Thèse De Doctorat d'Université

Discipline : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

---

Systèmes d'aide à la décision médicale (hospitaliers et en soins primaires) : Évaluation des règles de détection et de décision avant et après intégration

---

Par **NOUR ELHOUDA TLILI**

Université de Lille, CHU de Lille

École Graduée Biologie Santé de Lille

ULR 2694 METRICS

Dirigée par **Pr. JEAN-BAPTISTE BEUSCART**
Co-dirigée par **Mr. PAUL QUINDROIT**

Présentée publiquement le **30 avril 2026** devant le jury composé de :

Rapporteur	Professeure Olivia DALLEUR	Université Catholique de Louvain
Rapporteur	Professeur Bruno MICHEL	Université de Strasbourg
Examinateur	Professeur Pierre VOIROL	Université de Lausanne
Président du jury	Professeure Sophie GAUTIER	Université de Lille
Directeur de thèse	Professeur Jean-Baptiste BEUSCART	Université de Lille
Co-directeur de thèse	Monsieur Paul QUINDROIT	Université de Lille

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame la Professeure Olivia DALLEUR et,
Monsieur le Professeur Bruno MICHEL

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi que pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à son évaluation. Je vous suis reconnaissante de votre participation au jury de thèse et de pouvoir bénéficier de vos expertises.

Madame la Professeure Sophie GAUTIER et,
Monsieur le Professeur Pierre VOIROL

Je tiens à vous remercier très sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, ainsi que pour vos recommandations précieuses.

À mes directeurs de thèse

À Professeur Jean-Baptiste BEUSCART, mon directeur de thèse

Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir donné cette opportunité. Nouvellement maman, vous avez eu une attention particulière à mon équilibre familial et professionnel, je vous en suis sincèrement reconnaissante. Pour le temps et l'expertise que vous m'avez consacrés, pour avoir trouvé des solutions à chaque étape afin de me permettre d'avancer, et pour la confiance que vous m'avez accordée dans mon autonomie, je vous serai toujours redevable.

À Monsieur Paul QUINDROIT, mon co-directeur de thèse

Je vous remercie pour votre accompagnement depuis mon stage de Master 2 à METRICS. Votre bienveillance m'a permis d'oser venir vers vous, y compris pour mes tout petits problèmes. Votre disponibilité et votre présence ont été rassurantes. Pour votre soutien dans les moments difficiles, je vous suis profondément reconnaissante.

Aux membres du jury de mon CSI,

Monsieur le Professeur François-Xavier GLOWACKI et,
Monsieur le Professeur Achille TCHALLA

Je vous remercie profondément pour votre accompagnement tout au long de mon doctorat. Vos recommandations, tant sur le plan médical que pour l'analyse des données, ainsi que votre soutien constant, m'ont permis de progresser, de m'épanouir et de mener ce projet à son aboutissement. Votre attention portée à mon équilibre professionnel et personnel, ainsi que vos conseils précieux dès le premier comité de suivi individuel, ont été déterminants dans la réussite de ce travail.

À toutes les personnes avec qui j'ai collaboré,

À toutes l'équipe du CERIM et de l'ULR 2694,

J'ai eu la chance de faire partie de votre équipe depuis mon Master 2. Vous m'avez permis de me sentir chez moi et d'appartenir vraiment à l'unité. Merci Monsieur **Emmanuel Chazard**, pour votre accueil au sein du Cerim. **À Mélanie**, je te remercie pour ton soutien et tes réponses chaleureuses à toutes mes questions. **À Julien, Renaud, Sophie** et **Samuel**, de m'avoir aidée sur mes problèmes informatiques avec un cœur ouvert, je vous remercie sincèrement. **Au bureau de gauche**, merci pour les petits bonjours et bonsoirs et les beaux moments à la salle de pause. **Au bureau de droite** (mon bureau), je vous remercie pour les moments conviviaux, tellement que personne ne voulait partir du bureau quand l'occasion se présentait. C'était un vrai plaisir de partager ce bureau avec vous.

À Anaïs et Laurine,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir intégrée dans l'équipe, pour les moments partagés, pour les rires, pour votre soutien quand ça partait dans tous les sens, pour avoir pensé à moi dans les moments difficiles, pour avoir partagé avec moi ces trois années de thèse. Je vous en reste toujours reconnaissante.

À Erwin, Eiya, Malik, Mathilde et Amadou,

Mes co-doctorants ou actuellement docteurs, je vous remercie pour les petits mots de soutien même si on ne se voyait pas toujours. Votre présence m'a rappelé que je n'étais pas seule dans cette aventure.

Enfin, un grand merci à toutes celles et ceux que j'aurais pu oublier de citer.

À ma famille

À mes parents,
À mon mari,
À mes sœurs et mon frère,

Je ne saurais exprimer suffisamment ma gratitude. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez encouragée à finir cette thèse. Sans vous, je ne serais jamais arrivée jusqu'ici.

À ma petite fille,

J'espère que tu es fière de ta maman.

À mes amies,

Je sais que vous m’attendez. Maintenant, je suis de retour.

Résumé

Contexte : Les effets indésirables médicamenteux restent fréquents, en particulier chez les patients âgés et chez les personnes vivant avec un diabète de type 2 exposées à la polymédication. Les systèmes d'aide à la décision médicale (SADM) offrent une opportunité de détection en temps réel et d'optimisation des prescriptions, mais leur impact en pratique est limité par la pertinence variable des règles déployées, le risque d'*over-alerting* et la fatigue aux alertes. Cette thèse examine la contribution des SADM à la sécurisation des prescriptions chez des populations exposées au risque iatrogénique, et propose une démarche d'évaluation des règles cliniques avant et après implémentation.

Méthodes : D'abord, une revue systématique conduite selon PRISMA et avec évaluation de la qualité méthodologique (MMAT), a synthétisé les preuves disponibles sur les SADM pour la prescription des antidiabétiques (AD). Ensuite, dans le cadre du projet PriCaDa, l'applicabilité en soins primaires de 62 règles a été évaluée. Enfin, dans le cadre de DETECT-IP (essai multicentrique en stepped-wedge), l'analyse en conditions réelles du SADM hospitalier a décrit le fonctionnement des alertes et leur prise en compte par les pharmaciens.

Résultats principaux : La revue a inclus 20 études : les SADM spécifiques aux AD sont plus récents et principalement centrés sur metformine et insuline, avec peu de données sur les inhibiteurs de sodium/glucose cotransporteur 2 (SGLT-2) et les agonistes du glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Dans l'évaluation pré-implémentation, parmi 30 205 patients suivis en soins primaires, 1 477 (4,8%) ont eu au moins une prescription d'AD oral. Sur 62 règles évaluées, 8 ont été conservées en l'état et 42 nécessitaient une adaptation souvent liée aux limites des informations disponibles et au besoin de contextualisation clinique. Dans l'évaluation post-implémentation, 2 021 patients de 65 ans et plus ont été inclus ; sur quatre centres analysés, 4 269 alertes ont été émises. Parmi les séjours avec déclenchement en période d'intervention (n=578), au moins une règle a été lue dans 67,2% des cas. Parmi les 31 règles évaluées, 18 règles sont potentiellement pertinentes et 2 règles ont causé un *over-alerting* et nécessitent une adaptation.

Conclusion : Au total, ces travaux montrent qu'un SADM nécessite une adaptation contextuelle des règles, une mesure systématique de la performance en conditions réelles, et une conception avec les utilisateurs. Ils soutiennent l'intérêt des SADM en soins primaires et à l'hôpital, tout en soulignant la nécessité d'études complémentaires.

Mots-clés : SADM hospitalier, SADM soins primaires, iatrogénie, algorithme pharmaceutique, essai clinique, réutilisation des données

Abstract

Background: Adverse drug events remain common, particularly in elderly patients and in people living with type 2 diabetes exposed to polypharmacy. Clinical Decision Support Systems (CDSS) offer an opportunity for real-time detection and optimization of prescriptions, but their practical impact is limited by the variable relevance of deployed rules, the risk of over-alerting, and alert fatigue. This thesis examines the contribution of CDSS to securing prescriptions in populations exposed to iatrogenic risk and proposes an approach for evaluating clinical rules before and after implementation.

Methods: First, a systematic review conducted according to PRISMA guidelines with methodological quality assessment (MMAT) synthesized available evidence on CDSS for antidiabetic (AD) drug prescribing. Second, within the PriCaDa project, the applicability in primary care of 62 rules was evaluated. Finally, within DETECT-IP (a multicenter stepped-wedge trial), real-world analysis of the hospital-based CDSS described alert functioning and their pharmaceutical relevance.

Main Results: The review included 20 studies: AD-specific CDSS are more recent and mainly focused on metformin and insulin, with limited data on SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists. In the pre-implementation evaluation, among 30,205 patients followed in primary care, 1,477 (4.8%) had at least one oral AD prescription. Of 62 rules evaluated, 8 were retained as is and 42 required adaptations, often related to limitations in available information and the need for clinical contextualization. In the post-implementation evaluation, 2,021 patients aged 65 years and older were included; across four participating centers, 4,269 alerts were generated. Among hospital stays with alerts during the intervention period (n=578), at least one rule was read in 67.2% of cases. Of the 31 rules evaluated, 18 rules are potentially relevant and 2 rules caused over-alerting and require adaptation.

Conclusion: Overall, this work shows that a CDSS requires contextual adaptation of rules, systematic measurement of real-world performance, and user-centered design. It supports the value of CDSS in both primary care and hospital settings, while highlighting the need for further studies.

Keywords: Hospital CDSS, Primary care CDSS, Iatrogenesis, Pharmaceutical algorithm, Clinical trial, Data reuse

Valorisation scientifique

Publications issues de la thèse

[1] **Tlili NE**, Robert L, Gerard E, Lemaitre M, Vambergue A, Beuscart JB, Quindroit P. A systematic review of the value of clinical decision support systems in the prescription of antidiabetic drugs. *International Journal of Medical Informatics*. 2024 Nov;191:105581.

[2] Payen A, **Tlili NE**, Cousein E, Ferret L, Le Bozec A, Lenglet A, Marcilly R, Pilven P, Potier A, Rousselière C, Soula J, Robert L, Beuscart JB. Can the integration of new rules into a clinical decision support system reduce the incidence of acute kidney injury and hyperkalaemia among hospitalized older adults: a protocol for a stepped-wedge, cluster-randomized trial (DETECT-IP). *Trials*. 2024 Nov 18;25(1):779.

Communications orales

[3] Lien ville–hôpital : Traduction semi-structurée puis structurée des règles de prescriptions potentiellement inappropriées des antidiabétiques pour leur intégration dans un système d'aide à la décision médicale. *3ème Journées francophones des SADP*, décembre 2025.

Poster

[4] Revue systématique sur l'utilisation des systèmes d'aide à la décision clinique dans la prescription d'antidiabétiques. *Hopipharm – Synprefh*, mai 2024.

Prochaines contributions scientifiques

[i] Valorisation des résultats de l'évaluation pré-implémentation des règles, en premier auteur.

