine et le domperidone relevée par le Stockley's Drug Interactions

Le site DDI Predictor est un outil permettant de prédire l'exposition à des médicaments de manière quantitative dans le cas d'IM reposant sur l'induction ou l'inhibition des cytochromes. L'estimation se fait sous forme d'un ratio d'AUC (AUC du médicament en présence d'un autre médicament sur AUC du médicament seul) (exemple en figure 4). Cela permet d'avoir une idée de l'importance quantitative de l'interaction, bien que l'outil se base sur un modèle de pharmacocinétique prédictive et que cela n'ait pas été vérifié dans le cadre d'une étude. De plus, seules les interactions faisant intervenir les principaux cytochromes sont prises en compte, ce qui laisse un biais important dans la prédiction.

SUBSTRATE SIROLIMUS	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.84	0	0	0	0
INTERACTOR RIFAMPICIN 1200 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	16.5	0	2.25	4.2	1.46
AUC RATIO	AUC^{EM*} / AUC^{EM}	0.07			

Figure 4 : Exemple d'interaction médicamenteuse impliquant la rifampicine et le sirolimus analysée par le site DDI predictor

Mais, la multiplicité des bases de données va aussi entraîner plusieurs problèmes qui devront être solutionnés :

- l'over-alerting (littéralement sur-alerte) qui est le fait d'être alerté de manière trop fréquente et/ou inappropriée, cela entraînant une perte d'intérêt et de vigilance pour les professionnels,
- l'absence de consensus et de recommandation sur la BdD à utiliser qui ne permet pas une réponse homogène des différents intervenants, la prise en compte de l'alerte et la réponse apportée devenant pharmacien et médecin-dépendant,
- l'absence de standardisation rendant compliquée l'utilisation d'un outil permettant d'inclure l'ensemble des IM connues pour une analyse rapide et exhaustive.

b) Problème de l'over-alerting

La multiplication des bases de données, sources d'information sur les IM, rend possible la création d'une liste considérée comme exhaustive qui permet de ne pas passer à côté d'interactions importantes mais qui s'adapte mal à la pratique courante et est une des causes possibles d'over-alerting. Le principal risque de l'over-alerting est de ne plus prendre en compte les alertes et de passer à côté de celles qui sont pertinentes et donc importantes, il y a une perte d'attention du pharmacien. Il y a également un risque de perte d'intérêt du prescripteur qui est alerté de façon non-pertinente et qui peut donc devenir moins réceptif aux interventions pharmaceutiques (IP).

Il est important de ne pas non plus tomber dans le piège de l'under-alerting (littéralement sous-alerte), qui peut se définir comme le fait de ne pas avoir été alerté alors qu'il aurait été intéressant de l'être, en voulant à tout prix éviter l'over-alerting. Il s'agit d'un équilibre à trouver.

Il s'avère donc nécessaire d'effectuer un tri dans cette liste d'IM qui passe par l'évaluation de la pertinence. Cette évaluation doit être faite par les utilisateurs experts, c'est-à-dire à la fois par le pharmacien qui effectue l'analyse et par le médecin qui valide sa prescription, cela permettant de s'adapter à la pratique de l'établissement et de la spécialité concernée (l'oncologie dans le cadre de cette thèse) et de créer une adhésion à l'outil.

c) Problème de l'absence de consensus et de l'absence de recommandation sur la base de données à utiliser

Chaque établissement hospitalier a ses propres pratiques de prescription et ses spécificités. Ceci est d'autant plus vrai pour un Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) qui est expert dans le domaine de l'oncologie mais qui a une compétence limitée pour la prise en charge d'autres pathologies comme le diabète ou l'hypertension artérielle. C'est également vrai à l'échelle d'un hôpital, chaque pharmacien hospitalier ayant ses habitudes d'analyse avec certains outils d'aide à la validation et n'utilisant pas les mêmes BdD que son collègue. Il ne détectera pas forcément les mêmes interactions et risquera d'en manquer certaines autres. De plus, chaque médecin n'aura pas la même appréciation de l'impact que peut avoir l'IM sur la prise en charge de son patient et n'y apportera donc pas la même réponse.

En apportant un consensus et des recommandations au niveau national, la prise en compte de l'alerte pourra être homogène entre les hôpitaux et entre les professionnels d'un même établissement, avec une même réponse devant une même problématique. L'analyse de risques aura été faite en amont et ne devra pas être réitérée à chaque cas qui se présente, permettant ainsi un gain de temps pour l'ensemble des intervenants.

De plus, il apparaît intéressant que les logiciels d'aide à la validation pharmaceutique puissent être utilisés dans tous les établissements afin de standardiser les données de santé et de créer ainsi un « Big Data » standardisé et analysable en Intelligence Artificielle.

d) Standardisation et Intelligence Artificielle

Le Machine-Learning (littéralement apprentissage machine) est une technologie d'intelligence artificielle permettant à des ordinateurs d'apprendre de leurs expériences par des approches statistiques. Cela passe par l'analyse de Big Data (quantité très importante d'informations standardisées) et la création d'algorithmes permettant de prédire et d'anticiper des situations. Plus la rencontre de deux situations va se répéter dans le temps, c'est-à-dire qu'elle sera statistiquement significative, plus la machine va pondérer le fait que ces situations sont liées. C'est par exemple la survenue d'une hypokaliémie après la prise de diurétique de l'anse.

L'ordinateur va être en mesure de prédire que lorsqu'il y a une prescription de furosémide, il y a de fortes chances pour que les valeurs de kaliémie chutent dans les jours qui suivent, il comprend que ces deux situations sont liées. Plus intéressant, cela permet de découvrir un nouvel effet d'un médicament déjà sur le marché, que cela soit la piste d'un nouvel usage thérapeutique lorsqu'il est bénéfique ou la cause d'un retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable grave.

Pour pouvoir être analysées, les données des patients doivent pouvoir être extraites des différents logiciels pour être croisées entre elles. Pour cela, elles doivent être standardisées, tout le monde doit parler le même langage. Par exemple, l'un ne doit pas parler d'acétaminophène quand l'autre parle de paracétamol, au même titre que l'un ne doit pas parler d'angor lorsque l'autre parle d'angine de poitrine. De plus, il est nécessaire d'avoir un effectif considérable afin de détecter un effet rare, appelé signal faible, d'autant plus si le médicament est peu prescrit.

Un travail sur le Machine Learning a été réalisé à l'école Polytechnique, en partenariat avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), afin de développer la technologie du Big Data dans le domaine de la santé (24). Ce partenariat a permis d'avoir une BdD considérable avec les données de remboursements et d'hospitalisation des bénéficiaires de l'ensemble des régimes d'assurance maladie obligatoire en France et, ainsi, de détecter des effets néfastes de certains médicaments. Ils ont ainsi pu confirmer que l'exposition pendant plus d'un an à la pioglitazone, un antidiabétique oral, augmente le risque de développer un cancer de la vessie.

Une autre application concrète de l'intelligence artificielle en santé est la détection automatique de lésions en imagerie médicale par des logiciels issus du Deep Learning, méthodes d'apprentissage proche du Machine Learning, permettant ainsi le dépistage de cancers tels que celui du poumon, du sein ou encore de la prostate (25). Cela a été possible grâce au traitement automatique par des algorithmes des images médicales via la standardisation des données radiologiques, celles-ci formant un Big Data. Le progrès a été tel que leur fiabilité dépasse à présent celle des radiologues.

Cet outil pourrait être appliqué au sein des CLCC mais, à l'heure actuelle, il apparaît compliqué de regrouper les données des différents centres, engendrant un problème d'effectifs réduits qui rend impossible l'utilisation du Machine Learning. Or, l'intelligence artificielle tend à devenir un outil indispensable en santé humaine, elle permet une simplification des tâches, un gain en temps humain mais surtout l'amélioration de la qualité des soins. Il est donc important de standardiser ces données entre les établissements afin de créer une BdD commune qui atteigne l'ampleur nécessaire à l'utilisation du Machine Learning.

Le Machine Learning pourrait notamment être utilisé afin de valoriser les IP. Il serait ainsi possible de connaître les interventions qui ont fédéré une plus grande part de prescripteurs, ou encore les facteurs qui sont associés à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux. Pour cela, un outil de saisie universel doit être utilisé afin de standardiser la BdD, la rendant ainsi analysable par les algorithmes d'intelligence artificielle. Actuellement, il existe un nombre limité d'outils de saisie et ceux-ci ne sont que très peu utilisés en pratique courante. De plus, ils ne sont pas adaptés au Machine Learning car ils ne reprennent pas tous les éléments du dossier patient.

L'outil de saisie Act-IP (26) est mis à disposition gratuitement par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), il permet le stockage de façon sécurisée et standardisée des IP. C'est une BdD nationale qui peut être considérée comme un Big Data car elle regroupait 700 000 IP en décembre 2020. Ce chiffre peut paraître important mais il est sans doute bien en-deçà du nombre d'interventions réalisées en France dans les hôpitaux. De plus, les données recueillies restent limitées au problème rencontré, sans reprendre l'ensemble du dossier patient et l'analyse qui peut en être faite est donc limitée. Un autre problème de ce service est l'impossibilité de voir et d'extraire l'ensemble des interventions en lien avec une molécule, seules les interventions saisies par son propre centre sont consultables. Cela limite fortement l'intérêt en routine et empêche l'utilisation de l'outil pour la création de règles d'alertes en se reposant sur l'expérience des uns et des autres. Cela reste néanmoins l'outil le plus abouti et le plus largement utilisé actuellement.

Il est donc important de généraliser l'utilisation d'un logiciel de recueil des IP qui est applicable dans l'ensemble des hôpitaux et qui reprend largement les données du dossier patient, pour ainsi permettre d'appliquer la technologie du machine learning.

C. Outil choisi au centre pour résoudre les différentes problématiques

L'outil destiné à être utilisé dans notre centre afin d'optimiser la validation pharmaceutique est le logiciel PharmaClass® développé par la société Keenturtle® (27). Celui-ci est déjà utilisé dans de nombreux centres mais l'intégration des anticancéreux injectables est nouvelle et en évolution car elle ne répond pas aux mêmes contraintes que les logiciels d'aide à la prescription des thérapeutiques plus classiques qui n'ont pas besoin du volet "préparation". Cet outil croise en temps réel, lors de l'analyse pharmaceutique, l'ensemble des flux de données des patients hospitalisés et facilite la détection des situations à risque. Cela peut survenir au niveau des résultats de la biologie, des prescriptions en cours, des constantes physiologiques, des antécédents du patient, de son âge, de son sexe... Les flux de données collectés sont stockés dans le logiciel, créant ainsi une banque de données analysables par celui-ci. De plus, il s'agit d'un logiciel en constante évolution et de nouveaux paramètres nécessaires à la validation pharmaceutique peuvent y être ajoutés en fonction des besoins de chaque établissement.

Cela permet à la fois de détecter des IM mais également des incompatibilités physicochimiques, des risques de surdosage ou de sous-dosage à cause d'une fonction biologique altérée (insuffisance rénale ou hépatique, hypoalbuminémie...), le non-respect des recommandations de bonnes pratiques (médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées, mauvaises fréquences d'administration...) ou encore des redondances pharmacologiques.

L'analyse de ces données se fait à partir d'un moteur de règles (figure 5). Ces règles sont choisies et codées par le pharmacien de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) grâce à des opérateurs intuitifs qui retranscrivent la règle en langage informatique (figures 6 et 7). Cela permet de répondre aux besoins de son établissement, elles sont donc propres et adaptées à chaque centre. Des listes de règles "standards" pré-codées sont également proposées afin de faciliter le travail du pharmacien et de gagner du temps.

- La pertinence de l’alerte (IP justifiée/IP non justifiée), c’est-à-dire qu’il est intéressant d’effectuer une intervention,
- L’impact de l’alerte (suivi/non-suivi/en susp), c’est-à-dire s’il y a eu un effet sur la prise en charge du patient.



Figure 8 : Exemple d’alerte émise par le logiciel PharmaClass® lors de la présence de l’interaction entre l’irinotécan et un substrat du 3A4, ici l’aprépitant

L’utilisation de ce type de logiciel, en masse, dans plusieurs établissements de santé utilisant les mêmes règles d’alertes permettrait de créer beaucoup plus facilement et de manière beaucoup plus standardisée ce « Big Data » nécessaire au développement de l’Intelligence Artificielle.

D. Objectifs

Les objectifs de ce travail de thèse ont donc été de :

- A. Répertorier** de manière objective et exhaustive toutes les interactions médicamenteuses pouvant impacter les anticancéreux injectables retrouvées dans différentes bases de données opposables et internationales.

- B.** Définir une méthodologie de choix de **pertinence des règles** et l'appliquer sur ces règles.