[ii] Valorisation des résultats de l'évaluation post-implémentation des règles, en premier auteur.

[iii] Contribution à l'article de publication de l'étude mixte qualitative et quantitative dans le cadre de l'essai DETECT-IP, en co-auteur.

[iv] Contribution à l'article de publication des principaux résultats de l'essai DETECT-IP, en co-auteur.

ChatGPT a été utilisé pour la formulation et la correction de ce manuscrit dans le respect de la Charte des bonnes pratiques d'utilisation des intelligences artificielles génératives dans les travaux pédagogiques de l'Université de Lille(1).

Table des matières

Liste des acronymes ---------- 15

Liste des figures ---------- 18

Listes des tableaux ---------- 19

Chapitre 1 ----------22

1.1 Iatrogénie médicamenteuse ---------- 22

1.2 Systèmes d'aide à la décision médicale ---------- 26

1.3 Préparation du terrain pour l'implémentation ---------- 32

1.4 Situations à risque traduites en règles ---------- 36

1.5 Question de recherche ---------- 42

Chapitre 2 ------ ----------45

2.1 Contexte et mise en situation ---------- 45

2.2 Méthodes ---------- 47

2.3 Résultats ---------- 49

2.4 Discussion ---------- 60

2.5 Synthèse ---------- 63

Chapitre 3 ----------65

3.1 Contexte et motivation de l'étude ---------- 65

3.2 Méthodes ---------- 68

3.3 Résultats ---------- 82

3.4 Discussion ---------- 89

3.5 Synthèse ---------- 94

Chapitre 4 ---------- 97

4.1 Contexte et motivation de l'étude ---------- 97

4.2 Cadre de l'étude ---------- 100

4.3 Déroulement de l'étude ---------- 102

4.4 Considération éthique et réglementaire ---------- 109

4.5 Résumé de l'essai DETECT-IP ---------- 110

Chapitre 5 ------- ---------- 112

5.1 Contribution à la phase I ---------- 113

5.2 Contribution à la phase II ---------- 121

5.3 Contribution à la phase II ---------- 124

5.4 Contribution à la phase III ---------- 125

5.5 Mise en perspective des contributions ---------- 133

5.6 Synthèse ---------- 135

Chapitre 6 ---------- 138

6.1 Contexte et motivation de l'étude ---------- 138

6.2 Méthodes ---------- 140

6.3 Résultats ---------- 161

6.4 Discussion ---------- 177

6.5 Limites ---------- 184

6.6 Perspectives ---------- 185

6.7 Synthèse ---------- 186

Chapitre 7 ---------- 189

7.1 Remise en contexte ---------- 189

7.2 Bilan du travail ---------- 189

7.3 Difficultés rencontrées ---------- 191

7.4 Perspectives ---------- 192

7.5 Conclusion ---------- 193

BIBLIOGRAPHIE ---------- 194

ANNEXES ---------- 217

Liste des acronymes

AD *Antidiabétique*
ANAP *Agence Nationale D'appui A La Performance Des Etablissements De Santé Et Médico-Sociaux*
ANSM *Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé*
AP-HP*Assistance Publique - Hôpitaux De Paris*
ARC *Attaché De Recherche Clinique*
ATC *Anatomique, Thérapeutique, Chimique*
AUS *Australie*

CAN *Canada*
CAT *Conduite A Tenir*
CDM *Common Data Model (Modèle De Données Commun)*
CENTRAL *Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CH *Centre Hospitalier*
CHU *Centre Hospitalier Universitaire*
CIM-10 *Classification Internationale Des Maladies, 10e Révision*
CLEO *Clinical, Economic, And Organizational*
CNHIM *National Hospitalier d'Information Sur Le Médicament*
CNIL *Commission Nationale De L'informatique Et Des Libertés*
CONSORT *Consolidated Standards of Reporting Trials*
CPP *Comité De Protection Des Personnes*
CRPV *Centre Régionale De Pharmacovigilance*

DFG *Débit De Filtration Glomérulaire*
DGOS *Direction Générale De l'Offre De Soins*
DOI *Digital Object Identifier (Identifiant Numérique D'objet)*
DPI *Dossier Patient Informatisé*
DPP-4 *Dipeptidyl Peptidase-4*
DT2 : Diabète de type 2

ECR *Essai Clinique Randomisé*
EDS *Entrepôt De Données De Santé*
EIM *Effets Indésirables Des Médicaments*
EMA *Agence Européenne Des Médicaments (European Medicine Agency)*
ETL *Extract-Transform-Load (Extraction, De Transformation Et De Chargement)*
FDA *Food and Drug Administration*
FRA *France*

GLP-1 *Glucagon-Like Peptide 1*
HAS *Haute Autorité De Santé*
HbA1c *Hémoglobine Glyquée*
HDS *Hébergeur De Données De Santé*
HK *Hyperkaliémie*
HUG *Les Hôpitaux Universitaires De Genève*

IA *Intelligence Artificielle*
ICD-10 *International Classification Of Diseases, 10th Revision*
IMC *Indice De Masse Corporelle*
IP *Intervention Pharmaceutique*
Ipsec *Internet Protocol Security (Connexion Sécurisée)*
IRA *Insuffisance Rénale Aigue*

KDIGO *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LAP *Logiciels D'aide A La Prescription*
LKA *Sri-Lanka*
LOINC *Logical Observation Identifiers Names And Codes*

MCO *Service De Médecine, Chirurgie Ou Obstétrique*
MDRD *Modification of Diet in Renal Disease*
MeSH *Medical Subject Headings*
MG *Médecin Généraliste*
MMAT *Mixed Methods Appraisal Tool*
MSP *Maisons De Santé Pluriprofessionnelles*

NLD *Pays-Bas*
NLP *Natural Language Processing*

OHDSI *Observational Health Data Sciences and Informatics*
OMEDIT *Observatoires Du Médicament, Des Dispositifs Médicaux Et De l'Innovation Thérapeutique*
OMOP-CDM *Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*
OMS *Organisation Mondiale De La Santé*
OS *Objectif Secondaire*

PIPAD *Prescriptions Potentiellement Inappropriées Des Antidiabétiques*
PMSI *Programme De Médicalisation Des Systèmes D'information*
PPI *Prescriptions Potentiellement Inappropriées*
PreciDIAB Centre National de Médecine de Précision du Diabète
PREPS *Programme De Recherche Sur La Performance Du Système Des Soins*
PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO *International Prospective Register of Systematic Reviews*
PSIP *Patient Safety Through Intelligent Procedures in Medication*
RCP *Résumé Des Caractéristiques Du Produit*
REMEDIES *Revue des prescriptions Médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les Seniors*
RGPD *Général Sur La Protection Des Données*
RP *Règles De Prévention*
RS *Règles De Surveillance*
RxNorm *Normalized Medical Prescription*

SADM *Systèmes D'aide A La Décision Médicale*
SADP *Systèmes D'aide A La Décision Pharmaceutique*
SAS *Statistical Analysis System*
SFD *Société Francophone Du Diabète*
SFPC *Société Française De Pharmacie Clinique*
SGLT-2 *Sodium/Glucose Cotransporteur 2*
SHA-256 *Secure Hash Algorithm*
SNOMED-CT *Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms*
SPIRIT *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*
START *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*
STOPP *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*
SUI *Suisse*

TWN *Taiwan*

UCUM *Unified Code for Units of Measure*
UMBD *Unité De Méthodologie, Biostatistiques Et Data-Management*
USA *Les Etats-Unis*

VPP *Valeur Prédictive Positive*

WP6 *Work Package 6*

Liste des figures

Figure 1.1 - Processus de fonctionnement d'un SADP (d'après ANAP, 2024 (46)) 27

Figure 2.1 - Diagramme PRISMA décrivant le processus d'identification et de sélection 50

Figure 3.1 - Synthèse décisionnelle des règles évaluées 88

Figure 4.1 - Présentation générale des grappes et passage de la période de contrôle à la période d'intervention (64) 100

Figure 4.2 - Calendrier SPIRIT de recrutement, d'interventions et d'évaluations (64).....101

Figure 4.3 - Présentation de l'ordre du passage de la période de contrôle à la période d'intervention par centre (74) 105

Figure 5.1 - Tableau de bord - Onglet « Patient » 131

Figure 5.2 - Tableau de bord - Onglet « Règles » 131

Figure 5.3 - Tableau de bord - Onglet « Centres » 132

Figure 6.1 - Relations entre les entités de la base de données 144

Figure 6.2 - Les niveaux d'agrégation.....153

Figure 6.3 - Principe d'agrégation à une alerte par séjour.....154

Figure 6.4 - Processus de priorisation hiérarchique des alertes pour l'agrégation par séjour 155

Figure 6.5 - Principe d'agrégation à une alerte par couple (règle, séjour) 156

Figure 6.6 - Processus de priorisation hiérarchique des alertes pour l'agrégation par couple (règle, séjour) 158

Figure 6.7 - Schéma de la granularité des données 159

Figure 6.8 - Diagramme synthétique - Devenir des séjours du déclenchement à la pertinence pharmaceutique (Tous centres confondus) 165

Figure 6.9 - Diagramme synthétique - Devenir des 31 règles évaluées du déclenchement à la pertinence pharmaceutique (Tous centres confondus).....170

Figure 6.10 - Nombre d'alertes générées et nombre de séjours correspondants, par centre en période intervention, selon l'ordre d'activation et la durée d'exposition (moy = moyenne des alertes par semaines, sem = semaine) 174

Liste des tableaux

Tableau 1.1 - Métriques techniques d'évaluation d'une règle de détection (d'après ANAP, 2024 (46)) 37

Tableau 2.1 - Cadre, pays et année des études incluses (études spécifiques aux médicaments antidiabétiques) 51

Tableau 2.2 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études spécifiques aux médicaments antidiabétiques) 54

Tableau 2.3 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études spécifiques aux médicaments antidiabétiques) 55

Tableau 2.4- Cadre, pays et année des études incluses (études non spécifiques aux médicaments antidiabétiques) 56

Tableau 2.5 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études non spécifiques) 58

Tableau 2.6 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études non spécifiques) 59

Tableau 3.1 - Formulation rédactionnelle standardisée - Traduction en langage semi-structuré..... 72

Tableau 3.2 - Terminologies standards utilisées – Traduction en langage structuré..... 73

Tableau 3.3 - Stratégie de recherche textuelle appliquée aux paramètres biologiques hors codage LOINC..... 76

Tableau 3.4 - Répartition des règles selon le mode d'analyse mis en place 78

Tableau 3.5 - Fenêtres temporelles appliquées 78

Tableau 3.6 - Distribution des patients et des prescriptions par classe thérapeutique - par MSP 83

Tableau 3.7 - Caractéristiques démographiques de la population étudiée – traitée par un antidiabétique oral 84

Tableau 4.1 - Les services participants à l'étude DETECT-IP par centre.....102

Tableau 4.2 - L'essai DETECT-IP : points clés 110

Tableau 5.1 - Exemple d'équation de recherche sur Pubmed (sous-règle « RS05 – Metformine ») 115

Tableau 5.2 - Modèle de structuration des CAT intégrées au SADP 117

Tableau 5.3 - Répartition des sous-règles selon le pourcentage d'articles analysés 119
Tableau 5.4 - Répartition du nombre de sous-règles selon la limitation temporelle appliquée 120
Tableau 5.5 - Processus d'inclusion des patients.....122
Tableau 6.1 - Indicateurs pour l'ensemble des règles (dispositif).....147
Tableau 6.2 - Cadre méthodologique de l'analyse par séjour 148
Tableau 6.3 - Indicateurs de performance des règles (Volet 1).....149
Tableau 6.4 - Indicateurs d'impact populationnel des règles (Volet 2).....150
Tableau 6.5 - Cadre méthodologique de l'analyse par règle 151
Tableau 6.6 - Seuils et classifications des règles 151
Tableau 6.7 - Caractéristiques de la population incluse par période – 4 centres utilisant PharmaClass®.....162
Tableau 6.8 - Performance individuelle des règles (tous centres confondus).....167
Tableau 6.9 - Poids des règles dans le déclenchement, la lecture et la pertinence 172
Tableau 6.10 - Volume d'alertes générées pour les règles RP01b et RP02b (version correcte et version mal codée) – par centre 175
Tableau 6.11 – Taux de lecture par alertes des règles RP01b et RP02b (version correcte et version mal codée) – par centre 175
Tableau 6.12 - Bilan de l'évaluation : décisions par catégorie de règles.....183

Chapitre 1

Introduction

Chapitre 1

1.1 Iatrogénie médicamenteuse

Un enjeu majeur pour les populations vulnérables

1.1.1 Risque médicamenteux

L'iatrogénie médicamenteuse est définie comme l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise de médicaments et constitue un enjeu majeur de santé publique. Ces événements peuvent être associés à des erreurs de prescription, de dispensation, d'administration ou à des effets pharmacologiques inattendus et sont associés à une augmentation significative de la morbidité, de la mortalité et des hospitalisations évitables (2). Leur impact économique, tant direct (allongement des séjours hospitaliers, consultations supplémentaires) qu'indirect (pertes de productivité), est considérable et pèse lourdement sur les systèmes de soins (3).

Certaines populations sont particulièrement vulnérables face à ce risque. Les patients âgés, du fait de la polypathologie et de la polymédication qui les caractérisent, constituent un groupe à risque majeur. L'altération des fonctions d'élimination (rénale et hépatique) et la fragilité physiologique accroissent leur susceptibilité aux effets indésirables (4). La prévalence de la polymédication chez les sujets âgés, souvent définie comme l'usage concomitant de cinq médicaments ou plus, expose à un risque accru d'interactions médicamenteuses et de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) (5). Ce phénomène est particulièrement marqué en milieu hospitalier, où les changements thérapeutiques fréquents et la multiplicité des intervenants peuvent majorer le risque iatrogène (6).

C'est dans ce contexte que plusieurs travaux ont contribué à caractériser le risque iatrogénique chez le sujet âgé, en soulignant l'importance d'une prescription médicamenteuse adaptée et de la détection précoce des situations à risque (7–12). Les recherches sur les PPI et leur impact en termes de morbi-mortalité ont posé les bases d'une réflexion plus large sur les moyens de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des populations vulnérables (8).

En soins primaires, l'enjeu principal réside dans l'optimisation des traitements au long cours et la détection des PPI chez les patients polymédiqués, dans le cadre de pathologies chroniques comme le diabète de type 2 (13–17).

En milieu hospitalier, outre les maladies chroniques, la priorité est davantage orientée vers la prévention des événements aigus iatrogènes, tels que l'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou l'hyperkaliémie (HK), souvent précipités par des changements thérapeutiques, des actes invasifs ou des épisodes intercurrents (18,19).

1.1.2 Population à risque : Diabète de type 2

Parmi les pathologies chroniques, le diabète de type 2 (DT2) illustre parfaitement la complexité croissante de la prise en charge médicamenteuse. Avec une prévalence dépassant 5 % de la population française et en constante augmentation, le DT2 représente une problématique centrale pour notre système de santé (20). Environ 90 % des patients diabétiques sont atteints de DT2 (21).

En pratique, la prise en charge du diabète est assurée majoritairement en soins primaires, les spécialistes intervenant surtout pour les situations complexes. En 2022, en France, on dénombre seulement 2 092 endocrinologues pour une population de patients diabétiques dépassant les 4 millions, soit 3,1 spécialistes pour 100 000 habitants (22). Dans ce contexte, le médecin généraliste (MG) prend en charge 90 % des patients atteints de DT2, assurant leur suivi jusqu'à l'établissement d'une insulinothérapie non intensifiée (22). Cette place centrale des soins primaires se traduit concrètement dans le recours aux soins : d'après les données de l'étude Entred 3 (2025), plus de 80 % des personnes vivant avec un diabète de type 2 consultent leur MG au moins trois fois par an (23). Cette inscription dans la durée du suivi en soins primaires, déjà soulignée par plusieurs travaux (22,23), confère à ce terrain une importance particulière pour le déploiement d'outils d'aide à la décision destinés à sécuriser et optimiser les prescriptions au long cours.

L'arsenal thérapeutique n'a cessé de s'enrichir ces dernières années, avec l'arrivée de nouvelles classes comme les inhibiteurs du SGLT-2 ou les analogues du GLP-1, offrant des perspectives innovantes mais complexifiant les stratégies de prescription (24). Cette multiplication des options thérapeutiques, augmentant le risque de PPI (16), nécessite une personnalisation de la prise en charge, en particulier chez les patients âgés (25). Les patients diabétiques présentent souvent plusieurs comorbidités et une forte prévalence de polymédication, ce qui accroît le risque d'interactions médicamenteuses et d'une mauvaise adhésion au traitement (26).

1.1.3 Evénements iatrogènes évitables : IRA et HK

Parmi les événements iatrogènes graves et évitables, l'IRA et l'HK occupent une place prépondérante chez le sujet âgé hospitalisé. Leur fréquence, leur impact clinique et leur lien fort avec une origine médicamenteuse en font des cibles privilégiées pour les actions de prévention.

L'IRA est une complication fréquente en milieu hospitalier. Une méta-analyse récente portant sur des patients âgés de plus de 65 ans opérés d'une fracture de la hanche a ainsi rapporté une incidence de l'IRA de 17,2 % (27). Cette complication est associée à une augmentation de la mortalité, de la durée de séjour et du risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (28). De nombreuses classes médicamenteuses sont impliquées dans la survenue d'IRA, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, certains antibiotiques et produits de contraste iodés (29–35).

L'HK, définie par une kaliémie supérieure à 5,0 mmol/L, est également un événement fréquent et potentiellement mortel en raison du risque de troubles du rythme cardiaque (36). Chez les patients âgés, l'altération de la fonction rénale, la prise de médicaments hyperkaliémiants (inhibiteurs du système rénine-angiotensine, diurétiques hyperkaliémiants, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et la présence de comorbidités (insuffisance cardiaque, diabète) en augmentent la prévalence (37,38).

Plusieurs travaux ont contribué à la caractérisation de ces événements iatrogènes, en soulignant leur nature multifactorielle et en quantifiant la part imputable aux médicaments. Il a ainsi été montré que 80,5 % des cas d'HK et 58,8 % des cas d'IRA chez les patients âgés hospitalisés sont induits par des médicaments (18,19). Ces travaux ont également permis d'identifier les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées et de proposer des stratégies de prévention adaptées à ce contexte. De plus, l'IRA et l'HK présentent l'avantage d'être détectables de manière fiable à partir de données biologiques standardisées (créatininémie, kaliémie), avec des définitions consensuelles (critère du document Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) pour l'IRA (39)), ce qui les rend particulièrement adaptées à une surveillance automatisée via les systèmes d'information hospitaliers.

A retenir

- L’iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur de santé publique, aux conséquences cliniques et économiques importantes, en particulier chez les patients âgés polymédiqués.
- Le risque se décline différemment selon les contextes : optimisation des traitements chroniques en soins primaires (diabète de type 2) et prévention ou surveillance des événements aigus à l'hôpital (IRA, HK).
- La fréquence et la gravité de ces événements justifient le développement d'outils d'aide à la décision pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

1.2 Systèmes d'aide à la décision médicale

Une solution prometteuse avec des limites

1.2.1 Définition générale

Face à la complexité croissante de la prise en charge médicamenteuse, à la multiplicité des recommandations scientifiques et aux limites cognitives humaines, les SADM apparaissent comme une réponse technologique pertinente. Définis comme des systèmes informatiques fournissant aux cliniciens, au personnel soignant, aux patients ou à d'autres personnes, des connaissances et des informations spécifiques à la personne, filtrées intelligemment au moment opportun, ils visent à améliorer la santé et les soins (40).

1.2.2 Systèmes d'aide à la décision pharmaceutique

1.2.2.1 Définition et structure

Dans le domaine de la pharmacie clinique, on parle plus spécifiquement de systèmes d'aide à la décision pharmaceutique (SADP). Leur déploiement s'inscrit dans un mouvement plus large de numérisation du circuit du médicament, qui progresse dans les établissements de santé (41–43). Ces outils sont conçus pour assister les pharmaciens dans l'analyse des prescriptions, la détection des problèmes liés à la thérapeutique et la sécurisation du circuit du médicament (44). Ils s'intègrent généralement au dossier patient informatisé (DPI) et exploitent en temps réel les données de prescription, les résultats biologiques et les informations administratives pour générer des alertes lorsqu'une situation à risque est détectée (45).

Le schéma ci-dessous (cf. Figure 1.1), issu des travaux de l' Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP), illustre le processus complet de fonctionnement d'un SADP, depuis l'idée d'une règle jusqu'à sa réévaluation (46). Il met en évidence le cycle continu d'amélioration qui caractérise ces systèmes : conception, paramétrage, génération d'alertes, analyse par le clinicien, et ajustements itératifs.