- C. Valider l'utilisation et la faisabilité** de détection des interactions avec l'outil PharmaClass®

Partie II Évaluation Pratique

La HAS définit la méthode de consensus comme “une manière de synthétiser l’information et de confronter des avis contradictoires, dans le but de définir le degré de l’accord au sein d’un groupe d’individus sélectionnés”. En d’autres termes, il s’agit de regrouper les avis de différents experts et d’attribuer un “niveau d’accord” à chaque recommandation en fonction de la convergence, ou de l’absence de convergence, des opinions données. La note sera d’autant plus haute que les évaluateurs iront dans le même sens. Cette méthode est indispensable lorsque les données de la littérature sont absentes, contradictoires ou peu robustes et que les experts n’ont pas un avis unanime.

Ce projet s’inscrit au sein du groupe de travail ONCOVIA qui cherche à promouvoir et développer l’intelligence artificielle dans le domaine de la pharmacie clinique en oncologie. Celui-ci regroupe plusieurs CLCC au niveau national : Clermont-Ferrand, l’Institut du Cancer de l’Ouest, Lille, Marseille, Nancy, Reims, Rouen, Saint-Cloud et Toulouse. Les experts évaluant la pertinence sont les professionnels exerçant dans ces différents établissements, il s’agit à la fois de pharmaciens et de médecins.

A. Élaboration d'une liste exhaustive de règles d'interactions intégrant les molécules anticancéreuses injectables

1. Introduction

L'objectif de ce travail a été d'élaborer et de comparer la liste exhaustive de toutes les IM de sévérité importante, répertoriées dans les principales bases de données, pour tous les médicaments anticancéreux injectables utilisés dans les CLCC du projet ONCOVIA.

2. Matériels et Méthodes

a) **Elaboration de la liste exhaustive d'interactions médicamenteuses**

Cette liste de règles concerne les interactions entre les médicaments anticancéreux injectables et les autres thérapeutiques. Ces thérapeutiques sont majoritairement des traitements chroniques (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie...) et des traitements de support (antiémétiques, corticoïdes...) mais peuvent également être des traitements ponctuels ou transitoires comme dans le cadre d'une antibiothérapie.

Ont été volontairement exclues de cette liste :

- Les IM entre deux chimiothérapies injectables car leur association est évaluée et validée lors de réunions de concertation pluridisciplinaires en amont de la cure,
- Les IM intégrant des molécules n'ayant pas de spécialités commercialisées en France,
- Les IM intégrant des molécules sans usage systémique.

La consultation des bases de données a été faite entre juin 2020 et novembre 2020. Les bases de données analysées et sources d'information utilisées sont les suivantes :

- **Le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (28) et les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)**

Le Thésaurus des IM a été étudié dans sa version 2019, la dernière version n'ayant été publiée qu'a posteriori de l'étude. Toutes les interactions de niveau de contrainte « contre-indication » et « association déconseillée » ont été retenues. Il a de nouveau été consulté en fin de travail

afin de compléter les informations sur les interactions détectées par les autres bases de données mais que le Thésaurus ne reconnaissait pas ou ne jugeait pas majeures. Le RCP a également été consulté afin d'entériner la liste d'IM avec des informations qui ne se trouveraient pas dans le Thésaurus mais seraient mentionnées dans le RCP. Ceci était d'autant plus indispensable que celui-ci est opposable, au sens du respect des conditions de l'AMM lors de la prescription (articles L5121-12-1 (29) et L1110-5 (30) du code de la santé publique). En effet, la contre-indication revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée. Le RCP du deuxième médicament interagissant a également été consulté en fin de travail afin de compléter les informations.

- **Le Liverpool University Cancer Drug Interactions (21), désigné par la suite sous le terme « Liverpool »**

Pour chaque molécule, les IM ayant comme niveaux de contrainte « do not coadminister » et « potential interaction » ont été retenues et ajoutées à la liste d'interactions si elles n'y apparaissaient pas déjà. Les IM mentionnées dans les autres bases de données ont également été documentées avec celle-ci en fin de travail. Les niveaux de preuve ont été relevés mais n'ont pas été utilisés comme critères sélectifs car la plupart étaient de niveau très faible. Il a néanmoins été décidé que l'ensemble pouvait être jugé comme potentiellement pertinent.

- **Le Stockley's Drug Interactions (22), désignée par la suite sous le terme « Stockley »**

Seules les IM de niveau d'alerte « a life-threatening or contraindicated combination », quelle que soit la sévérité, et de niveau d'alerte « dosage adjustment or close monitoring is needed » de sévérité importante ont été complétées ou ajoutées à la liste existante si elles n'étaient pas déjà mentionnées. Comme pour les bases de données précédentes, les IM mentionnées dans les autres bases de données ont été documentées pour les autres niveaux d'alerte.

- **Le site internet DDI Predictor (23)**

Lorsque cela était pertinent, c'est à dire lorsqu'il s'agissait d'une interaction faisant intervenir les cytochromes, le site internet « DDI predictor » a été consulté afin de mesurer l'impact des IM par induction ou inhibition des cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2.

- **La recherche bibliographique**

Les données issues des bases de données ont été complétées par une recherche bibliographique en utilisant les mots-clefs « DCI + Drug Interaction », la Dénomination Commune Internationale (DCI) étant celle de la chimiothérapie injectable étudiée. Cette recherche bibliographique a été faite sur les cinq dernières années (études publiées depuis 2016) en considérant que les bases de données étaient elle-même mises à jour régulièrement.

Pour faciliter l'analyse et la comparaison, un tableau de synthèse a été rédigé. Le tableau est construit ainsi :

- Une première colonne avec la DCI de la chimiothérapie injectable,
- Une deuxième avec la DCI de la molécule impliquée dans l'interaction,
- Les colonnes suivantes avec les résultats des différentes bases de données consultées,
- Une dernière colonne commentaire définissant le caractère de l'interaction.

b) Comparaison des BdD

Certaines BdD mentionnant parfois les interactions DCI par DCI et parfois sous formes de classes, il a été décidé, pour assurer l'exhaustivité de la comparaison, d'homogénéiser les intitulés entre les BdD et donc de parler en termes de classe plutôt qu'en termes de DCI lorsque cela été nécessaire. Les différents groupes sont explicités dans le tableau 1.

Certaines molécules ont été regroupées dans une classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), répertoriées grâce à la recherche par classe du site internet du Vidal (31). Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques des différentes isoenzymes du cytochrome P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et de la glycoprotéine P ont été listés en se référant aux tableaux dynamiques publiés par les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et mis à jour en 2020 (32). Ces tableaux sont présentés en annexe 1.

Groupe de molécules	Dénomination Commune Internationale (DCI)
Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdiens (AINS)	M01AB : dérivé de l'acide acétique et apparentés : aceclofenac, diclofenac, etodolac, indométacine, sulindac M01AC : oxicams : meloxicam, piroxicam, tenoxicam M01AE : dérivés de l'acide propionique : acide tiaprofénique, alminoprofène,

	dexkétoprofène, fénopropène, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène M01AG : fénamates : acide méfénamique M01AH : coxibs : célécoxib, etoricoxib, parecoxib M01AX : autres antiinflammatoires et antirhumatismaux non-stéroïdiens : acide niflumique, morniflumate, nabumétone
Aminosides	J01G : amikacine, gentamicine, streptomycine, tobramycine
Azolés	J02AB : dérivés imidazolés : kétoconazole, miconazole J02AC : dérivés triazolés : fluconazole, isavuconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
Biphosphonates	M05BA : acide alendronique, acide clodronique, acide ibandronique, acide pamidronique, acide risédronique, acide tiludronique, acide zolédronique
Céphalosporines	J01DB : 1^{ère} génération : cefadroxil, cefalexine, cefazoline, cefradine J01DC : 2^{ème} génération : cefaclor, cefamandole, cefotiam, cefoxitine, cefuroxime J01DD : 3^{ème} génération : cefixime, cefotaxime, cefpodoxime, ceftazidime, ceftriaxone J01DE : 4^{ème} génération : cefepime
Corticoïdes	H02AA : minéralocorticoïdes : desoxycortone, fludrocortisone H02AB : glucocorticoïdes : détaméthasone, dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone
Cytotoxiques	amsacrine, asparaginase, azacitidine, belinostat, bendamustine, bleomycine, bortezomib, busulfan, cabazitaxel, carboplatine, carfilzomib, carmustine, cisplatine, cladribine, clofarabine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycine, daunorubicine, docetaxel, doxorubicine, epirubicine, eribuline, etoposide, fludarabine, fluorouracile, fotemustine, gemcitabine, idarubicine, ifosfamide, irinotécan, ixabepilone, melphalan, méthotrexate, mitomycine, mitoxantrone, nelarabine, oxaliplatine, paclitaxel, pemetrexed, raltitrexed, streptozocine, temozolomide, temsirolimus, thiotépa, topotecan, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vindesine et vinflunine
Diurétiques de l'anse	C03C : diurétiques de l'anse : bumétanide, furosémide, piretanide
Diurétiques thiazidiques	C03A : diurétiques "low-ceiling", thiazidiques : hydrochlorothiazide C03B : diurétiques "low-ceiling", thiazidiques exclus : indapamide
Facteurs de Stimulation des Colonies de Granulocytes (G-CSF)	L03AA : facteurs de croissance : filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim, pegfilgrastim
Inducteurs enzymatiques	Voir tableaux dynamiques des HUG (32)
Inhibiteurs calciques	C08C : à effets vasculaires prédominants : amlodipine, clevidipine, felodipine, isradipine, lercanidipine, manidipine, nifedipine, nimodipine, nitrendipine C08D : à effets cardiaques directs : diltiazem, vérapamil
Inhibiteurs de la P-gp	Voir tableaux dynamiques des HUG (32)
Inhibiteurs de la Pompe	A02BC : inhibiteurs de la pompe à protons : ésoméprazole, lansoprazole,

à Proton (IPP)	oméprazole, pantoprazole, rabéprazole
Inhibiteurs de la protéase	J05AE : inhibiteurs de protéase : atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir J05AP : antiviraux pour le traitement des infections HCV : glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	C09A : benazépril, captopril, énalapril, fosinopril, lisinopril, péridopril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril
Inhibiteurs enzymatiques	Voir tableaux dynamiques des HUG (32)
Interférons alpha	Interferon alpha-2A, interferon alpha-2B, peginterferon alpha-2A
Macrolides	J01FA01 : azithromycine, clarithromycine, erythromycine, josamycine, miocamycine, roxithromycine, spiramycine, telithromycine
Médicaments hypokaliémiants	Altizide, amphotéricine B, bendroflumethiazide, betaméthasone, bisacodyl, boldo, bourdaine, bumétanide, cascara, cascara sagrada, chlorthalidone, cicletanine, clopamide, cortisone, cortivazol, dexaméthasone, fludrocortisone, furosemide, hydrochlorothiazide, hydrocortisone, indapamide, méthyclothiazide, méthylprednisolone, piretanide, prednisolone, prednisone, réglisse, rhubarbe, ricin, ricinus communis, sene, sene de l'inde, docusate de sodium, picosulfate de sodium, ricinoleate de sodium, tetracosactide, triamcinolone (28)
Médicaments à QT long	Amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, crizotinib, cyamémazine, disopyramide, domperidone, dronedarone, droperidol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquline, pipotiazine, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol (28)
Pénicillines	J01CA : pénicillines à large spectre : amoxicilline, pipéracilline, pivmécillinam, témocilline, ticarcilline J01CE : pénicillines sensibles aux betalactamases : benzathine benzylpénicilline, benzathine phénoxyéthylpénicilline, benzylpénicilline, phénoxyéthylpénicilline J01CF : pénicillines résistantes aux betalactamases : oxacilline J01AR : associations de pénicillines, inhibiteurs de betalactamases inclus : ampicilline
Vaccins vivants	Vaccins à cible virale : vaccin contre la dengue, vaccin contre la fièvre jaune, vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, vaccin anti-rotavirus, vaccin oral contre la poliomyélite, vaccin contre la varicelle, vaccin contre le zona Vaccins à cible bactérienne : vaccin BCG (33)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des groupements de chimiothérapies et de thérapeutiques associées

3. Résultats

a) Liste exhaustive d'interactions médicamenteuses

En tout, 79 anticancéreux injectables ont été étudiés (repris dans le tableau 2), ce qui représentent l'ensemble des molécules qui ont une AMM en France (les molécules en ATU et en étude clinique n'ayant pas été étudiées) et qui sont utilisées dans les neuf CLCC participant au projet ONCOVIA.

amsacrine	arsenic trioxyde	asparaginase	atezolizumab
avelumab	azacitidine	belantamab	belinostat
bendamustine	bevacizumab	bleomycine	blinatumomab
bortezomib	brentuximab vedotin	busulfan	cabazitaxel
carboplatine	carfilzomib	carmustine	cemiplimab
cetuximab	cisplatine	cladribine	clofarabine
cyclophosphamide	cytarabine	dacarbazine	dactinomycine
daratumumab	daunorubicine	dinutuximab	docetaxel
doxorubicine	durvalumab	epirubicine	eribuline
etoposide	fludarabine	fluorouracile	fotemustine
gemcitabine	gemtuzumab	idarubicine	ifosfamide
inotuzumab ozogamicin	ipilimumab	irinotecan	ixabepilone
melphalan	methotrexate	mitomycine	mitoxantrone
mogamulizumab	nelarabine	nivolumab	obinutuzumab
oxaliplatine	paclitaxel	panitumumab	pegaspargase
pembrolizumab	pemetrexed	pertuzumab	raltitrexed
ramucirumab	rituximab	streptozocine	temozolomide
temsirolimus	thiotepa	topotecan	trabectedine
trastuzumab	trastuzumab emtansine	vinblastine	vincristine
vindesine	vinflunine	vinorelbine	

Tableau 2 : Liste des anticancéreux injectables étudiés

En accord avec les critères détaillés en méthodologie, 399 règles d'interactions ont été décrites et synthétisées dans le tableau donné en annexe 2. Cela correspond aux IM des deux niveaux de sévérité les plus importants comme cela a été défini dans la méthodologie.

Aucune interaction spécifique n'a été retrouvée pour cinq molécules : le belantamab mafodotine, le belinostat, le carfilzomib, la gemtuzumab ozogamicine et l'ixabepilone. Néanmoins, certaines de ces molécules étant des cytotoxiques, les interactions basées sur le regroupement « cytotoxiques » restent valables.

b) Analyse par base de données

Le Thésaurus des IM 2019 et les RCP des médicaments recensent 306 interactions sur les 399 IM totales, soit 76,69%.

Parmi elles, 190 sont classées en IM significatives, c'est-à-dire en "contre-indication" ou en "association déconseillée", soit :

- 62,09% (190/306) des IM recensées,
- 47,62% (190/399) des IM totales.

Le détail est présenté dans la figure 9.

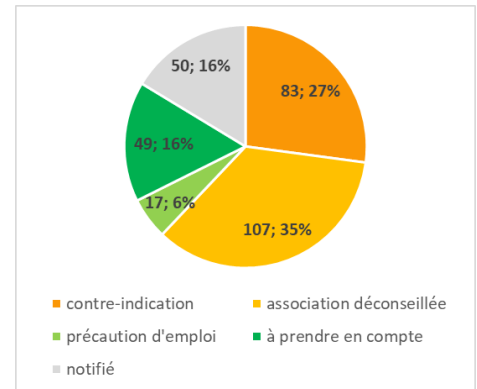


Figure 9 : Répartition des niveaux d'interaction du Thésaurus et des RCP, sont représentées en orange les IM significatives, en vert les IM peu-significatives et en gris les IM non-catégorisées

Le Liverpool recense 137 interactions sur les 399 IM totales, soit 34,34%.

Parmi elles, 103 sont classées en IM significatives, c'est-à-dire en "do not coadminister" ou en "potential interaction", soit :

- 75,18% (103/137) des IM recensées,
- 25,81% (103/399) des IM totales.

Le détail est présenté dans la figure 10.

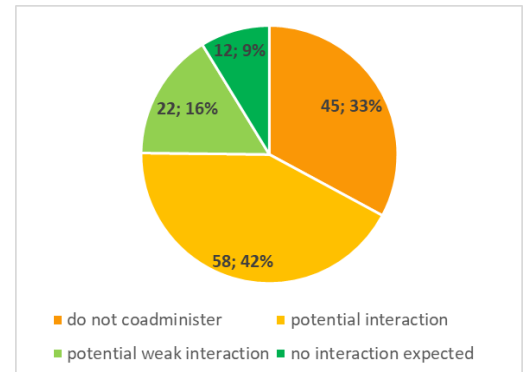


Figure 10 : Répartition des niveaux d'interaction du Liverpool, sont représentées en orange les IM significatives et en vert les IM peu ou non-significatives

Le Stockley recense 345 interactions sur les 399 IM totales, soit 86,47%.

Parmi elles, 287 sont classées en significatives, c'est-à-dire en "a life-threatening or contraindicated combination" ou en "dosage adjustment or close monitoring is needed", soit :

- 83,19% (287/345) des IM recensées,
- 77,77% (287/399) des IM totales.

Le détail est présenté dans la figure 11.

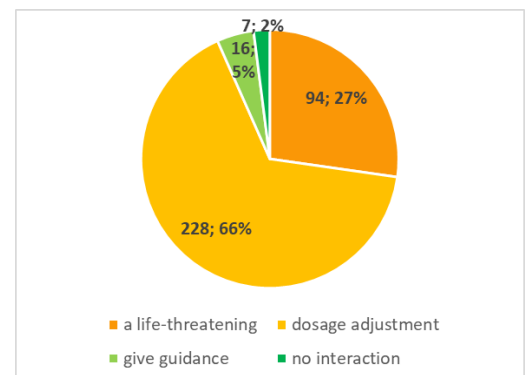


Figure 11 : Répartition des niveaux d'interaction du Stockley, sont représentées en orange les IM significatives et en vert les IM peu ou non-significatives

DDI Predictor n'a permis d'ajouter des données quantitatives que pour deux molécules : le docétaxel et le temsirolimus. Pour ce dernier, les données sont extrapolées de celle du sirolimus qui est le métabolite actif du temsirolimus (9) et qui subit donc les mêmes biotransformations que celui-ci. Cela représente 19,6% (21/107) des interactions faisant intervenir les cytochromes P450.

La recherche bibliographique a permis de récupérer 8 IM dont seulement 1 n'est pas étudiée par les autres BdD et dont 2 sont jugées non ou peu significatives par le Thésaurus de l'ANSM, le Liverpool et/ou le Stockley.

Concernant l'analyse de comparaison des bases de données, en prenant comme référence le Thésaurus et les RCP qui sont les BdD opposables, plusieurs points intéressants peuvent être notés. Parmi les 190 IM jugées comme significatives par le Thésaurus et les RCP :

- 25 ne sont retrouvées ni par le Liverpool, ni par le Stockley,
- 143 ne sont pas retrouvées par le Liverpool,
- 28 ne sont pas retrouvées par le Stockley,
- 13 sont classées en peu ou pas significatives par le Liverpool,
- 12 sont classées en peu ou pas significatives par le Stockley.
- Aucune des 190 interactions est classée en peu ou pas significative par ces deux bases de données.

Parmi les 103 IM jugées comme significatives par le Liverpool, 27 ne sont retrouvées ni par le Thésaurus ni dans les RCP, soit 26,21% de ces interactions.

Parmi les 322 IM jugées comme significatives par le Stockley, 71 ne sont retrouvées ni par le Thésaurus ni dans les RCP, soit 22,05% de ces interactions.

Le tableau 3 permet de visualiser les résultats des différentes bases de données par rapport aux IM catégorisés significatives par la base de données de référence (en colonne).

		Thésaurus + RCP	Liverpool	Stockley
Thésaurus + RCP	significatives	190 IM significatives	34	150
	peu ou pas significatives		42	101
	pas de données		27	71
Liverpool	significatives	34	103 IM significatives	69
	peu ou pas significatives	13		31
	pas de données	143		222
Stockley	significatives	150	69	322 IM significatives
	peu ou pas significatives	12	9	
	pas de données	28	25	

Tableau 3 : Tableau de comparaison de résultats entre les trois bases de données : Thésaurus, Liverpool et Stockley, avec pour référence les IM jugées significatives par la base de données étudiée

4. Discussion

En considérant que les RCP et le Thésaurus de l'ANSM sont les BdD opposables, près du quart des interactions non-mentionnées dans ces sources réglementaires sont pourtant retrouvées dans la BdD de Liverpool ou dans le Stockley. Certaines de ces interactions sont des recommandations de non-association, malgré un niveau de preuve faible. Plus grave, plusieurs interactions, non détaillées dans le Thésaurus, sont pourtant du grade de sévérité le plus important avec un risque d'association pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Il existe donc un risque important de passer à côté d'IM pertinentes et documentées en ne prenant pas en compte toutes ces différentes BdD. Seule la prise en considération de toutes celles-ci va permettre d'établir une liste exhaustive d'IM potentielles entre les chimiothérapies injectables et les autres thérapeutiques.

Il peut néanmoins être constaté que le Liverpool ne contribue pas à une grande part des interactions listées car la plupart sont décrites par le Stockley et, dans une moindre mesure, par le Thésaurus de l'ANSM. Cela s'explique par un nombre limité de molécules étudiées, que cela soit dans la partie des anticancéreux (28 molécules y sont retrouvées sur les 79 analysées soit un peu plus du tiers) ou dans la partie des thérapies associées (379 molécules étudiées). De plus, il ne permet pas de croiser les chimiothérapies entre elles, et donc les chimiothérapies

injectables avec les chimiothérapies orales pour la partie qui nous intéresse. Il garde néanmoins son intérêt car il est spécialisé dans le domaine du cancer.

L'outil DDI predictor s'est révélé peu contributif car la très grande majorité des anticancéreux n'y sont pas retrouvés. De plus, l'utilisation de cette BdD doit se faire prudemment car les effets de l'interaction peuvent être contrebalancés par d'autres mécanismes de détoxification ou des variabilités individuelles. Il permet néanmoins d'avoir une idée de l'intensité des IM faisant intervenir des cytochromes pour deux molécules : le docétaxel et le temsirolimus.

La recherche bibliographique s'est également révélée peu contributive avec une seule interaction qui n'est pas étudiée par les BdD choisies. De plus, aucun jugement de valeur n'a été apporté et certaines études peuvent être considérées comme peu robustes. Cela montre également que les BdD sont mises à jour régulièrement et qu'il est possible de s'y fier pour mettre à jour la liste d'interactions.

La BdD drugs.com (34) n'a pas été utilisée dans l'étude car, bien qu'elle soit reconnue dans son domaine, son mode de fonctionnement est similaire au Stockley qui est disponible au COL. L'intérêt de l'ajouter était donc limité et cela risquait de majorer l'over-alerting déjà bien présent.

5. Conclusion

Il existe un nombre très important d'interactions décrites dans les différentes bases de données, cela confirme que le risque existe alors que l'organisation actuelle et les solutions informatiques disponibles rendent difficile la détection des IM. De plus, il n'existe pas de BdD regroupant toutes les interactions potentielles, ce travail de synthèse est donc essentiel afin de s'assurer de ne pas passer à côté d'interactions considérées comme significatives.

Malgré ces résultats, mais en l'absence de consensus, il est difficile d'établir une liste validée d'interactions nécessitant réellement d'être alertées, d'où l'intérêt de faire évaluer le tableau de synthèse par un groupe d'experts. Finalement, la synthèse de toutes ces interactions sous forme de tableau va permettre une analyse rapide de l'interaction par les professionnels. Ceux-ci jugeront dans l'étape suivante la pertinence et, dans un second temps, cela rendra possible un encodage simple de la règle qui en découle.

B. Analyse de la pertinence des règles : Méthodologie et exemple d'application au Centre Oscar Lambret

1. Introduction

Dans le cadre du projet ONCOVIA, les règles d'IM ont été réparties entre les différents centres afin d'en évaluer la pertinence, chaque règle a été évaluée par deux centres. La répartition a été faite en fonction des disciplines exercées dans les différents centres (hématologie, oncologie pédiatrique...).

Dans l'attente des résultats des autres centres, ce travail s'est concentré sur les analyses des règles attribuées au Centre Oscar Lambret.

2. Matériels et Méthodes

Pour chaque règle, quatre avis de pertinence ont été donnés indépendamment par deux pharmaciens et deux médecins. Ces derniers ont été sélectionnés en fonction de leur habitude de prescription et de la discipline qu'ils exercent, garantissant ainsi leur expertise. Les différents acteurs utilisaient le tableau de synthèse (présenté dans le chapitre précédent et disponible en annexe 2) pour être en possession des dernières informations retrouvées dans les BdD et dans la littérature.

Pour le médecin, par pertinence était considérée la définition suivante :

*« si l'association des médicaments avait lieu, **je considère nécessaire d'être alerté** ».*

A l'inverse, pour le pharmacien, la définition était la suivante :

*« si l'association des médicaments avait lieu, **je considère nécessaire d'alerter** ».*

Il est important de noter que cette définition ne reprend pas la notion de fréquence, ce n'est pas parce qu'un évènement a très peu de chance de survenir qu'il n'est pas pertinent d'être alerté.

Les résultats des analyses intégraient la notion de concordance, soit le fait d'avoir le même avis, et de pertinence, représentant l'intérêt de la règle. On peut en effet être d'accord (concordance) sur l'absence d'intérêt de la règle (pertinence).