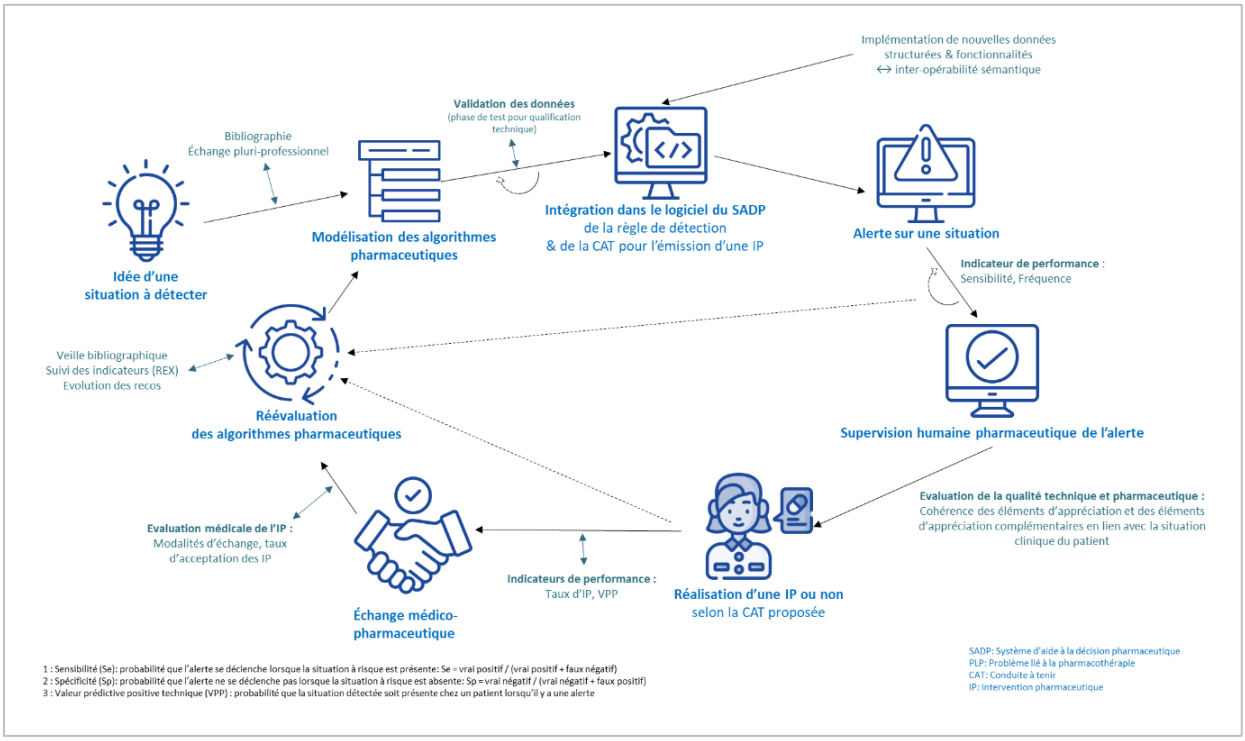


Figure 1.1 - Processus de fonctionnement d'un SADP (d'après ANAP, 2024 (46))

1.2.2.2 Typologies techniques

Parmi ces systèmes, une distinction fondamentale oppose les SADP basés sur les connaissances (*knowledge-based*) et ceux non basés sur les connaissances (non-*knowledge-based*) (40). Les premiers, qui nous intéressent plus particulièrement dans ce travail, reposent sur des règles structurées, généralement formalisées sous forme de déclarations "SI-ALORS", qui traduisent des connaissances cliniques établies issues de recommandations ou de consensus d'experts. Ces systèmes présentent l'avantage d'être transparents et explicables. En effet, la logique qui conduit à une alerte ou une recommandation peut être retracée et comprise par l'utilisateur. Les seconds, en plein essor avec le développement de l'intelligence artificielle (IA), exploitent des techniques d'apprentissage automatique pour identifier des motifs et générer des décisions à partir de données, sans nécessairement reposer sur des règles explicites prédéfinies (47–53).

1.2.2.3 Applications des SADP

Si la fonction première des SADP reste la détection en temps réel des situations à risque (interactions médicamenteuses, contre-indications, anomalies biologiques), leurs applications se sont considérablement diversifiées ces dernières années.

Une première catégorie d'applications concerne l'optimisation des prescriptions et l'aide à la décision thérapeutique. Plusieurs travaux ont ainsi évalué l'apport des SADP pour améliorer l'adhésion aux recommandations, ajuster les posologies en fonction de la fonction rénale, ou encore détecter les PPI chez les sujets âgés (45,54–59).

Une seconde catégorie regroupe les applications de stratification du risque et la priorisation de l'activité pharmaceutique. Des modèles prédictifs par apprentissage automatique ont été développés pour estimer la probabilité qu'une prescription nécessite une intervention pharmaceutique (IP), permettant ainsi de cibler l'analyse sur les situations les plus à risque (48,52). D'autres travaux explorent l'utilisation des SADP pour prédiction des risques iatrogènes à plus long terme. Le modèle OPERAM, par exemple, permet d'identifier les patients âgés à haut risque de réhospitalisation d'origine médicamenteuse dans l'année suivant une sortie d'hospitalisation, ouvrant la voie à des interventions ciblées de pharmacie clinique (12).

Parallèlement, des projets innovants commencent à investir le champ de la gestion des ruptures d'approvisionnement, en combinant données cliniques et logistiques pour anticiper les besoins en médicaments en situation de pénurie (60).

1.2.2.4 Panorama des solutions existantes

En France

Le marché français des SADP se caractérise par une diversité de solutions, allant d'outils spécialisés en pharmacie clinique à des bases de connaissances intégrées aux logiciels d'aide à la prescription.

Parmi les solutions dédiées à la priorisation de l'analyse pharmaceutique, PharmaClass® (éditeur Keenturtle) est déployé dans plusieurs centres hospitaliers universitaires (CHU), dont le CHU de Lille, et a fait l'objet de travaux d'évaluation publiés (54,61,62). PharmIA® (éditeur Quinten) est également utilisé dans des établissements français, dont le Centre Hospitalier (CH) de Valenciennes, et propose des fonctionnalités d'analyse des prescriptions et de détection des situations à risque (63). Ces deux derniers SADP ont servi de plateformes d'intégration pour les règles évaluées dans le cadre du projet DETECT-IP(64). VIDAL Sentinel® (éditeur VIDAL France) est largement utilisé en milieu hospitalier (65–67)

Ces SADP s'appuient sur des bases de connaissances médicamenteuses de référence. La base Thériaque, développée par le CHU de Montpellier, est largement utilisée comme source de données sur les interactions, contre-indications et posologies. Elle est intégrée dans plusieurs logiciels d'aide à la prescription (LAP) certifiés par la Haute Autorité de Santé (68–71).

Cette dynamique nationale est structurée par des initiatives institutionnelles et professionnelles. Les Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) jouent un rôle clé dans la diffusion des bonnes pratiques et le partage de retours d'expérience (72). L'ANAP a publié un guide méthodologique pour l'évaluation de ces outils (46). Enfin, les Journées Francophones des SADP, organisées régulièrement, réunissent utilisateurs et chercheurs, contribuant à l'émergence d'une communauté de pratique et à l'harmonisation des méthodes (73,74).

Dans l'espace francophone européen

Dans l'espace francophone européen, la situation est contrastée. En Belgique, les SADP sont souvent intégrés aux dossiers patients informatisés, notamment via la plateforme EPIC, déployée dans les hôpitaux universitaires (75). En Suisse, les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) développent également des outils innovants en pharmacie, comme PharmaCheck, PIM-Check et NeoCheck, des aides à la revue des traitements médicamenteux (76–78). Ces exemples illustrent la diversité des approches et le dynamisme de l'innovation dans l'espace francophone, qu'il s'agisse de l'adoption de grandes plateformes internationales ou du développement de solutions locales ciblées.

À l'échelle internationale

Le paysage international des SADP se caractérise par une grande diversité de solutions et de niveaux de maturité. Une revue systématique récente portant sur les systèmes d'aide visant à améliorer la prescription médicamenteuse a analysé 42 études publiées entre 2017 et 2022 (79). Celle-ci confirme la prédominance des systèmes basés sur des règles (*knowledge-based*), intégrés aux dossiers patients informatisés, et souligne le rôle clé du pharmacien dans la réussite des interventions (79). La répartition géographique des études incluses montre une forte concentration de la recherche aux États-Unis (45,2%), suivis du Canada (9,5%), de l'Australie (7,1%), des Pays-Bas (7,1%) et du Royaume-Uni (7,1%), avec des contributions plus ponctuelles dans d'autres pays européens et asiatiques (79). Cette prédominance nord-américaine s'explique en partie par le déploiement à grande échelle de plateformes intégrées comme **EPIC** et **Cerner**, qui équipent une large part des hôpitaux américains et canadiens (80). Ces systèmes intègrent nativement des fonctionnalités d'aide à la décision, et la littérature scientifique a largement documenté leurs forces (détection des erreurs, respect des recommandations) mais aussi leurs faiblesses, notamment les phénomènes de fatigue liée aux alertes et de contournement massif des alertes (81).

Ce panorama, bien que non exhaustif, confirme que le développement et l'évaluation des SADP sont un enjeu mondial. Il souligne également l'importance d'une collaboration internationale pour partager les retours d'expérience, harmoniser les méthodes d'évaluation et accélérer l'adoption de ces outils au bénéfice de la sécurité des soins.

1.2.2.5 Rôle du pharmacien clinicien

Pour garantir leur efficacité dans la détection automatisée des situations à risque, les SADP doivent s'inscrire en complémentarité du jugement clinique humain, en soutenant la décision sans s'y substituer. Dans cette chaîne de décision, le pharmacien clinicien occupe une position stratégique. Sa formation, qui combine connaissances pharmacologiques et expertise clinique, lui permet de contextualiser les alertes générées par le système, d'en évaluer la pertinence au regard de la situation globale du patient, et de formuler une IP adaptée lorsque cela est nécessaire (57).

Plusieurs travaux ont souligné l'importance de ce filtre humain dans l'utilisation des SADP. D'une part, l'implication du pharmacien permet de réduire le risque d'*over-alerting* en limitant les alertes non pertinentes transmises aux prescripteurs (45).

D'autre part, elle améliore le taux d'acceptation des interventions par les médecins, ceux-ci étant plus réceptifs à des propositions contextualisées et argumentées qu'à des alertes automatisées non filtrées (82). Dans l'étude de Robert et al. menée au CHU de Lille, l'intégration d'un SADP dans le workflow des pharmaciens cliniciens a permis d'optimiser la détection des PPIAD, avec un taux d'acceptation des interventions de 38 % (61).

Cette complémentarité entre l'outil et l'humain est au cœur de la conception des SADP modernes. Le système agit comme un filet de sécurité technique, attirant l'attention sur des situations qui pourraient échapper à une analyse humaine non assistée, mais la validation et la contextualisation finale reviennent au pharmacien. C'est le principe de l'intelligence procédurale au service du jugement clinique, qui vise à renforcer la sécurité des soins sans se substituer à l'expertise professionnelle (82).

A retenir

- Les SADM sont des outils informatiques qui fournissent des connaissances contextualisées aux cliniciens pour améliorer la qualité et la sécurité des soins.
- Dans le domaine pharmaceutique, les SADP assistent les pharmaciens dans l'analyse des prescriptions et la détection des situations à risque, avec une diversité de solutions déployées en France et à l'international.
- Leur efficacité repose sur une complémentarité avec le jugement clinique du pharmacien, qui contextualise les alertes et formule des interventions adaptées.

1.3 Préparation du terrain pour l'implémentation

Les défis d'une infrastructure de qualité

Le déploiement d'un SADM performant ne se résume pas à choisir une solution technique ou à paramétrer des règles. Il suppose, en amont, de disposer d'une base de données fiable, structuré et interopérable, capable d'alimenter le système en informations pertinentes et de permettre une évaluation rigoureuse de son impact. Cette infrastructure, trop souvent considérée comme un prérequis acquis, constitue en réalité un défi majeur, dont la complexité est fréquemment sous-estimée.