Les pharmaciens et médecins ont été analysés séparément puis en croisant les professions.

3. Résultats et Discussion

Au COL, 90 règles ont été analysées chacune par deux pharmaciens et deux médecins. Les 15 molécules analysées et le nombre de règles par molécules sont présentés dans le tableau 4.

Molécules	Nombres de règles analysées
Busulfan	6
Cemiplimab	2
Cisplatine	7
Cytarabine	8
Dactinomycine	3
Dinutuximab	2
Etoposide	8
Gemcitabine	4
Ipilimumab	4
Panitumumab	1
Pembrolizumab	2
Temsirolimus	34
Thiotepa	3
Trastuzumab	1
Trastuzumab emtansine	5

Tableau 4 : Recensement des interactions médicamenteuses évaluées au Centre Oscar Lambret, classées par nom de molécule

Le taux de concordance des avis est de 74,44% (67/90) pour les pharmaciens vs 71,11% (64/90) pour les médecins. La différence n'est pas significative (Test du χ^2 ; p-value=0,615). Les taux de concordance des avis pour le croisement des deux professions sont tous inférieurs avec des taux à 61,11%, 68,89%, 61,11% et 62,22% (données retrouvées dans le tableau 5) avec une moyenne de 66,48%. Les différences entre toutes les concordances ne sont pas significatives (Test du χ^2 ; p-value= 0.242). Ainsi, on ne peut pas conclure que les avis divergent entre les deux professions.

Le score descend à 34/90 (37,77%) de concordance globale pour tous les acteurs, c'est-à-dire avec les quatre avis concordants.

	Pharmacien 1	Pharmacien 2	Médecin 1	Médecin 2
Pharmacien 1	100%	74,44%	61,11%	61,11%
Pharmacien 2	74,44%	100%	68,89%	62,22%
Médecin 1	61,11%	68,89%	100%	71,11%
Médecin 2	61,11%	62,22%	71,11%	100%

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des taux de concordance entre les avis d'expert, sont représentées en bleu la concordance entre pharmacie, en rouge la concordance entre médecin et en violet la concordance entre les deux professions

En termes de pertinence, les 67 avis pharmaceutiques concordants permettent d'isoler 51 règles pertinentes d'interactions (76,11%). Pour les médecins, 58 règles pertinentes d'interactions ont été isolées sur les 64 avis concordants (90,63%). La différence est significative (Test du χ^2 ; p-value= 0.026), les médecins ont plus tendance à juger une règle pertinente que les pharmaciens.

In fine, pour les 90 règles d'interactions définies de manière exhaustive en synthétisant les différentes BdD, 30 (33,33%) ont fait consensus et ont été considérées, à l'unanimité comme devant être priorisées. En prenant comme critère déterminant trois avis de pertinence sur quatre, ce taux monte à 76,67% avec 69 règles pertinentes d'interactions.

Ces résultats sont présentés dans la figure 12 et les interactions jugées unanimement pertinentes sont présentées dans le tableau 6.

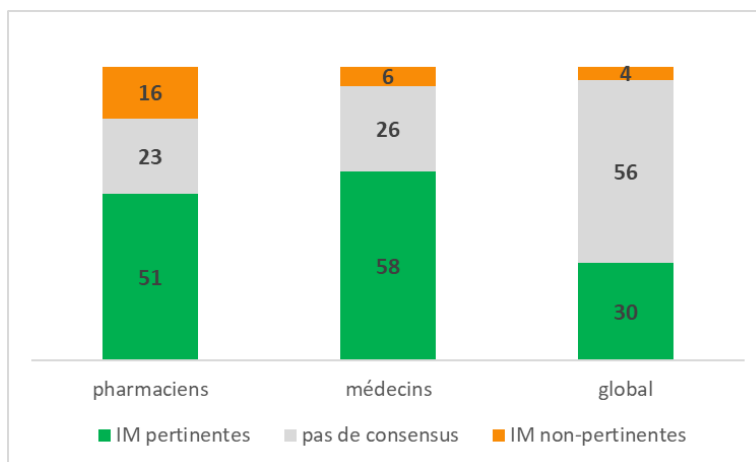


Figure 12 : Répartition des avis de pertinence en fonction de la profession, en vert les avis de pertinence, en gris les avis qui n'ont pas fait consensus et en orange les avis de non-pertinence

Chimiothérapie	Thérapeutique associée	Commentaire
Busulfan	Clozapine	risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Busulfan	Itraconazole	doublent des concentrations de busulfan
Busulfan	Metronidazole	doublent des concentrations de busulfan
Busulfan	Natalizumab	augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Busulfan	Phénytoïne, fosphénytoïne	diminution de l'efficacité de l'antiépileptique + induction des enzymes glutathion-S-transférases avec diminution des concentrations en busulfan
Busulfan	Tioguanine	aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan et toxicité hépatique sévère (hypertension portale, varices oesophagiennes)
Cemiplimab	corticoides	interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du cemiplimab
Cisplatine	Phénytoïne, fosphénytoïne	diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cytarabine	Clozapine	risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Cytarabine	Dipyridamole	augmentation de la toxicité de la cytarabine (case report : un cas fatal)
Cytarabine	Natalizumab	augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Dactinomycine	Clozapine	risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Dactinomycine	Natalizumab	augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Dactinomycine	Phénytoïne, fosphénytoïne	diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Dinutuximab	corticoides	déconseillé dans les 2 semaines précédant le premier cycle de traitement et jusqu'à 1 semaine après le dernier cycle de traitement
Tensirolimus	anti-épileptiques inducteurs enzymatique (carbamazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne)	risque de diminution très importante des concentrations du sirolimus, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique
Tensirolimus	Aprepitant, fosaprepitant	augmentation des concentrations en sirolimus par inhibition de son métabolisme
Tensirolimus	azolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole)	augmentation très importante des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
Tensirolimus	Cobicistat	augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Tensirolimus	Crizotinib	augmentation importantes des concentrations sanguines du tensirolimus par diminution de son métabolisme
Tensirolimus	Idelalisib	augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Tensirolimus	inhibiteurs de protéases	augmentation très importante des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
Tensirolimus	macrolides (clarithromycine, erythromycine, telithromycine)	augmentation très importante des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
Tensirolimus	médicaments à risque d'angio-cedème : IEC et inhibiteurs calciques	risque de majoration de la survenue d'angio-cedème pouvant être fatal
Tensirolimus	Natalizumab	augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Tensirolimus	Rifampicine, rifabutine	risque de diminution très importante des concentrations du sirolimus, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique
Tensirolimus	Stiripentol	augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Tensirolimus	Vemurafenib	risque de diminution des concentrations du tensirolimus, avec pour conséquence un risque d'inefficacité
Thiotépa	Clozapine	risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Thiotépa	Natalizumab	augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections

Tableau 6 : Liste des 30 interactions médicamenteuses ayant été jugées à l'unanimité comme significatives au Centre Oscar Lambret

Point intéressant, sur les 30 règles à prioriser, 24 concernaient des contre-indications ou des associations déconseillées retrouvées dans le Thésaurus de l'ANSM ou dans les RCP. Ainsi, se limiter, en pratique quotidienne, à l'analyse de ces niveaux d'interactions minimiserait la

détection d'interactions pourtant jugées pertinentes. Les 6 interactions décrites dans le tableau 7 seraient exclues.

Chimiothérapie	Thérapeutique associée	Thésaurus/RCP
Cemiplimab	corticoïdes	"à éviter"
Cytarabine	Dipyridamole	pas de données
Temsirolimus	antiépileptiques inducteurs enzymatique (carbamazépine, fosphenytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne)	précaution d'emploi
Temsirolimus	Aprepitant, fosaprepitant	"à éviter"
Temsirolimus	Cobicistat	à prendre en compte
Temsirolimus	Rifampicine, rifabutine	précaution d'emploi

Tableau 7 : Liste des 6 interactions médicamenteuses pertinentes non-retrouvées dans le Thésaurus de l'ANSM ou dans les RCP ou considérées comme non-significatives

De plus, se limiter au Thésaurus sans prendre en compte les RCP ne permettrait de retrouver que 14 de ces règles car la plupart sont décrites dans les monographies mais ne sont pas reprises par le Thésaurus.

4. Conclusion

Le travail d'évaluation de la pertinence a permis de réduire la liste d'IM à celles jugées essentielles à la fois par le pharmacien effectuant l'analyse et le médecin réalisant la prescription et responsable de la prise en charge du patient. Le risque d'over-alerting en est ainsi réduit. Cela permet également une meilleure adhésion du corps médical aux IP réalisées par les pharmaciens.

Les deux professions semblent avoir les mêmes avis en leur sein et entre elles mais les médecins ont plus souvent jugé les IM pertinentes par rapport aux pharmaciens.

La méthodologie validée de ce travail permettra, à la réception des résultats d'analyse de pertinence des autres CLCC d'évaluer les 399 règles d'interactions. Pour limiter le biais de subjectivité, les mêmes analyses seront répétées sur deux centres conduisant au jugement par quatre pharmaciens et quatre médecins différents. Il pourra alors être défini quatre niveaux de pertinence en fonction du nombre d'avis de pertinence :

- 0 à 2 avis de pertinence : règle considérée comme non-pertinente
- 3 à 4 avis de pertinence : règle considérée comme peu pertinente

- 5 à 6 avis de pertinence : règle considérée comme pertinente
- 7 à 8 avis de pertinence : règle considérée comme très pertinente

Il sera admis qu'un avis peut diverger sans que la règle perde de sa pertinence, limitant ainsi le biais de subjectivité.

Une fois que toutes ces règles ont été identifiées et validées, elles devront être intégrées dans un outil d'analyse utilisable au quotidien.

C. Validation d'un outil d'analyse permettant de croiser les données

1. Introduction

Comme il a été vu précédemment, le logiciel choisi pour le codage des règles et le croisement des données est le logiciel PharmaClass® de la société Keenturtle®. Celui-ci est interfacé :

- d'une part avec le logiciel Chimio®, utilisé au COL pour la prescription et la préparation des chimiothérapies injectables,
- et d'autre part avec le logiciel DXCare®, utilisé comme logiciel d'aide à la prescription et recueillant les résultats biologiques, les caractéristiques des patients et les constantes physiologiques tels que le débit de filtration glomérulaire, l'âge, le poids, les pressions artérielles...

2. Matériels et Méthodes

Afin de valider la fonctionnalité du logiciel PharmaClass® au sein de l'établissement, il a été nécessaire de créer des alertes "tests" afin de vérifier que ce logiciel récupère bien l'ensemble des données des différents logiciels de prescription (DXCare® et Chimio® au sein du COL) et de valider la détectabilité des IM et contre-indications physiopathologiques.

Pour cela, sept chimiothérapies ont été sélectionnées car elles étaient jugées à risque et/ou étaient fortement prescrites dans l'établissement : le méthotrexate, le bevacizumab, le fluorouracile, l'ifosfamide, l'irinotécan, le cisplatine et le pemetrexed. Une étude des RCP et du thésaurus des IM ainsi qu'une bibliographie ont été faites afin de créer des règles d'IM et d'incompatibilités physico-chimiques.

3. Résultats

a) **Choix des règles et codage**

L'étude des RCP et du thésaurus des IM et la bibliographie ont permis la création de onze règles qui ont été encodées dans le logiciel PharmaClass®.

Neuf de ces règles concernent des IM, elles permettent de vérifier que le logiciel PharmaClass® récupère bien les prescriptions du logiciel Chimio® et du logiciel DXCare®. Elles sont toutes explicitées dans le tableau 8.

Chimiothérapie impliquée	Thérapeutique associée	Niveau de contrainte	Mécanisme de l'interaction et effet attendu
Méthotrexate	Triméthoprim	contre-indication	inhibition de l'excrétion rénale du méthotrexate par le triméthoprim et donc augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (28)
Méthotrexate	Acide acétylsalicylique	contre-indication	diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique et donc augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (28)
Bevacizumab	Naloxegol	contre-indication	risque accru de perforation gastro-intestinale (35)
Méthotrexate	Amoxicilline	association déconseillée	inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines et augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (28)
Méthotrexate	Ciprofloxacine	association déconseillée	inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par la ciprofloxacine et donc augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (28)
Fluorouracile	Antivitamines K	association déconseillée	augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (28)
Ifosfamide	Aprépitant	précaution d'emploi	augmentation de la neurotoxicité de l'ifosfamide (28)
Irinotécan	Inhibiteur puissant du CYP3A4	association déconseillée	augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan et donc risque de majoration des effets indésirables (28)
Irinotécan	Inducteur puissant du CYP3A4	association déconseillée	diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan et donc échec possible du traitement (28)

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses codées dans le logiciel PharmaClass®

Deux autres règles ont été créées afin de valider le recueil des données de biologie provenant du logiciel DXCare® et le croisement de ces dernières avec les prescriptions du logiciel Chimio®. Ces deux dernières règles relient le taux de filtration glomérulaire au cisplatine et au pemetrexed (36).

Toutes ces interactions peuvent avoir des conséquences graves telles que l'hématotoxicité, la neurotoxicité et la perforation gastro-intestinale. L'interaction entre l'ifosfamide et l'aprépitant n'est pas la plus significative mais ces deux molécules sont très souvent prescrites dans un CLCC, l'aprépitant faisant partie des protocoles de prises en charge des nausées et vomissements chimio-induits, il est donc important de sensibiliser les prescripteurs sur ce point.

Ces différentes règles ont été codées dans le logiciel PharmaClass® et des patients test ont été créés avec des fausses prescriptions et des faux résultats de biologie afin de remplir les conditions nécessaires à l'émission des alertes. Toutes les règles ont pu être détectées par le logiciel, démontrant ainsi l'interopérabilité des logiciels.

b) Problèmes rencontrés

Une des problématiques qui a pu être relevée lors de cette validation était que l'alerte n'était visible que pendant la période d'exposition du patient, c'est-à-dire lorsque l'administration était en cours. Il y avait donc un risque important de passer à côté de l'alerte si la consultation du logiciel n'était pas effectuée dans la bonne fenêtre de temps. En effet, la plupart des chimiothérapies injectables se font en une injection unique qui est répétée plusieurs semaines après et chaque injection fait l'objet d'une prescription, ce qui implique une exposition qui ne dure que le temps de l'administration.

Pour y remédier, la période de prescription a été virtuellement allongée de douze heures en amont et de douze heures en aval de l'administration. Cela a permis d'augmenter la visibilité de l'interaction pour le pharmacien qui n'est plus obligé de consulter le logiciel très régulièrement pour être sûr de ne pas passer à côté d'une interaction majeure. Ainsi, une perfusion d'étoposide de 100mg/kg sur une heure programmée de 15 heures à 16 heures pourra activer une alerte de 3 heures le jour de la cure à 4 heures le lendemain, rendant celle-ci plus visible pour le pharmacien clinicien.

Une autre limite qui a été mise en évidence est que le patient doit être présent dans l'établissement pour qu'une alerte soit émise. Une analyse en amont de la venue du patient n'est donc pas possible. Aucune solution n'a été trouvée actuellement.

4. Discussion et conclusion

PharmaClass® semble donc être un logiciel adapté pour la détection des IM entre chimiothérapies injectables et autres thérapeutiques. De plus, celui-ci s'intègre parfaitement dans la PUI car il ne change pas les pratiques de validation pharmaceutique, les pharmaciens de chaque secteur pouvant continuer à valider sur les logiciels dédiés tout en étant alertés en cas d'IM pertinentes.

L'utilisation du logiciel PharmaClass® pourra être optimisée en s'intéressant aux données de la biologie et notamment au métabolisme des chimiothérapies qui peut être modifié lorsqu'une fonction biologique d'épuration est altérée. Il peut également être utilisé pour la surveillance des effets toxiques des chimiothérapies comme l'hématotoxicité avec la surveillance de la numération formule sanguine ou l'hépatotoxicité et la surveillance des enzymes hépatiques.

Cet outil trouvera également toute son utilité lorsque les traitements personnels du patient seront récupérés par le logiciel PharmaClass®. En effet, la plupart des patients viennent en hôpital de jour et leurs traitements chroniques ne sont pas encodés dans les logiciels de prescription mais tapés manuellement au format texte, ils ne peuvent donc pas être intégrés dans PharmaClass® et il est impossible de les prendre en compte dans les alertes. Cette amélioration pourra être mise en place après un changement en profondeur de l'utilisation des logiciels. En effet, il sera possible d'intégrer les traitements habituels des patients lorsque les flux de données seront traités de manière automatique par PharmaClass® et, donc, lorsqu'ils ne seront plus saisis manuellement comme actuellement, ce format ne permettant pas son encodage.

Conclusion Générale

Il existe de très nombreuses IM faisant intervenir les anticancéreux injectables et celles-ci sont difficiles à détecter au vu des pratiques de validation pharmaceutique actuelles. En effet, cette activité est très chronophage et cela s'explique, d'une part, par l'utilisation de deux logiciels de prescription différents (un pour les chimiothérapies injectables et les traitements de support et un autre pour les thérapeutiques associées) et, d'autre part, par la nécessité de consulter les différentes BdD afin d'être sûr ne pas passer à côté d'une IM pertinente.

La synthèse des BdD disponibles et reconnues montre que près de 400 interactions sont classées en risque sévère par au moins une BdD. Le travail comparatif de ces bases de données a montré à quel point il est difficile de n'en utiliser qu'une seule pour assurer un travail d'analyse pertinent. Il est intéressant de noter que, bien que le Thésaurus de l'ANSM soit une BdD opposable, elle n'est pas elle-même exhaustive sur les IM mentionnées dans les RCP.

A l'inverse, l'association de toutes ces BdD entraîne un nombre conséquent d'interactions qui ne correspond pas à la réalité sur le terrain et qui est difficilement gérable lors de la validation en routine. Le travail d'évaluation de la pertinence par consensus se révèle donc nécessaire afin de réduire cette liste aux IM pertinentes, qui sont celles qui intéressent le pharmacien et le prescripteur. Ce travail a permis, dans un premier temps, de prioriser un tiers des règles, soit 30 interactions jugées très pertinentes par les experts-évaluateurs.

De plus, il a pu être constaté que les taux de concordance des avis de pertinence ne sont pas variables d'une profession à une autre. Néanmoins, les médecins ont plus souvent tendance à juger une IM pertinente que les pharmaciens.

PharmaClass® semble être une solution adaptée à la mise en place des règles définies par le groupe de consensus car il s'intègre parfaitement dans la pratique courante de la pharmacie hospitalière. Son utilisation a également été validée avec les logiciels présents au COL, il est donc prêt à être mis en place, ce qui sera le cas dès que l'ensemble des règles auront été jugées sur leur pertinence. Cependant, il s'avère nécessaire de revoir l'organisation de la PUI afin d'y intégrer la validation pharmaceutique via le logiciel PharmaClass®.

Cette liste d'IM devra être mise à jour régulièrement avec l'avancée des connaissances scientifiques et l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché. Cela pourra être fait aisément via la méthode qui a été validée dans le cadre de ce travail. De plus, une évaluation de la pertinence devra être de nouveau réalisée afin d'encoder dans le logiciel PharmaClass® les nouvelles règles d'IM jugées pertinentes.

Bibliographie

1. Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
2. Les événements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
3. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. *Actual Pharm.* 1 nov 2014;53(540):16-24.
4. Les interactions médicamenteuses [Internet]. VIDAL. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html>
5. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf.* 1 août 2010;33(8):667-75.
6. Uwai Y, Saito H, Inui K. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter. *Eur J Pharmacol.* 1 déc 2000;409(1):31-6.
7. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet.* 1 oct 2018;57(10):1229-54.
8. Résumé des caractéristiques du produit - EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68360453&typedoc=R>
9. Fiche info - TORISEL 30 mg, solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60443413#>
10. Patient traité par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Patient-traite-par-chimiotherapie>
11. Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and Aminoglycoside Antibiotics: Hearing Loss and Its Prevention. *Anat Rec.* 2012;295(11):1837-50.
12. Ghysel V, Tresch E, Marliot G, Nicot R, Lambert M, Carbonnelle G, et al. Évaluation des interactions médicamenteuses chez des patients traités pour un cancer pulmonaire ou digestif. *Bull Cancer (Paris).* 1 nov 2020;107(11):1108-17.
13. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(2):111-45.
14. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>

15. Rudek MA, Chang CY, Steadman K, Johnson MD, Desai N, Deeken JF. Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure. *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2014;73(4):729-36.
16. Taxane Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. PharmGKB. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA154426155>
17. Sathiapalan RK, El-Solh H. ENHANCED VINCRISTINE NEUROTOXICITY FROM DRUG INTERACTIONS: Case Report and Review of Literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 1 janv 2001;18(8):543-6.
18. Peters S, Bettinger J, Philip J, Karhan B, Wrzesinski S. Irinotecan-induced muscle twitching from a possible drug interaction: A case report. *J Oncol Pharm Pract.* 1 oct 2018;24(7):555-60.
19. Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, Schwiertz V, Franchon E, Pham BN, et al. Suspicion of Drug-Drug Interaction between High-Dose Methotrexate and Proton Pump Inhibitors: A Case Report – Should the Practice Be Changed? *Chemotherapy.* 2011;57(3):225-9.
20. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
21. Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://cancer-druginteractions.org/>
22. Stockley's Drug Interactions [Internet]. MedicinesComplete. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-drug-interactions/>
23. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
24. BACRY Emmanuel GS. Machine learning et big data en santé : le partenariat entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et l'Ecole polytechnique.
25. Brunelle F, Brunelle P. Intelligence artificielle et imagerie médicale : définition, état des lieux et perspectives. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 nov 2019;203(8):683-7.
26. Act-IP [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <http://www.actip.sfpc.eu/actip/news/listinfo>
27. keenturtle | PharmaClass previent la iatrogénie médicamenteuse [Internet]. Keenturtle. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.keenturtle.com/pharmaclass>
28. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
29. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685759/
30. Article L1110-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031972245
31. Classification Atc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/classifications/atc.html>
32. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp). 2020.

33. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenues>
34. Drugs.com | Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects [Internet]. Drugs.com. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/>
35. Fiche info - MOVENTIG 12,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62119972#>
36. GPR | Le bon usage clinique du médicament [Internet]. SiteGPR. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
37. Belderbos BPS, Bins S, Leeuwen RWF van, Hoop EO, Meer N van der, Bruijn P de, et al. Influence of Enzalutamide on Cabazitaxel Pharmacokinetics: a Drug–Drug Interaction Study in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2018;24(3):541-6.
38. Abu-Amna M, Bar-Sela G. Increase in cetuximab-induced skin rash and hypomagnesemia in patients receiving concomitant treatment with proton pump inhibitors (PPIs): a possible drug interaction? *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 mars 2019;83(3):545-50.
39. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2148-62.
40. Ranchon F, Vantard N, Henin E, Bachy E, Sarkozy C, Karlin L, et al. Delayed methotrexate elimination: Incidence, interaction with antacid drugs, and clinical consequences? *Hematol Oncol.* 2018;36(2):399-406.
41. Agergaard K, Mau-Sørensen M, Stage TB, Jørgensen TL, Hassel RE, Steffensen KD, et al. Clopidogrel–Paclitaxel Drug–Drug Interaction: A Pharmacoepidemiologic Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):547-53.
42. Kawazoe H, Yano A, Ishida Y, Takechi K, Katayama H, Ito R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce severe hematologic toxicities in lung cancer patients receiving pemetrexed plus carboplatin: A retrospective cohort study. *PLOS ONE.* 3 févr 2017;12(2):e0171066.
43. Ikemura K, Hamada Y, Kaya C, Enokiya T, Muraki Y, Nakahara H, et al. Lansoprazole Exacerbates Pemetrexed-Mediated Hematologic Toxicity by Competitive Inhibition of Renal Basolateral Human Organic Anion Transporter 3. *Drug Metab Dispos.* 1 oct 2016;44(10):1543-9.