1.3.1 Entrepôts de données de santé

Un entrepôt de données de santé (EDS) centralise et organise les données issues des différents systèmes d'information (dossier patient informatisé, laboratoire, pharmacie, administration) pour les rendre exploitables à des fins de recherche, de pilotage ou d'amélioration des pratiques (83,84). Dans le contexte des SADM, l'EDS joue un double rôle : il fournit les données en temps réel nécessaires au déclenchement des alertes, et il constitue le réservoir dans lequel viendront puiser les analyses rétrospectives pour évaluer la performance des règles (85).

Le développement des EDS connaît une dynamique soutenue en France. Une cartographie récente de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) recense ainsi une centaine d'entrepôts opérationnels ou en cours de développement, portés par des acteurs publics et privés (86). Cette infrastructure, initialement déployée en milieu hospitalier, commence à investir le champ des soins primaires, où les données, plus hétérogènes et moins structurées, offrent un potentiel encore largement inexploité (83,87–89).

1.3.2 Standardisation des données

La seule existence d'un EDS ne suffit pas. Pour qu'un SADM puisse interroger efficacement les données, et pour que les résultats soient comparables entre établissements, une étape de standardisation est indispensable. Celle-ci passe par l'adoption de modèles de données communs (CDM) et de terminologies standardisées.

Le modèle Observational Medical Outcomes Partnership Common - Data Model (OMOP-CDM), développé par la communauté « Observational Health Data Sciences and Informatics » (OHDSI), est aujourd'hui l'un des plus aboutis (90).

Il permet d'harmoniser des données hétérogènes en les transformant selon une structure unique et en alignant les concepts sur des vocabulaires standards (La terminologie *« Systematized Nomenclature of Medecine - Clinical Terms »* (SNOMED-CT) pour les diagnostics, la terminologie *« Logical Observation Identifiers Names & Codes »* (LOINC) pour la biologie, le terminologie *« Normalized Medical Prescription »* (RxNorm) ou la terminologie Anatomique, Thérapeutique, Chimique (ATC) pour les médicaments) (87). Cette standardisation facilite non seulement l'interopérabilité entre systèmes, mais aussi la mutualisation des analyses et la reproductibilité des études (90,91).

1.3.3 Réutilisation des données

Les EDS constituent une ressource majeure pour la recherche observationnelle. En centralisant et en structurant les données issues de la pratique clinique courante, ils permettent de mener des études rétrospectives à grande échelle, sur des populations représentatives et avec un recul temporel souvent important (83,84). Cette capacité à réutiliser les données, initialement collectées pour les soins, ouvre la voie à des travaux exploratoires visant à décrire des pratiques, à mesurer des indicateurs de qualité ou à identifier des facteurs de risque (92,93). Dans le domaine du médicament, cette approche est particulièrement précieuse pour analyser les prescriptions en conditions réelles d'usage et générer des hypothèses qui pourront ensuite être testées dans des études prospectives (88). Le développement des EDS, tant en milieu hospitalier qu'en soins primaires, participe ainsi à l'émergence d'une recherche plus agile, fondée sur des données de vie réelle et capable d'éclairer rapidement les pratiques cliniques et les politiques de santé (92).

1.3.4 Spécificités des données hospitalières et de soins primaires

Il est essentiel de souligner les différences de contexte et de structure entre les données hospitalières et celles de soins primaires, car ces spécificités influencent directement la conception, le déploiement et l'évaluation des outils d'aide à la décision.

En milieu hospitalier, les données sont généralement plus structurées. Le codage systématique des diagnostics de sortie selon classification internationale des maladies, 10e révision (CIM-10) et la traçabilité exhaustive des prescriptions via les LAP offrent une base informationnelle relativement homogène. De plus, le séjour hospitalier constitue une unité d'observation bornée dans le temps, ce qui facilite l'analyse longitudinale des événements et le suivi des prises en charge.

En soins primaires, la situation est différente. Définis par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) comme le premier contact, accessible, coordonné et continu des patients avec le système de soins (94), les soins primaires se caractérisent par une plus grande hétérogénéité des données.

Celle-ci tient à plusieurs facteurs : une multiplicité de logiciels médicaux aux structures variables, une part importante d'informations saisies en texte libre (notes cliniques, comptes-rendus), et un suivi des patients s'inscrivant dans la longue durée, mais de manière moins formalisée qu'à l'hôpital (88).

Ces disparités structurelles entre données hospitalières et de soins primaires conditionnent fortement la détection des situations à risque via des systèmes d'aide. Elles imposent une réflexion approfondie sur la manière de traduire une recommandation clinique en un algorithme détectable et pertinent dans son contexte d'usage.

A retenir

- Un SADM performant suppose en amont une infrastructure de données fiable, structurée et interopérable.
- Les EDS et la standardisation (modèle OMOP-CDM, terminologies communes) sont des prérequis indispensables au déploiement et à l'évaluation des systèmes.
- Les données hospitalières et de soins primaires présentent des spécificités structurelles qui conditionnent la conception et l'adaptation des règles de détection.

1.4 Situations à risque traduites en règles

Le cœur du système d'aide à la décision

1.4.1 Définition et cycle de vie d'une règle

Avant d'être une alerte dans un système informatique, une situation à risque est d'abord une réalité clinique : un patient âgé sous metformine dont la fonction rénale se dégrade, une association médicamenteuse contre-indiquée, un dosage inadapté au poids ou à l'âge. Identifier ces situations relève du jugement du clinicien, mais les repérer systématiquement parmi des centaines de prescriptions quotidiennes dépasse les capacités humaines.

C'est là qu'intervient la règle de détection. Elle est la traduction, dans le langage d'un SADM, d'une situation clinique à risque préalablement identifiée et formalisée. Une règle transforme une intention clinique en une condition logique exécutable par une machine, capable de scanner en continu les données des patients pour signaler les situations correspondantes.

La règle est donc l'interface entre la connaissance médicale et l'outil informatique. C'est elle qui détermine quelles situations seront détectées, à quelle fréquence, et avec quelle pertinence potentielle. D'où l'importance de s'y intéresser de près.

Le cycle de vie d'une règle suit un processus continu, allant de son élaboration théorique à sa réévaluation après implémentation (cf. Figure 1.1).

1.4.2 Composantes d'une règle

Une règle de détection ne se réduit pas à sa seule condition logique. Dans les SADM modernes, elle s'accompagne généralement de plusieurs éléments complémentaires (46):

- Les **éléments d'appréciation** : critères automatisables qui conditionnent le déclenchement de l'alerte (ex. : présence d'un médicament, valeur biologique dépassant un seuil, âge du patient).
- Les **éléments d'appréciation complémentaires** : informations qui ne peuvent pas être automatisées (données non structurées, contexte clinique) et qui doivent être vérifiées manuellement par le pharmacien pour confirmer la pertinence de l'alerte.
- La **conduite à tenir (CAT)** : démarche standardisée proposée au pharmacien pour analyser la situation et formuler une IP adaptée.

- La **criticité** : niveau de risque associé à la situation détectée, qui peut influencer la priorité de traitement de l'alerte.

Cette structuration vise à guider l'utilisateur dans son analyse et à harmoniser les pratiques entre professionnels (46).

1.4.3 Qualité des règles

1.4.3.1 Volet 1 – L'évaluation technique de la règle

Avant de s'interroger sur l'utilité clinique d'une règle, une question préalable se pose : **le système détecte-t-il correctement ce pour quoi il est paramétré ?** Cette interrogation, purement technique, est tout à fait valable et nécessaire. Elle vise à vérifier que la traduction d'une situation clinique en algorithme est fidèle, que les données nécessaires sont accessibles et que le déclenchement est conforme aux intentions du concepteur.

Le groupe de travail de l'ANAP a formalisé un ensemble de métriques techniques, désormais consensuelles dans la communauté francophone des SADP (46) (cf. Tableau 1.1):

Tableau 1.1 - Métriques techniques d'évaluation d'une règle de détection (d'après ANAP, 2024 (46))

Métrique	Définition	Question posée
Vrai positif (VP) technique	Alerte dont tous les éléments déclencheurs sont conformes aux données réelles du patient	L'alerte se déclenche-t-elle à bon escient ?
Faux positif (FP) technique (ou KO technique)	Alerte dont les données réelles sont discordantes avec les critères de la règle	L'alerte se déclenche-t-elle à tort ?
Faux négatif (FN) technique	Situation non détectée alors que les critères étaient réunis	Le système rate-t-il des situations ?
Valeur prédictive positive technique (VPP)	VP / (VP + FP)	Quelle est la part d'alertes justifiées techniquement ?
Sensibilité	VP / (VP + FN)	Capacité à détecter les situations quand elles sont présentes
Spécificité	VN / (VN + FP)	Capacité à rester silencieux quand la situation est absente

Ces indicateurs renseignent sur des dimensions différentes mais complémentaires.

- Une faible sensibilité interroge le codage de la règle ou la capacité du système à intégrer les informations nécessaires (interopérabilité, données manquantes).
- Une faible spécificité renvoie au "bruit" généré par la règle, souvent lié à des critères trop larges qui englobent de nombreuses situations non ciblées.
- Une VPP (Valeur prédictive positive) faible signale qu'une part importante des alertes déclenchées ne correspondent pas techniquement à la situation attendue : c'est l'une des causes mécaniques de l'over-alerting (46).

Ces métriques, bien maîtrisées, permettent d'identifier et de corriger les défauts de paramétrage, les erreurs de codage ou les limites d'interfaçage. Elles sont donc indispensables à la phase de mise au point technique d'une règle.

1.4.3.2 Volet 2 – L'évaluation de la pertinence clinique

Une fois la performance technique établie, une autre question se pose : **cette règle est-elle utile en pratique clinique ?** Une alerte techniquement valide peut en effet déboucher sur des situations très diverses, que le glossaire de l'ANAP distingue clairement (46) :

- **Alerte menant à une IP :** Alerte vraie positive qui aboutit à une IP (acceptée ou non)
- **Alerte pertinente sans IP :** Alerte vraie positive qui, après analyse, ne donne pas lieu à une IP (situation déjà résolue, information complémentaire nécessaire, suivi à mettre en place)

Ces catégories montrent que la pertinence d'une alerte ne se réduit pas à sa seule validité technique. Une alerte peut être techniquement justifiée mais cliniquement non pertinente car la situation est déjà connue et gérée.

C'est ici qu'apparaissent les limites d'une évaluation exclusivement centrée sur l'alerte.

Première limite : elle occulte la dynamique cognitive et temporelle de la prise en charge.

Au cours d'un même séjour hospitalier, un patient peut générer plusieurs alertes pour une même règle. Le pharmacien, au fil des jours, prend connaissance du dossier, intègre les informations, construit une vision globale. Une fois le contexte maîtrisé, il peut légitimement ignorer les alertes ultérieures redondantes, non par "*alert fatigue*", mais parce qu'il a déjà intégré l'information et agit en conséquence.

Il peut aussi ouvrir une alerte et, fort de sa connaissance du dossier, la juger pertinente sans qu'une intervention formelle soit nécessaire. Rapporter l'évaluation à l'échelle de l'alerte suppose implicitement que chaque alerte est un événement indépendant, et que le clinicien traite chaque signal comme s'il vient de découvrir la situation. Le raisonnement clinique est pourtant un processus cumulatif, intelligent et adaptatif, difficile à appréhender à la seule échelle de l'alerte.

Cette limite vaut également pour l'évaluation de l'acceptation des interventions par le médecin. Un prescripteur, informé par une première alerte, peut modifier sa prescription ; une alerte ultérieure sur le même thème n'a alors plus de raison d'être suivie d'effet, et peut même être légitimement ignorée. À l'inverse, une alerte peut aboutir à une décision de ne pas intervenir, sans pour autant empêcher le système de la regénérer ultérieurement si les conditions déclenchantes persistent.

Deuxième limite : une VPP faible ne suffit pas à qualifier l'over-alerting.

Une VPP faible signale un excès d'alertes techniquement non justifiées, mais ne dit rien sur les conséquences de cet excès. Or, pour qu'une règle soit réellement source d'*over-alerting* problématique, encore faut-il que ce volume excessif affecte le comportement des cliniciens, par exemple, en faisant chuter le taux de lecture des alertes. On peut avoir une VPP faible sans conséquence si le volume reste maîtrisé et que les cliniciens continuent de lire et traiter les alertes. À l'inverse, une règle peut avoir une VPP élevée mais générer un volume tel que les cliniciens, submergés, finissent par ignorer une partie des alertes, y compris celles qui sont pertinentes.

En effet, *l'over-alerting* peut trouver son origine dans plusieurs facteurs, techniques ou contextuels. Sur le plan technique, il peut résulter d'un paramétrage inadapté des règles (seuils trop larges, manque de spécificité), d'erreurs de codage, ou d'un choix délibéré de favoriser la sensibilité au détriment de la spécificité pour éviter les faux négatifs (95). L'absence de certains éléments déclencheurs critiques non informatisés, des défauts d'interopérabilité ou des données manquantes contribuent également à générer des alertes non fiables (96). À cela s'ajoute l'absence de gestion des redondances, une même alerte pouvant se déclencher plusieurs fois au cours d'un même séjour sans apport d'information nouvelle (46). Enfin, la perception même du volume d'alertes par les cliniciens, influencée par l'organisation du travail, l'intégration du SADP ou la confiance dans l'outil, joue un rôle clé dans le vécu de *l'over-alerting* (97).

Ces limites justifient le recours à une échelle d'analyse complémentaire, centrée non plus sur l'alerte, mais sur la règle et le séjour. Celle-ci mobilise des indicateurs qui rendent compte de l'impact réel de la règle sur l'organisation des soins et de son utilité perçue par les cliniciens.

Complémentaires des métriques techniques, ces indicateurs permettent de caractériser le comportement des règles en conditions réelles d'usage et d'identifier celles qui, au-delà de leur performance technique, contribuent effectivement à la sécurité des soins.

1.4.4 Temporalités de l'évaluation

L'évaluation des règles de détection répond à une double exigence, qui se décline selon deux temporalités (46).

En amont du déploiement, une phase d'évaluation pré-implémentation sur données rétrospectives permet de vérifier la détectabilité des situations ciblées : les critères nécessaires sont-ils présents dans les bases ? La règle identifie-t-elle un nombre de patients cohérent avec la clinique ? Cette étape, trop souvent négligée ou réduite à une simple validation technique du codage, est pourtant cruciale pour éviter d'investir dans des règles inapplicables ou au contraire trop génératrices d'alertes (95). Elle permet d'ajuster les paramétrages, d'enrichir les définitions, et de s'assurer que la règle repose sur des données fiables et accessibles.

Une fois la règle déployée, l'évaluation post-implémentation analyse son comportement en conditions réelles d'usage. Cette analyse en situation réelle permet d'identifier les règles réellement utiles, celles qui génèrent une charge de travail excessive sans bénéfice clinique, et d'alimenter le cycle d'amélioration continue préconisé par l'ANAP (46).

Cette double approche, qui structure l'ensemble de ce travail, est indispensable pour garantir que les règles déployées répondent effectivement aux objectifs de sécurité des soins sans générer de charge de travail excessive pour les cliniciens.

A retenir

- Une règle de détection est la traduction informatique d'une situation clinique à risque. Elle constitue l'interface entre la connaissance médicale et l'outil.
- L'évaluation technique (VPP, sensibilité, spécificité) est nécessaire pour vérifier la justesse du paramétrage, mais ne suffit pas à juger de l'utilité clinique d'une règle.
- L'over-alerting a des causes multiples (paramétrage, codage, interopérabilité, redondances, facteurs humains) et ses conséquences sur l'activité des cliniciens doivent être évaluées selon le contexte.
- L'évaluation des règles s'envisage selon deux temporalités complémentaires : pré-implémentation (vérification de la détectabilité) et post-implémentation (analyse du comportement en conditions réelles).

1.5 Question de recherche

L'introduction a montré que les systèmes d'aide à la décision constituent une réponse prometteuse pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse, mais que leur efficacité réelle est limitée par des phénomènes d'*over-alerting*, une pertinence variable des alertes, et un manque de méthodes standardisées pour évaluer les règles qui les composent. La littérature évalue le plus souvent ces systèmes à l'échelle de l'alerte, en mobilisant des métriques qui, bien que nécessaires, ne rendent pas compte de l'utilité clinique des règles en conditions réelles d'usage, ni de leur impact sur l'organisation des soins. Par ailleurs, l'évaluation d'une règle ne doit pas se limiter à la phase post-implémentation dans le système, mais doit être précédée d'une phase exploratoire sur données rétrospectives afin d'évaluer la faisabilité de son intégration dans un SADM en conditions réelles de travail.

C'est dans ce contexte que s'inscrit cette thèse, qui s'appuie sur deux terrains complémentaires : d'une part, les données de soins primaires, dans le cadre du projet **PriCaDa,** pour évaluer en amont la détectabilité d'un ensemble de règles cliniques et prévoir des actions correctives avant de les intégrer dans un SADM; d'autre part, les données de l'essai multicentrique **DETECT-IP**, mené en milieu hospitalier, pour analyser le comportement d'un autre ensemble de règles après leur implémentation dans un SADP. Ces deux terrains offrent un cadre unique pour développer et tester une méthodologie d'évaluation des règles, à la fois avant et après leur déploiement.

1.5.1 Questions

La question principale de cette thèse est :

Comment évaluer de manière structurée, reproductible et standardisée la pertinence pharmaceutique des règles d'un système d'aide à la décision médicale (SADM), avant et après leur implémentation, en soins premiers et en milieu hospitalier ?

Les questions secondaires de cette thèse sont :

1. Quels sont les apports et les limites des SADM dédiés à la prescription des AD retrouvés dans la littérature, et dans quelle mesure ces systèmes ont-ils été évalués en soins primaires et en milieu hospitalier ?

2. Quelles sont les spécificités des données en soins primaires qui influencent la détectabilité des situations à risque et, par conséquent, la conception des règles ?

3. Quels indicateurs permettent de rendre compte de l'utilité clinique des règles et de l'activité de pharmacie clinique induite en milieu hospitalier, au-delà de leur performance technique ?

4. Comment une évaluation structurée des règles permet-elle d'identifier, parmi les ensembles de règles étudiés, celles qui sont réellement utiles, celles qui nécessitent des ajustements, et celles qui peuvent être abandonnées (soins primaires et milieu hospitalier) ?

1.5.2 Objectifs

Objectif général :

Développer et mettre en œuvre une méthodologie structurée, reproductible et standardisée pour évaluer la pertinence des règles d'un système d'aide à la décision médicale (SADM), avant et après leur implémentation, en soins primaires et en milieu hospitalier.

Cette thèse répond aux quatre objectifs suivants :

Objectif 1 : Réaliser une revue systématique de la littérature pour identifier les apports et les limites des SADM dédiés à la prescription des AD, en analysant leur niveau d'évaluation tant en soins primaires qu'en milieu hospitalier**.**

Objectif 2 : Caractériser les spécificités des données de soins primaires qui conditionnent la détectabilité des situations à risque, et en déduire des recommandations pour la conception des règles adaptées à ce contexte.

Objectif 3 : Proposer et tester des indicateurs complémentaires aux métriques techniques classiques pour rendre compte de l'utilité clinique des règles et de l'activité de pharmacie clinique induite en milieu hospitalier, au-delà de leur performance technique**.**

Objectif 4 : Montrer l'apport d'une évaluation structurée des règles en identifiant les règles réellement utiles, celles à ajuster, et celles à abandonner, parmi les deux ensembles de règles évaluées (soins primaires et milieu hospitalier).

Chapitre 2

Revue systématique

Chapitre 2

2.1 Contexte et mise en situation

Ce premier chapitre présente une revue systématique consacrée aux SADM appliqués à la prescription des AD (98). Le choix des AD comme objet d'étude répond à plusieurs motivations :

En premier temps, la complexité de la prise en charge du DT2 et la fréquence des situations à risque iatrogène justifient le recours à des approches innovantes comme les SADM (cf. section 1.1.2).

Ensuite, les AD sont particulièrement intéressants car ils sont prescrits dans deux milieux de soins différents : le milieu hospitalier et les soins primaires. En effet, en soins primaires, les MG assurent à eux seuls 90 % des prescriptions d'AD chez les patients atteints de diabète de type 2 (22) et en milieu hospitalier de nombreux spécialistes, bien que prescripteurs, ne sont pas nécessairement spécialistes de cette classe médicamenteuse. Dans une volonté d'évaluer un ensemble de règles destinées à être intégrées dans un SADM pour détecter des PPI, les antidiabétiques (AD) constituent une classe thérapeutique particulièrement adaptée. En effet, ils sont massivement prescrits à la fois en soins primaires et en milieu hospitalier, ce qui permettra d'une part de les évaluer en soins primaires dans le cadre de cette thèse, et d'autre part de valider nos résultats en contexte hospitalier dans une perspective ultérieure à ce projet de thèse (cf. section 3.4).

Par ailleurs, ce travail a pu s'inscrire de manière opportune dans le cadre du projet financé PreciDIAB (Centre National de Médecine de Précision du Diabète), porté par le Pr Philippe Froguel (99). Il s'intègre plus spécifiquement dans le Work Package 6 (WP6) de ce projet, dirigé par le Pr Jean-Baptiste Beuscart et coordonné par Mr. Paul Quindroit, dont l'objectif est d'améliorer significativement la gestion des médicaments dans le diabète en prévenant les événements indésirables liés aux médicaments grâce à l'utilisation d'outils numériques et de données générées dans le cadre des soins de routine

Enfin, des revues systématiques de la littérature sur les SADM ciblant des classes de médicaments spécifiques (telles que les agents antimicrobiens (100) et les agents chimiothérapeutiques (101)) ont été publiées. Cependant, à notre connaissance, la littérature sur les SADM ciblant les médicaments AD prescrits n'a pas encore fait l'objet d'une revue.