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique									
acide valproïque									
amiodarone									
atazanavir									
boceprevir									
bupropion									
cannabidiol									
célécoxib									
chardon marie (silibinine)									
chloroquine									
chlorpromazine									
ciclosporine									
cimétidine									
ciprofloxacine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clopidogrel									
cobisistat									
curcuma									
daclatasvir									
darunavir									
dasabuvir									
dasatinib									
delavirdine									
désogestrel									
diltiazem									
diphéhydramine									
dipyridamole									
disulfirame									
doxycycline									
dronédarone									
duloxétine									
ecstasy									
efavirenz									
erlotinib									
erythromycine									
ésoméprazole									
éthinyloestradiol									
étravirine									
everolimus									
felbamate									
flécaïne									
fluconazole									
fluoxétine									
fluvastatine									
fluvoxamine									
géfítinib									
gemfibrozil									
gestodène									
grapefruit, orange de Séville									
grazoprévir									
halopéridol									
imatinib									
indinavir									
irbésartan									
isoniazide									
itraconazole									
kétoconazole									
iansoprazole									
ledipasvir									
lévomépromazine									
lopinavir									
losartan									
luméfántrine									
méthadone									
métoclopramide									
métronidazole									
miconazole									
moclobémide									
modafinil									
natéglinide									
néfazodone									
nelinavir									
nifédipine									
nilotinib									
nitrendipine									
norfloxacine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
paritaprevir									
paroxétine									
posaconazole									
prasugrel									
prométhazine									
propafénone									
quetiapine									
quinidine									
régliasse									
rilpivirine									
rispéridone									
ritonavir									
roxithromycine									
saquinavir									
sertraline									
simeprevir									
sorafénib									
sulfaméthoxazole									
terbinafine									
tipranavir									
tipranavir (avec ritonavir)									
topiramate									
triméthoprim									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
voriconazole									

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan									
carbamazépine									
cyclophosphamide									
dexaméthasone									
efavirenz									
elvitégravir									
éthanol									
étravirine									
felbamate									
ifosfamide									
isoniazide									
iansoprazole									
légumes (chou, brocoli)									
méprobamate									
métamizole									
millepertuis									
modafinil									
névirapine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
phénobarbital									
phénytoïne									
primidone									
rifabutine									
rifampicine									
ritonavir									
tabac (goudrons)									
vinblastine									

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9 ; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6 ; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré ; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et de toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14

☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, www.pharmacoclin.ch

Annexe 2 : Tableau exhaustif des interactions médicamenteuses

Chimiothérapie	Thérapeutique associée	Thésaurus/RCP	Cancer drug interactions	Stockley's drug interactions	DDI predictor	Bibliographie	Commentaire
Amsacrine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Amsacrine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Amsacrine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Arsenic trioxyde	médicaments torsadogènes : citalopram, domperidone, escitalopram, hydroxyzine, piperazine	contre-indication	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Arsenic trioxyde	médicaments torsadogènes autres	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Asparaginase	Imatinib	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de l'hépatotoxicité
Asparaginase	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Atezolizumab	corticoïdes avant la cure	"à éviter"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité
Atezolizumab	vaccins vivants	"utiliser avec prudence"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Avelumab	corticoïdes et immunosuppresseurs	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'avelumab
Avelumab	vaccins vivants	contre-indication	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Azacitidine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Bendamustine	Ciclosporine	"notifiée"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		importante immunosuppression avec risque de lymphoprolifération
Bendamustine	inhibiteurs du CYP1A2 : aciclovir, cimetidine, flvoxamine, ciprofloxacine	"interaction potentiel"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en bendamustine
Bendamustine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Bendamustine	Tacrolimus	"notifiée"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		importante immunosuppression avec risque de lymphoprolifération
Bevacizumab	anticoagulants	"mise en garde et précautions d'emploi"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		Bevacizumab à risque hémorragique
Bevacizumab	Cetuximab	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité du cetuximab et augmentation de sa toxicité
Bevacizumab	Naloxegol	"contre-indication"	pas de données	no interaction results	NA		additivité du risque de perforation gastro-intestinale
Bevacizumab	Panitumumab	"ne doivent pas être co-administrés"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité du panitumumab et augmentation de sa toxicité (diarrhées sévères)
Bevacizumab	Sirolimus	pas de données	potential interaction quality of evidence : moderate	no interaction results	NA		augmentation de la toxicité hématologique
Bevacizumab	Sorafenib	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		mauvaise tolérance du sorafenib
Bevacizumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Bleomycine	Allopurinol	association	pas de données	dosage adjustment or close	NA		augmentation du risque d'aplasie médullaire, monitoring

		déconseillée		monitoring is needed, severity : severe			nécessaire car utilisation courante
Bleomycine	Brentuximab	contre-indication	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		majoration de la toxicité pulmonaire
Bleomycine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Bleomycine	Digoxine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Bleomycine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Bleomycine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Bleomycine	Valproate	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Blinatumomab	vaccins vivants	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Bortezomib	Ciclosporine	à prendre en compte	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation du risque de neuropathie
Bortezomib	Crizotinib	association déconseillée	pas de données	no interaction results	pas de données		inhibition du CYP3A4, augmentation des concentrations en bortezomib
Bortezomib	Idelalisib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		inhibition du CYP3A4, augmentation des concentrations en bortezomib
Bortezomib	inducteurs du 3A4 : carbamazépine, oxcarbazépine, phenobarbital, primidone, rifampicine, enzalutamide	à prendre en compte	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		induction du CYP3A4, diminution des concentrations en bortezomib
Bortezomib	inhibiteurs puissants du 3A4 : macrolides, nefazodone, azolés	"surveillance étroite"	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		inhibition du CYP3A4, augmentation des concentrations en bortezomib
Bortezomib	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Brentuximab vedotin	inducteurs du 3A4 : carbamazépine, rifampicine	"notifiée"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de la concentration en métabolite actif du brentuximab
Brentuximab vedotin	inhibiteurs de la P-gp : carvedilol, azolés, ciclosporine, macrolides	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation de la concentration en métabolite actif du brentuximab, augmentation du risque de neutropénie
Brentuximab vedotin	inhibiteurs du 3A4 : amiodarone, inhibiteurs de protéases, macrolides, ciclosporine, cobicistat, dronedarone, azolés, lapatinib, quinidine, verapamil	à prendre en compte	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation de la concentration en métabolite actif du brentuximab, augmentation du risque de neutropénie
Brentuximab vedotin	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Busulfan	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Busulfan	Itraconazole	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		doublage des concentrations de busulfan
Busulfan	Metronidazole	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		doublage des concentrations de busulfan
Busulfan	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Busulfan	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique + induction des enzymes glutathion-S-transférases avec diminution

				monitoring, severity : moderate			des concentrations en busulfan
Busulfan	Tioguanine	contre-indication	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan et toxicité hépatique sévère (hypertension portale, varices oesophagiennes)
Cabazitaxel	Apalutamide	association déconseillée	pas de données	no interaction results	pas de données		risque de diminution très importante des concentrations du cabazitaxel, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'apalutamide
Cabazitaxel	Crizotinib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition du CYP3A4, augmentation des concentrations en cabazitaxel
Cabazitaxel	Enzalutamide	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données	(37)	diminution des concentrations en cabazitaxel pour induction du CYP3A4
Cabazitaxel	Idelalisib	association déconseillée	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		inhibition du CYP3A4, augmentation des concentrations en cabazitaxel
Cabazitaxel	inducteurs du 3A4 : bosentan, efavirenz, nevirapine	à prendre en compte	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution des concentrations en cabazitaxel
Cabazitaxel	inducteurs puissants du 3A4 : carbamazépine, mitotane, phenobarbital, primidone, rifabutine, rifampicine	à prendre en compte	potential weak interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		diminution des concentrations en cabazitaxel
Cabazitaxel	inhibiteurs du 3A4 : inhibiteurs de protéases, azolés, macrolides	précaution d'emploi	potential weak interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en cabazitaxel
Cabazitaxel	inhibiteurs du 3A4 : aprepitant, diltiazem, dronedarone, imatinib, netupitant, nilotinib, verapamil	pas de données	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en cabazitaxel
Cabazitaxel	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential weak interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique + diminution des concentrations en cabazitaxel
Carboplatine	aminosides, diurétiques de l'anse et autres néphro/ototoxiques	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques, notamment en cas d'IR préalable
Carboplatine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Carboplatine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Carboplatine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Carboplatine	Valaciclovir	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		addition des effets néphrotoxiques, notamment en cas d'IR préalable
Carmustine	Carbamazépine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Carmustine	Cimétidine	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		toxicité médullaire accrue si doses > 800mg/j
Carmustine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Carmustine	Digoxine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Carmustine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Carmustine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cemiplimab	corticoïdes	"à éviter"	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	NA		interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du cemiplimab

Cemiplimab	vaccins vivants	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Cetuximab	IPP	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	NA	(38)	augmentation de la toxicité cutanée et de l'hypomagnésémie
Cetuximab	vaccins vivants	à prendre en compte	no interaction expected quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Cisplatine	aminosides, diurétiques de l'anse et autres néphro/ototoxiques	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques, notamment en cas d'IR préalable
Cisplatine	Carbamazépine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cisplatine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Cisplatine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Cisplatine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cisplatine	Valaciclovir	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		addition des effets néphrotoxiques, notamment en cas d'IR préalable
Cisplatine	Valproate	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cladribine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Cladribine	inhibiteurs nucléosidiques : abacavir, adefovir, emtricitabine, lamivudine, tenofovir, zidovudine	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		métabolismes intracellulaires similaires, résistances croisées
Cladribine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Cladribine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Clofarabine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Clofarabine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Clofarabine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cyclophosphamide	Allopurinol	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation de la toxicité hématologique
Cyclophosphamide	Amiodarone	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de la toxicité pulmonaire
Cyclophosphamide	Aprépitant	à prendre en compte	pas de données	no interaction of clinical significance	pas de données	(39)	diminution de la concentration en métabolite actif par inhibition enzymatique
Cyclophosphamide	Bupropion	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		compétition pour la 2B6
Cyclophosphamide	Carbamazépine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cyclophosphamide	Cimétidine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation de la toxicité hématologique, préférer un autre anti-H2
Cyclophosphamide	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Cyclophosphamide	Deferiprone	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		additivité des effets hématotoxiques
Cyclophosphamide	Digoxine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide

Cyclophosphamide	Fluconazole, itraconazole, isavuconazole	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		action sur l'activation et l'élimination du cyclophosphamide
Cyclophosphamide	inducteurs enzymatiques	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		action sur l'activation et l'élimination du cyclophosphamide
Cyclophosphamide	inhibiteur de protéase	à prendre en compte	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	pas de données		action sur l'activation et l'élimination du cyclophosphamide
Cyclophosphamide	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Cyclophosphamide	Pentostatine	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		majoration du risque de toxicité pulmonaire
Cyclophosphamide	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique + action sur l'activation et l'élimination du cyclophosphamide
Cyclophosphamide	Thiotépa	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition du métabolisme
Cyclophosphamide	Valproate	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cytarabine	Carbamazépine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cytarabine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Cytarabine	Digoxine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Cytarabine	Dipyridamole	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de la toxicité de la cytarabine (case report : un cas fatal)
Cytarabine	Flucytosine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution des concentrations en flucytosine + additivité des effets myélotoxiques
Cytarabine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Cytarabine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Cytarabine	Valproate	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
cytotoxiques	G-CSF	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		ne pas utiliser 24h avant jusqu'à 24h après
cytotoxiques	Olaparib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique
cytotoxiques	vaccins vivants	contre-indication	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Dacarbazine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Dacarbazine	Fotémustine	précaution d'emploi	pas de données	no interaction results	pas de données		toxicité pulmonaire, une semaine entre les deux administrations
Dacarbazine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Dacarbazine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Dactinomycine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Dactinomycine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Dactinomycine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Daratimumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle

Daunorubicine	Carbamazépine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Daunorubicine	Ciclosporine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en daunorubicine en cas d'utilisation de ciclosporine à hautes doses
Daunorubicine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Daunorubicine	Domperidone, mizolastine	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Daunorubicine	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Daunorubicine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Daunorubicine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Dinutuximab	corticoïdes	"déconseillé"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		déconseillé dans les 2 semaines précédant le premier cycle de traitement et jusqu'à 1 semaine après le dernier cycle de traitement
Dinutuximab	vaccins vivants	"à éviter"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Docetaxel	Apalutamide	association déconseillée	pas de données	no interaction results	pas de données		induction enzymatique
Docetaxel	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Docetaxel	Crizotinib	association déconseillée	pas de données	no interaction results	AUC ratio = 1,44		inhibition du métabolisme du docetaxel
Docetaxel	Idelalisib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	AUC ratio = 1,51		inhibition du métabolisme du docetaxel
Docetaxel	inducteurs enzymatiques (carbamazépine, efavirenz, phenobarbital, primidone, rifampicine, mitotane, bosentan)	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	38% par 3A4		augmentation de la clairance du docetaxel
Docetaxel	inhibiteurs puissants du 3A4 (amiodarone, inhibiteurs de protéase, macrolides, azolés, cobicistat, dronedarone)	précaution d'emploi	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	38% par 3A4		inhibition du métabolisme du docetaxel
Docetaxel	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Docetaxel	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	AUC ratio = 0,36		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Doxorubicine	Allopurinol	association déconseillée	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation du risque d'aplasie médullaire, monitoring nécessaire car utilisation courante
Doxorubicine	Carbamazépine	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Doxorubicine	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Doxorubicine	Digoxine	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Doxorubicine	Domperidone	pas de données	potential weak interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		QT long, risque augmenté de torsade de pointe
Doxorubicine	Inducteurs puissants du 3A4 : metamazole, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, aprepitant	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		induction enzymatique du 3A4

Doxorubicine	inhibiteurs calciques	à prendre en compte	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation du risque de cardiotoxicité
Doxorubicine	Inhibiteurs du 2D6 : amiodarone, quinidine, bupropion, fluoxetine, paroxetine, terbinafine	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		inhibition enzymatique du 2D6
Doxorubicine	Inhibiteurs puissants du 3A4 : macrolides, nefazodone, azolés, ciclosporine, inhibiteurs de protéases	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		inhibition enzymatique du 3A4
Doxorubicine	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Doxorubicine	Natalizumab	"contre- indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Doxorubicine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Doxorubicine	Valproate	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Durvalumab	vaccins vivants	association déconseillée	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Epirubicine	Cimétidine	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		augmentation des concentrations en epirubicine (AUC augmenté de 50%)
Epirubicine	Clozapine	"contre- indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Epirubicine	inhibiteurs calciques	"surveillance de la fonction cardiaque nécessaire"	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque de cardiotoxicité
Epirubicine	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	pas de données	potential weak interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Epirubicine	Natalizumab	"contre- indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Epirubicine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential weak interaction quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Eribuline	inhibiteurs de protéases (lopinavir, ritonavir)	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en eribuline
Eribuline	médicaments à risque de QT long	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe (démenti par une étude)
Eribuline	médicaments hypokaliémiant	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe (démenti par une étude)
Eribuline	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Eribuline	Vérapamil	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en eribuline
Etoposide	Ciclosporine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en etoposide, augmentation de la myélosuppression
Etoposide	Clozapine	"contre- indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Etoposide	inducteurs enzymatiques	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		réduction de l'efficacité de la chimiothérapie
Etoposide	Ketoconazole	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en etoposide

Etoposide	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Etoposide	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Etoposide	Valproate	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Etoposide	Verapamil	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition enzymatique du CYP3A4 et de la P-gp
Fludarabine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Fludarabine	Dipyridamole	"notifiée"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		réduction de l'efficacité de la fludarabine
Fludarabine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Fludarabine	Pentostatine	association déconseillée	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		majoration du risque de toxicité pulmonaire
Fludarabine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Fluorouracile	Allopurinol	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction of clinical significance	NA		diminution possible de l'efficacité du 5-fluorouracile
Fluorouracile	AVK	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique
Fluorouracile	Cimétidine	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation de l'exposition au 5FU si traitement au long cours (au moins 4 semaines)
Fluorouracile	Clozapine	"contre-indication"	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Fluorouracile	Flucytosine	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		additivité des toxicités hématologiques
Fluorouracile	médicaments à risque de QT long	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		risque de torsade de pointe
Fluorouracile	Metronidazole	à prendre en compte	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance du 5FU
Fluorouracile	Mitomycine	"interaction possible"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		survenue d'une hémolyse intravasculaire et une insuffisance rénale graves et potentiellement mortelles, surveillance accrue des premiers signes
Fluorouracile	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Fluorouracile	Panitumumab	"ne doivent pas être co-administrés avec chimio de type IFL"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		incidence élevée de diarrhées sévères
Fluorouracile	Phenobarbital	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		augmentation des concentrations en phenobarbital
Fluorouracile	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique (Thésaurus) augmentation des concentrations en phénytoïne (Liverpool)
Fotemustine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Gemcitabine	AVK	précaution d'emploi	potential interaction quality of evidence : very low	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	NA		risque d'augmentation de l'INR
Gemcitabine	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Gemcitabine	Natalizumab	"contre-	pas de données	A life-threatening or contraindicated	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie

		indication"		combination, severity : severe			multifocale progressive et d'autres infections
Gemcitabine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential weak interaction quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Idarubicine	Ciclosporine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en idarubicine si utilisation de la ciclosporine à hautes doses
Idarubicine	Domperidone, mizolastine	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Idarubicine	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Idarubicine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Idarubicine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Ifosfamide	Aprepitant	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données	(39)	inhibition du CYP3A4
Ifosfamide	Cisplatine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de la toxicité rénale
Ifosfamide	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Ifosfamide	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Ifosfamide	Phenobarbital	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	pas de données		augmentation du métabolisme de l'ifosfamide (prodrug)
Ifosfamide	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Ifosfamide	Sunitinib	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'ITK
Ifosfamide	Topotecan	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de la toxicité
Inotuzumab ozogamicine	médicaments à QT long	"prudence"	potential interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Inotuzumab ozogamicine	médicaments hypokaliémiant	"prudence"	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Inotuzumab ozogamicine	Pimozide	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Inotuzumab ozogamicine	vaccins vivants	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Inotuzumab ozogamicine	Ziprasidone	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Ipilimumab	antiagrégants plaquettaires : acide acétylsalicylique, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		risque de saignements gastro-intestinaux
Ipilimumab	anticoagulants : AVK, AOD, héparines, fondaparinux	précaution d'emploi	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de saignements gastro-intestinaux
Ipilimumab	corticoides et immunosuppresseurs	"à éviter"	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de l'ipilimumab
Ipilimumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Irinotecan	Apalutamide	association déconseillée	pas de données	no interaction results	pas de données		augmentation du métabolisme de l'irinotecan
Irinotecan	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)

Irinotecan	inducteur du 3A4 (rifampicine, carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne, rifabutine)	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		induction du métabolisme de l'irinotecan
Irinotecan	inhibiteur puissant du 3A4 (inhibiteurs de protéase)	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		Inhibition du métabolisme de l'irinotecan
Irinotecan	ITK	association déconseillée (crizotinib)	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation de la toxicité
Irinotecan	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Irinotecan	Panitumumab	"ne doivent pas être co-administrés avec chimio de type IFL"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		incidence élevée de diarrhées sévères
Irinotecan	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de la phénytoïne et de l'irinotecan
Melphalan	Ciclosporine	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de détérioration importante de la fonction rénale
Melphalan	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Melphalan	Digoxine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Melphalan	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Melphalan	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Melphalan	Tacrolimus	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		risque de détérioration importante de la fonction rénale
Méthotrexate	Acide acétylsalicylique antalgique	contre-indication	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		élimination retardée du méthotrexate
Méthotrexate	Acide folique et acide folinique	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		diminution de l'efficacité du méthotrexate
Méthotrexate	Acitretine	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	Adalimumab	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance de l'adalimumab et risque d'élévation des transaminases
Méthotrexate	AINS	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		élimination retardée du méthotrexate
Méthotrexate	aminosides	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	Amphotéricine B	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité rénale, de bronchospasme et d'hypotension et diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	Azathioprine	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation des concentration en mercaptopurine, toxicité hématologique additive
Méthotrexate	Baricitinib	"aucun effet cliniquement significatif"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque d'immunosuppression
Méthotrexate	biphosphonates : acide ibandronique, acide pamidronique, acide zoledronique, alendronate	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		exacerbation de la néphrotoxicité
Méthotrexate	Carbamazépine	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique, surveillance des concentrations sériques

Méthotrexate	céphalosporines : cefalexine, cefazoline, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate et exacerbation de la néphrotoxicité
Méthotrexate	Certolizumab pegol	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque d'infections sévère
Méthotrexate	Ciclosporine	précaution d'emploi	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate, augmentation du risque d'hépatotoxicité
Méthotrexate	Ciprofloxacine	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'élimination du méthotrexate
Méthotrexate	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Méthotrexate	Dexamethasone	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque d'hépatotoxicité et de neutropénie
Méthotrexate	Digoxine	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Méthotrexate	diurétiques thiazidiques : bendroflumethiazide, chlortalidone, HCTZ	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction of clinical significance	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	Foscarnet	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		exacerbation de la néphrotoxicité
Méthotrexate	Furosemide	"notifiée"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction of clinical significance	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	IPP	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA	(40)	diminution de l'élimination du méthotrexate
Méthotrexate	Leflunomide	"surveillance attentive des enzymes hépatiques et des paramètres hématologiques"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque de toxicité (hépatotoxicité et hématotoxicité)
Méthotrexate	Lithium	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Méthotrexate	Pénicillines	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance du méthotrexate
Méthotrexate	Phénobarbital	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique, surveillance des concentrations sériques
Méthotrexate	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Méthotrexate	Probenecide	contre-indication	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation des concentrations sériques en méthotrexate
Méthotrexate	Protoxyde d'azote	"à éviter"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de la stomatite
Méthotrexate	Regorafenib	"surveillance étroite"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de l'exposition au méthotrexate
Méthotrexate	Tedizolide	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		augmentation de l'exposition au méthotrexate
Méthotrexate	Trimethoprime	contre-indication	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		exacerbation de la néphrotoxicité
Méthotrexate	Valaciclovir	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de la néphrotoxicité
Méthotrexate	Valproate	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique, surveillance des concentrations sériques

Méthotrexate	Vancomycine	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	NA		diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
Méthotrexate	Velpatasvir	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : moderate	NA		augmentation des concentrations en méthotrexate
Méthotrexate	Vemurafenib	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation de l'exposition au méthotrexate par inhibition de la BCRP
Méthotrexate	Voxilaprevir	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en méthotrexate
Mitomycine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Mitomycine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Mitomycine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Mitoxantrone	Ciclosporine	"notifiée"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en mitoxantrone par inhibition du transporteur BCRP si ciclosporine hautes doses
Mitoxantrone	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Mitoxantrone	Domperidone, mizolastine	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Mitoxantrone	Eltrombopag	"notifiée"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en mitoxantrone par inhibition du transporteur BCRP
Mitoxantrone	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Mitoxantrone	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Mitoxantrone	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Mitoxantrone	Velpatasvir	"notifiée"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en mitoxantrone par inhibition du transporteur BCRP
Mitoxantrone	Voxilaprevir	"notifiée"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en mitoxantrone par inhibition du transporteur BCRP
Mogamulizumab	vaccins vivants	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Nelarabine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Nivolumab	immunosuppresseurs (azathioprine, corticoïdes, ciclosporine, everolimus, mycophenolate, sirolimus, tacrolimus)	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		réduction de l'efficacité de l'immunothérapie
Nivolumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Obinutuzumab	vaccins vivants	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Oxaliplatine	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Oxaliplatine	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	"prudence", "surveillance étroite de l'intervalle QT"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Oxaliplatine	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Oxaliplatine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association	pas de données	no interaction results	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique

		déconseillée					
Oxaliplatine	Valaciclovir	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		addition des effets néphrotoxiques, notamment en cas d'IR préalable
Paclitaxel	Alitretinoïne	"prudence"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		inhibition du 2C8
Paclitaxel	Clopidogrel	à prendre en compte	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données	(41)	inhibiteur du 2C8
Paclitaxel	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose) thériaque : AD car alcool dans les excipients
Paclitaxel	Crizotinib	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	pas de données		inhibition du métabolisme du paclitaxel
Paclitaxel	Dronedarone	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en paclitaxel
Paclitaxel	Erlotinib	"mise en garde et précautions d'emploi"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		augmentation du risque de perforation gastro-intestinale
Paclitaxel	Gemfibrozil	précaution d'emploi	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition du 2C8
Paclitaxel	Idelalisib	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	pas de données		inhibition du métabolisme du paclitaxel
Paclitaxel	inducteur du 3A4 (rifampicine, carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne, rifabutine)	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		induction du métabolisme du paclitaxel
Paclitaxel	inhibiteur du 3A4	à prendre en compte	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition du métabolisme du paclitaxel
Paclitaxel	Lapatinib	"prudence"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation de l'incidence et de la sévérité des diarrhées et des neutropénies
Paclitaxel	Leflunomide, teriflunomide	"surveillance attentive des enzymes hépatiques et des paramètres hématologiques"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition du 2C8
Paclitaxel	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		risque de torsade de pointe
Paclitaxel	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Paclitaxel	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Paclitaxel	Sorafénib	"pas d'inhibition cliniquement significative"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition du 2C8
Paclitaxel	Vemurafénib	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		inhibition de la P-gp
Panitumumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Pegaspargase	Méthotrexate	"notifiée"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		antagonisme de l'effet cytotoxique du méthotrexate, espacer de 24h
Pembrolizumab	immunosuppresseurs (azathioprine, corticoïdes, ciclosporine, everolimus,	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		réduction de l'efficacité de l'immunothérapie

	mycophenolate, sirolimus, tacrolimus)						
Pembrolizumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Pemetrexed	AINS	précaution d'emploi si FR N et association déconseillée si FR faible à modérée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA	(42)	diminution de la sécrétion tubulaire
Pemetrexed	aminosides	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance (néphrotoxique)
Pemetrexed	Aspirine doses curatives	précaution d'emploi si FR N et association déconseillée si FR faible à modérée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la sécrétion tubulaire
Pemetrexed	Ciclosporine	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance (néphrotoxique)
Pemetrexed	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Pemetrexed	diurétiques de l'anse	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance (néphrotoxique)
Pemetrexed	Lansoprazole	pas de données	pas de données	no interaction results	NA	(43)	exacerbation de la toxicité hématologique
Pemetrexed	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Pemetrexed	Pénicillines	"précaution d'emploi"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance (compétition)
Pemetrexed	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Pemetrexed	Probenecide	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de la clairance du pemetrexed
Pertuzumab	vaccins vivants	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Raltitrexed	Acide folique et acide folinique	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Raltitrexed	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Raltitrexed	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Raltitrexed	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction results	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Ramucirumab	vaccins vivants	à prendre en compte	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Rituximab	Allopurinol	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		plusieurs cas de syndrome de Stevens-Johnson suite à l'administration d'allopurinol/rituximab/bendamustine
Rituximab	Certolizumab pegol	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation de l'incidence des neutropénies et des infections sévères
Rituximab	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Rituximab	vaccins vivants	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Streptozocine	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Temozolomide	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)