Ainsi, l'objectif principal de la présente étude était de passer en revue de manière systématique la littérature sur les SADM pour la gestion des AD. L'objectif secondaire (OS) était d'évaluer les méthodes actuellement utilisées pour évaluer le niveau de performance de ces SADM.

2.2 Méthodes

2.2.1 Stratégie de recherche

La revue systématique a été rapportée conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (102,103). Le protocole de l'étude a été enregistré dans le registre prospectif international des revues systématiques PROSPERO (référence : CDR42022360676). Nous avons effectué une recherche systématique des publications dans les bases de données Medline (*via* le portail PubMed), Embase, Web of Science et le Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). La recherche a été limitée aux publications en anglais ou en français entre le 1er janvier 2010 et le 30 octobre 2023.

Les termes MeSH (Medical Subject Headings) et les mots clés utilisés dans la recherche dans la base de données étaient associés à l'aide à la décision, aux agents hypoglycémiants et à la prescription électronique. La requête de recherche comprenait 25 termes MeSH et mots clés pour « aide à la décision », 144 termes MeSH et mots clés pour « agents hypoglycémiants » et 23 termes MeSH et mots clés pour « prescription électronique » (Annexe 1).

2.2.2 Sélection des études et extraction des données

Les résultats de recherche comprenant les titres, les auteurs, les revues, l'identifiant numérique d'objet (DOI) des articles et les résumés ont été importés depuis Zotero dans l'application web Rayyan (104) afin d'éliminer les doublons et de procéder à la sélection. Dans un premier temps, deux évaluateurs (N.E.T. et P.Q.) ont examiné les titres de manière indépendante. Dix pour cent des titres (sélectionnés au hasard) ont été vérifiés par un troisième évaluateur (L.R.). Ensuite, les résumés ont été examinés par deux évaluateurs (N.E.T. et P.Q.). Enfin, les rapports complets récupérés ont été évalués afin de déterminer leur admissibilité. Enfin, les données ont été extraites des rapports complets éligibles de manière indépendante par les deux mêmes évaluateurs (N.E.T. et P.Q.), à l'aide d'un tableur Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, États-Unis). Tout désaccord entre N.E.T. et P.Q. a été résolu par discussion jusqu'à ce qu'un consensus ait été atteint. Nous avons exclu les études qui (i) ne portaient pas sur des patients diabétiques, (ii) ne concernaient pas la prescription d'AD, (iii) n'évaluaient pas un SADM ou (iv) ne rapportaient aucun résultat quantifié. Nous avons également exclu les articles de revue de littérature, les résumés de conférences, les communications orales, les études qualitatives, les protocoles d'essais cliniques et les publications dont le texte intégral n'était pas disponible.

Après avoir atteint un consensus entre les auteurs, les études incluses ont été classées en deux groupes en fonction de la ou des classes de médicaments ciblées par le SADM : la prescription exclusive d'AD ou la prescription d'AD et d'autres médicaments.

Les données suivantes ont été extraites : les caractéristiques de l'étude (premier auteur, année de publication, pays, configuration du système, population cible, conception de l'étude et comparateur), les caractéristiques du SADM (type d'aide à la décision, plate-forme du système, attributs du système, source des règles, professionnels de santé ciblés et AD ciblé) et les résultats de l'étude.

Ensuite, les résultats de l'étude ont été classés dans les catégories suivantes : « Optimisation de la prescription des AD », « Résultats glycémiques », « Acceptation des interventions par les utilisateurs finaux », « Erreurs de médication », « Optimisation du nombre d'alertes », « Adhésion à la médecine factuelle », « Utilisation des ressources de santé » et « Éducation des patients ». Notre analyse s'est appuyée sur les résultats de l'analyse statistique réalisée par les auteurs.

2.2.3 Risque de biais des études incluses (évaluation de la qualité)

La qualité des études incluses a été évaluée à l'aide de la version 2018 de l'outil d'évaluation des méthodes mixtes (MMAT) (105). Le MMAT a été conçu pour évaluer de manière critique la qualité des revues systématiques d'études mixtes et a été utilisé pour évaluer plusieurs revues de ce type (106,107). Deux auteurs (P.Q. et N.E.T.) ont évalué indépendamment les études incluses. Tout désaccord a été résolu après discussion. Tous les détails concernant les évaluations de la qualité et du risque de biais sont fournis dans l'annexe 2.

2.3 Résultats

La Checklist PRISMA de 2020, qui décrit les éléments recommandés pour la rédaction de revues systématiques et de méta-analyses, se trouve dans l'annexe 3.

2.3.1 Sélection des études

Notre recherche initiale dans la base de données a permis d'identifier un total de 910 publications (Figure 2.1). Après déduplication, 752 publications ont été examinées en fonction de leur titre. Après cette sélection, 282 études ont été examinées en fonction de leur résumé. Sur les 73 publications sélectionnées pour une évaluation approfondie du texte intégral, seules 20 répondaient à nos critères d'inclusion. Il y avait 9 études (45 %) spécifiques aux AD (61,108–115) et 11 études (55 %) non spécifiques (116–126).

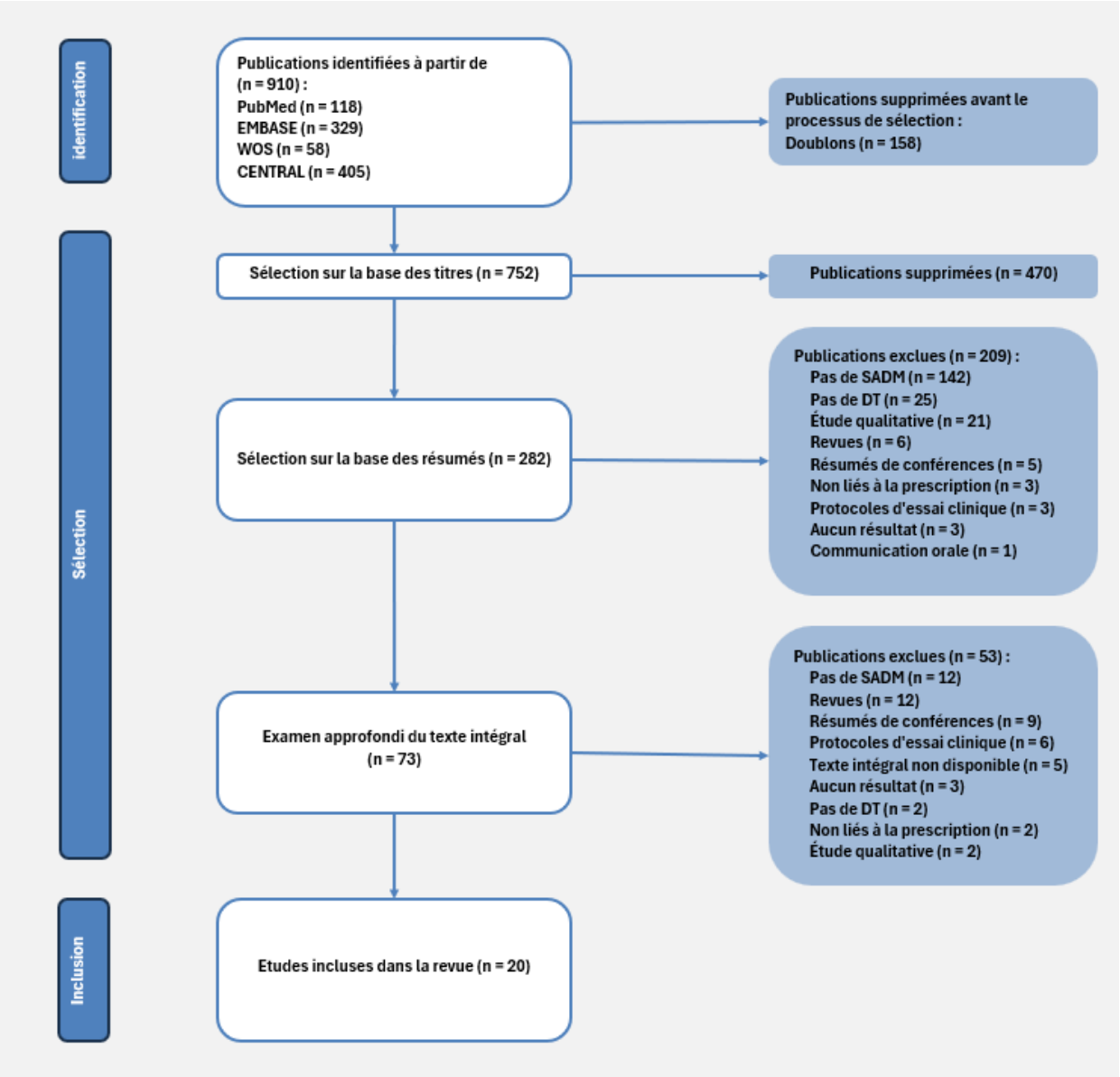


Figure 2.1 - Diagramme PRISMA décrivant le processus d'identification et de sélection

2.3.2 Risque de biais des études incluses (évaluation de la qualité)

Toutes les études ont défini des questions de recherche claires, et les données collectées ont permis de répondre de manière adéquate à ces questions. Dans l'ensemble, les études incluses satisfaisaient entre trois et cinq des cinq critères définis (Annexe 2).

2.3.3 Études sur les systèmes d'aide à la décision médicale spécifiques aux médicaments antidiabétiques

2.3.3.1 Caractéristiques des études incluses

Les neuf études spécifiques aux AD variaient en ce qui concerne leurs caractéristiques générales (pays, année de publication et configuration du système (Tableau 2.1)). La majorité des études ont comparé le flux de travail modifié par le SADM aux soins standard ou au flux de travail habituel (n = 8) (61,108,110–115). Par exemple, Robert *et al.* ont évalué les IP au cours de deux périodes distinctes : avant la mise en œuvre du SADM (lorsque les IP étaient émises uniquement via le LAP) et après (lorsque les IP étaient émises via la LAP et/ou le SADM) (61).

Tableau 2.1 - Cadre, pays et année des études incluses (études spécifiques aux médicaments antidiabétiques)

Auteur		Rossi et al.	Niedrig et al.	Pichardo-Lowden et al.	Pichardo-Lowden et al.	Robert et al.	Ruhland et al.	Li et al.	Gunathilake et al	Weiner et al.
Année		2012	2016	2021	2022	2023	2017	2022	2013	2020
Pays		USA	SUI	USA	USA	FRA	USA	TWN	LKA	USA
Cadre de l'étude	Hôpital	■	■	■	■	■				
	Ambulatoire						■	■		
	Soins primaires								■	■

FRA : Fance / TWN : Taiwan / LKA : Sri Lanka / SUI : Suisse / USA : Les États-Unis

2.3.3.2 Caractéristiques du système d'aide à la décision médicale

Les caractéristiques du SADM variaient d'une étude à l'autre (Tableau 2.2 et Tableau 2.3). La plupart des SADM ciblaient les médecins (n = 6)(108,110,111,113–115). Les AD les plus fréquemment ciblés étaient la metformine (dans 5 études (61,108,109,113,115)) et l'insuline (également dans 5 études (61,110,111,114,115)).