Temozolomide	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Temozolomide	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	no interaction of clinical significance	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Temsirolimus	anti-épileptiques inducteurs enzymatique (carbamazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne)	précaution d'emploi	do not coadminister quality of evidence : moderate	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus + carbamazépine : AUC ratio = 0,25		risque de diminution très importante des concentrations du sirolimus, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique
Temsirolimus	Apalutamide	association déconseillée	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : mild	Sirolimus : AUC ratio = 0,09		risque de diminution très importante des concentrations du sirolimus, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'apalutamide
Temsirolimus	Aprepitant, fosaprepitant	"à éviter"	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	Sirolimus + aprepitant : AUC ratio = 2,83		augmentation des concentrations en sirolimus par inhibition de son métabolisme
Temsirolimus	Atorvastatine	"surveillance étroite"	potential interaction quality of evidence : very low	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	NA		augmentation des concentrations en atorvastatine par inhibition de la P-gp et augmentation du risque accru de toxicité pulmonaire amphiphile
Temsirolimus	azolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole)	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus + itraconazole : AUC ratio = 4,95		augmentation très importante des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
Temsirolimus	Bosentan	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	Sirolimus + bosentan : AUC ratio = 0,71		diminution des concentrations en sirolimus par induction de son métabolisme
Temsirolimus	Cimétidine	pas de données	potential weak interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : moderate	Sirolimus : AUC ratio = 1,59		augmentation des concentrations en sirolimus
Temsirolimus	Cobicistat	à prendre en compte	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus : AUC ratio = 5,94		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Temsirolimus	Colchicine	"surveillance étroite"	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		augmentation des concentrations en colchicine par inhibition de la P-gp
Temsirolimus	Crizotinib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	Sirolimus : AUC ratio = 3,05		augmentation importantes des concentrations sanguines du temsirolimus par diminution de son métabolisme
Temsirolimus	Digoxine	"surveillance étroite"	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		augmentation des concentrations en digoxine par inhibition de la P-gp
Temsirolimus	Dronedarone	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus : AUC ratio = 1		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Temsirolimus	Enzalutamide	précaution d'emploi	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus : AUC ratio = 0,15		diminution des concentrations en sirolimus
Temsirolimus	Erdafitinib	pas de données	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : moderate	pas de données		modification des concentrations en sirolimus
Temsirolimus	Everolimus	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction of clinical significance	pas de données		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme + toxicité hématologique additive
Temsirolimus	Idelalisib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus : AUC ratio = 3,96		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Temsirolimus	inhibiteurs de protéases	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus + ritonavir : AUC ratio = 5,17		augmentation très importante des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de son métabolisme hépatique
Temsirolimus	Interferon alpha	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation du risque de neutropénie, fatigue et thrombocytopénie, ne pas dépasser 15mg de temsirolimus ou surveillance étroite
Temsirolimus	macrolides (clarithromycine, erythromycine,	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus + clarithro :		augmentation très importante des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de son métabolisme

	telithromycine)				AUC ratio = 3,83		hépatique
Temsirolimus	médicaments à risque d'angio-œdème : IEC et inhibiteurs calciques	association déconseillée	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de majoration de la survenue d'angio-œdème pouvant être fatal
Temsirolimus	Metamizole	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation des concentrations en sirolimus par inhibition de la P-gp
Temsirolimus	Mitotane	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus : AUC ratio = 0,08		diminution des concentrations en sirolimus
Temsirolimus	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Temsirolimus	Pitolisant	précaution d'emploi	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : moderate	pas de données		diminution des concentrations en sirolimus
Temsirolimus	Primidone	précaution d'emploi	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution des concentrations en sirolimus (métabolite actif)
Temsirolimus	Quinidine	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de la P-gp
Temsirolimus	Rifampicine, rifabutine	précaution d'emploi	do not coadminister quality of evidence : moderate	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	Sirolimus + rifampicine : AUC ratio = 0,13		risque de diminution très importante des concentrations du sirolimus, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique
Temsirolimus	Rivaroxaban	"surveillance étroite"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction of clinical significance	NA		augmentation des concentrations en rivaroxaban par inhibition de la P-gp et de la BCRP
Temsirolimus	Sirolimus	association déconseillée	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par inhibition de la P-gp + toxicité hématologique additive
Temsirolimus	Stiripentol	contre-indication	pas de données	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : moderate	pas de données		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme
Temsirolimus	Sunitinib	"notifiée"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		toxicité dose-limitante (éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3/4, goutte/cellulite nécessitant une hospitalisation)
Temsirolimus	Tacrolimus	pas de données	do not coadminister quality of evidence : very low	no interaction results	pas de données		augmentation importantes des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme + toxicité hématologique additive
Temsirolimus	Ticagrelor	"surveillance étroite"	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation des concentrations en ticagrelor par inhibition de la P-gp
Temsirolimus	Vemurafenib	association déconseillée	pas de données	no interaction results	Sirolimus : AUC ratio = 0,7		risque de diminution des concentrations du temsirolimus, avec pour conséquence un risque d'inefficacité
Thiotepa	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Thiotepa	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Thiotepa	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Topotecan	Clozapine	"contre-indication"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Topotecan	Dronedarone, ketoconazole, ritonavir, saquinavir, velpatasvir	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en topotecan
Topotecan	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Topotecan	Phénytoïne, fosphénytoïne	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Topotecan	Tedizolide	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	NA		diminution de l'élimination
Trabectedine	inducteurs puissants du 3A4	"à éviter"	pas de données	dosage adjustment or close	pas de données		diminution des concentrations en trabectedine

				monitoring is needed, severity : severe			
Trabectedine	inhibiteurs de P-gp (amiodarone, verapamil)	"à éviter"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		effet sur la pharmacocinétique de la trabectedine
Trabectedine	inhibiteurs puissants du 3A4	"à éviter"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en trabectedine
Trabectedine	Itraconazole	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en trabectedine
Trastuzumab	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Trastuzumab emtansine	antiagrégants plaquettaires : acide acétylsalicylique, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	no interaction results	NA		augmentation du risque hémorragique
Trastuzumab emtansine	anticoagulants : AVK, AOD, héparines, fondaparinux	pas de données	potential interaction quality of evidence : very low	give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring, severity : severe	NA		augmentation du risque hémorragique
Trastuzumab emtansine	inducteurs puissants du 3A4 : carbamazépine, fosphenytoine, phénytoïne, mitoxantrone, phenobarbital, primidone, rifampicine	pas de données	no interaction expected quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution des concentrations plasmatiques du DM1
Trastuzumab emtansine	inhibiteurs puissants du 3A4 : inhibiteurs de protéase, macrolides, azolés, cobicistat	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations plasmatiques du DM1
Trastuzumab emtansine	vaccins vivants	à prendre en compte	do not coadminister quality of evidence : very low	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Clozapine	"contre-indication"	potential weak interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de toxicité hématologique additive (en particulier l'agranulocytose)
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Crizotinib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : moderate	pas de données		diminution du métabolisme
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Ganciclovir, valganciclovir	"ne pas administrer de façon concomitante sauf si bénéfique/risque favorable"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		additivité des effets cytotoxiques
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Idelalisib	association déconseillée	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution du métabolisme
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	inducteurs enzymatiques (dont apalutamide)	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		diminution des concentrations en vinca-alcaloïdes
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	inhibiteurs puissants du 3A4	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	pas de données		augmentation des concentrations en vinca-alcaloïdes
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Natalizumab	"contre-indication"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		augmentation du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et d'autres infections
Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Phénytoïne, fosphenytoïne	association déconseillée	potential interaction quality of evidence : very low	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'efficacité de l'antiépileptique
Vincristine	Digoxine	pas de données	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		diminution de l'absorption de la digoxine, préférer la forme liquide
Vinflunine	Domperidone, hydroxyzine, mizolastine	"à éviter"	pas de données	A life-threatening or contraindicated combination, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe
Vinflunine	médicaments à risque de torsade de pointe (QT long, hypokaliémiant)	"à éviter"	pas de données	dosage adjustment or close monitoring is needed, severity : severe	NA		risque de torsade de pointe

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : COUROUBLE Joséphine.....INE : 0908063798T.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17 10 2021 à 15 h. 00. Amphithéâtre ou salle : Tow. et.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : FEUTRY.....

Prénom : Frédéric.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/08/2021

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : DINE.....

Prénom : Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 26/8/2021

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

27 août 2021

Le Doyen




B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Courouble
Prénom : Joséphine

Titre de la thèse : Intégration des données de prescription des anticancéreux injectables dans la validation pharmaceutique de toutes les thérapeutiques. Elaboration d'une liste d'interactions médicamenteuses pertinentes validée.

Mots-clés : interactions médicamenteuses, anticancéreux injectables, validation pharmaceutique, intelligence artificielle, machine learning, Système d'Aide à la Décision Médicale (SADM)

Résumé :

Introduction : La maîtrise des doses d'anticancéreux est un enjeu majeur dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette dose peut être déséquilibrée lorsqu'une interaction médicamenteuse se produit, cela pouvant entraîner de graves conséquences pour le patient. Il est donc nécessaire de tout mettre en oeuvre pour limiter ce risque, détectable lors de la validation pharmaceutique.

Objectifs : Répertoire de manière objective et exhaustive toutes les interactions médicamenteuses pouvant impacter les anticancéreux injectables. Définir une méthodologie de choix de pertinence des règles et l'appliquer sur ces règles. Valider l'utilisation et la faisabilité de détection des interactions avec l'outil PharmaClass®.

Matériels et méthodes : Différentes bases de données ont été consultées : deux bases réglementaires (Thésaurus de l'ANSM et RCP des spécialités), deux bases de données internationales (Liverpool University cancer drug interactions et Stockley's drug interactions), un outil de prédiction pharmacocinétique (DDI predictor) et une recherche bibliographique sur les cinq dernières années, qui a été réalisée afin de créer une liste d'interactions médicamenteuses exhaustive. Une partie de ces règles d'interaction a ensuite été étudiée par deux pharmaciens et deux médecins pour en juger la pertinence. Des alertes « test » ont ensuite été créées afin de valider l'utilisation du logiciel PharmaClass® pour la validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies injectables.

Résultats et discussion : 399 règles d'interactions médicamenteuses ont été répertoriées pour 79 anticancéreux injectables étudiés. Aucune des bases de données ne permet une analyse exhaustive. Plus de la moitié des interactions ne font pas l'objet d'une recommandation de non-association par les bases de données réglementaires et près d'un quart ne sont pas retrouvées dans celles-ci.

Au total, 90 règles (correspondant à 15 molécules) ont été étudiées afin d'en juger la pertinence. 51 règles ont été jugées pertinentes par les pharmaciens et 58 par les médecins. Les médecins ont plus souvent tendance à juger une règle pertinente que les pharmaciens. 30 règles ont fait consensus et ont été jugées à l'unanimité comme devant être prioritaires.

9 règles ont été codées dans le logiciel PharmaClass® et des prescriptions fictives correspondantes ont été intégrées dans les différents logiciels de prescription. Toutes les alertes ont été émises, validant la fonctionnalité et l'utilisation du logiciel.

Conclusion : Une méthode pour répertorier de façon exhaustive les interactions médicamenteuses faisant intervenir un anticancéreux injectable et une méthode d'évaluation de la pertinence ont été mis en place. Cela a permis d'établir une liste d'interactions pertinentes qui est transposable dans le logiciel PharmaClass® afin d'effectuer une analyse pharmaceutique rapide et efficace. Cette liste devra être mise à jour régulièrement.

Membres du jury :

Président : Pr. Thierry DINE, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Asseseurs :

Dr. Frédéric FEUTRY, Pharmacien, Praticien Spécialiste des CLCC, Centre O. Lambret Lille

Dr. Chloé ROUSSELIERE, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Membre extérieur : Pr. Aurélie TERRIER-LENGLET, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Pharmacie/CHU d'Amiens