L'intervention principale du SADM était l'optimisation des doses, suivie de la détection des PPI (n=3) (108,112,113). Par exemple, Ruhland *et al.* ont utilisé un SADM pour signaler l'utilisation inappropriée du glyburide chez les patients de plus de 65 ans et suggérer le glimépiride comme médicament alternatif (112).

La plupart des SADM ont été intégrés à un système d'information sur la santé, tel que les dossiers médicaux électroniques et les LAP ; ceux-ci ont l'avantage de récupérer automatiquement les informations (108–115). Tous les SADM étaient basés sur les connaissances (*Knowledge-based),* et les règles étaient fondées sur les données de la littérature et/ou la pratique. Par exemple, Ruhland *et al*.(112) ont utilisé des règles basées sur les critères de Beers (127) et les critères STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) ; l'outil de dépistage des prescriptions pour les personnes âgées (7). En revanche, l'essai clinique randomisé (ECR) de Weiner *et* al. était effectué sur un SADM basé sur un modèle de risque multivarié d'hypoglycémie qui avait été testé précédemment dans le même établissement (115,128). Aucun des SADM examinés dans la présente revue n'était un système non basé sur la connaissance (*Non-knowledge-based*) dans lequel les décisions étaient prises à l'aide de l'IA, de l'apprentissage automatique ou de la reconnaissance statistique de formes (40).

2.3.3.3 Résultats des études

Lorsque l'on examine les neuf études incluses, les résultats varient considérablement (Tableau 2.3). Six des neuf études ont rapporté que le SADM avait un impact significatif (108,110–112,114,115). L'optimisation de la prescription d'AD a été évaluée dans cinq études (108,110,112,113,115), et trois d'entre elles ont rapporté un impact positif(108,112,115). L'ECR *de* Weiner *et al*. a constaté une réduction significative (p < 0,05) des renouvellements de médicaments à base de sulfonylurée en réponse aux alertes du SADM (115), et deux études ont rapporté une diminution significative des PPI (p < 0,001 pour les deux) (108,112).

Diverses mesures des résultats glycémiques ont été rapportées dans trois études (110,114,115). Une baisse significative (p < 0,05) du taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et une diminution significative (p = 0,05) des épisodes récurrents d'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 ont été observées (110,114).

Quatre études ont examiné l'acceptation des alertes par les utilisateurs finaux et ont fourni des résultats principalement descriptifs (61,109,112,113). Ruhland *et al*. ont noté que 17,8 % des alertes ont été acceptées et ont ainsi conduit les patients à abandonner le glyburide (112). Un taux d'acceptation des alertes plus élevé (38 %) a été observé dans l'étude de Robert *et al*. (61). Cependant, le taux d'acceptation des alertes dans l'étude récente de Li *et* al. était très faible : 3,06 % dans une analyse à court terme (12 mois) et 2,31 % dans une analyse à long terme (36 mois) (113).

Enfin, en ce qui concerne l'utilisation des ressources de santé, Pichardo-Lowden *et al*. (2022) ont rapporté que la durée moyenne des séjours à l'hôpital avait considérablement diminué après la mise en place d'un SADM pour la gestion de la glycémie (p = 0,05) (111).

Tableau 2.2 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études spécifiques aux médicaments antidiabétiques)

	Auteur	Gunathilake et al.	Robert et al.	Rossi et al.	Li et al.	Niedrig et al.	Ruhland et al.	Pichardo-Lowden et al.	Pichardo-Lowden et al.	Weiner et al.
Types d'aide à la décision	Surveillance des médicaments	■	■							
	Optimisation des doses	■	■			■		■	■	
	Détection des PPI			■	■		■			
	Surveillance en laboratoire							■	■	
	Détection des interactions médicamenteuses et des interactions entre médicaments et maladies									
	Détection des erreurs d'administration des médicaments									
	Calculateur du risque d'hypoglycémie									■
Professionnels de santé ciblés	Médecins	■		■	■			■	■	■
	Infirmiers									
	Pharmaciens de ville									
	Pharmacologues cliniques					■				
	Pharmaciens cliniciens		■			■				
	Équipe soignante hospitalière						■			
Agent hypoglycémiant ciblé	Insuline	■	■					■	■	■
	Metformine		■	■	■	■				■
	Glimépiride									
	Glyburide						■			
	AD contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale									
	AD en général	■	■		■					■

SADM : Système d'aide à la décision médicale ; AD : médicament antidiabétique ; PPI : prescription potentiellement inappropriée

Tableau 2.3 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études spécifiques aux médicaments antidiabétiques)

	Auteur	Gunathilake et al.	Robert et al.	Rossi et al.	Li et al.	Niedrig et al.	Ruhland et al.	Pichardo-Lowden et al.	Pichardo-Lowden et al.	Weiner et al.
Plateforme du SADM	Basé sur un système d'information de santé	■		■	■	■	■	■	■	■
	Logiciel autonome		■							
Source des	Basée sur la pratique	■	■	■	■	■		■	■	■
	Basé sur la littérature	■	■	■	■	■	■	■	■	
Résultats	Optimisation des prescriptions d'AD			■	▨		■	■		■
	Résultats en matière de contrôle glycémique	■						■		■
	Acceptation des interventions par les utilisateurs finaux		▨		▨	▨	▨			
	Erreurs de médication									
	Optimisation du nombre d'alertes									
	Respect des directives									
	Utilisation des ressources de santé								■	■
	Éducation des patients									▨
Score de l'outil d'évaluation des méthodes mixtes (n/5)		4	4	3	4	4	5	5	5	3

SADM : Système d'aide à la décision médicale ; AD : médicament antidiabétique

■	Effet négatif statistiquement significatif	■	Effet positif statistiquement significatif	■	Aucun effet statistiquement significatif	▨	Statistiques descriptives
---	---	---	---	---	---	---	---

2.3.4 Études sur les systèmes d'aide à la décision médicale non spécifiques appliqués à la prescription de médicaments antidiabétiques

2.3.4.1 Caractéristiques des études incluses

Les 11 études non spécifiques variaient également en termes de caractéristiques générales (pays, année de publication et configuration du système) (Tableau 2.4), et la plupart comparaient l'utilisation du SADM aux soins habituels. McDonald *et al*. ont étudié un SADM pour la déprescription et ont comparé les résultats conte la réconciliation médicamenteuse (120). Boussadi *et al*. ont utilisé un système d'alerte basé sur des règles et ont comparé les résultats avec la validation de la prescription par un pharmacien (117). Li *et al*. ont étudié un SADM pour les erreurs de médication et ont comparé les résultats avec la pratique habituelle de l'hôpital (sur la base de l'ensemble de données issues des rapports volontaires d'incidents) (118).

Tableau 2.4- Cadre, pays et année des études incluses (études non spécifiques aux médicaments antidiabétiques)

Auteur		Roberts et al.	Boussadi et al.	Li et al.	Telford et al.	McDonald et al.	Saiyed et al.	Awdishu et al.	Geerts et al.	Heringa et al.	Lau et al.	Rowe et al.
Année		2010	2013	2015	2018	2019	2017	2016	2012	2016	2013	2023
Pays		AUS	FRA	USA	USA	CAN	USA	USA	NLD	NLD	USA	USA
Cadre de l'étude	Hôpital	■	■	■	■	■						
	Ambulatoire						■	■				
	Soins primaires								*	*	■	■

*AUS : Australie / FRA : Fance / USA : Les États-Unis / CAN : Canada / NLD : Pays-Bas / * Pharmacie de ville*

2.3.4.2 Caractéristiques du système d'aide à la décision médicale

Les SADM étudiés ciblaient principalement les médecins (n = 6) (116,118,121,122,125,126), et les AD les plus fréquemment ciblés étaient la metformine dans 7 études (116,117,120,122,123,125,126) et l'insuline dans 6 études (118–121,125,126) (Tableau 2.5).

La plupart des SADM proposaient une fonction d'« optimisation de la dose » (116,118,119,121–123). Deux SADM (GFR+ et MedSafer) étaient des outils logiciels autonomes (116,120) qui ne se déclenchaient que lorsque les données étaient saisies manuellement dans le système par un professionnel de santé.

Tous les SADM utilisaient des règles issues de la littérature et/ou de la pratique. Par exemple, McDonald *et al.* (120) utilisaient des règles basées sur les critères de Beers (127), les critères STOPP/START(7) et les listes Choosing Wisely (129). Dans une autre étude, l'algorithme a été élaboré par un néonatologiste sur la base de procédures cliniques standard (118).

2.3.4.3 Résultats des études

Outre une grande variabilité des résultats, la plupart des études non spécifiques ont présenté des résultats descriptifs pour les AD (Tableau 2.6). Cinq des 11 études incluses se sont concentrées sur la prescription d'AD (116,120,122,125,126). Par exemple, l'étude de Roberts *et* al. sur l'outil GFR+ a mis en évidence une augmentation de 38 % à 62 % ($p < 0,01$) de la proportion de médicaments maintenus pendant les épisodes d'IRA, avec seulement un résultat descriptif donné pour la metformine (116). McDonald *et al.* ont observé une augmentation de 24,7 % de la déprescription des traitements AD à la sortie de l'hôpital (120). En revanche, l'étude de Rowe *et al*. sur la réduction de la surconsommation de médicaments a révélé une réduction de 34 % des AD après la mise en œuvre du SADM.

Deux études ont évalué les erreurs de médication (117,118). Par exemple, Boussadi *et al.* ont évalué l'efficacité de leur SADM dans la détection des erreurs de dosage des médicaments par rapport aux ordonnances validées par les pharmaciens (117) ; le niveau de concordance était relativement faible (kappa de Cohen [intervalle de confiance à 95 %] : 0,106 [0,068-0,144]) (117). Boussadi *et al.* ont attribué l'incapacité des pharmaciens à examiner une partie considérable des prescriptions de médicaments (2097 ; 25,42 %) au manque de personnel (117). Nous avons examiné deux études dans visant à optimiser le nombre d'alertes (121,124). L'une des deux études a exploré l'impact du regroupement des alertes d'interactions médicamenteuses et a constaté une réduction de 70 % du nombre d'alertes au sein d'un groupe comprenant les AD, le diabète et l'insuffisance rénale (124). Le respect des prescriptions fondées sur des preuves a été évalué dans deux études (118,125). Par exemple, l'étude de Lau *et* al. sur le respect des recommandations concernant la surveillance des médicaments et des tests de laboratoire a mis en évidence le seul effet négatif de l'utilisation d'un SADM observé dans notre revue : la proportion de tests respectant les délais recommandés est passée de 45 % à 41 % ($p < 0,001$).

Tableau 2.5 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études non spécifiques)

	Auteur	Telford et al.	Geerts et al.	Lau et al.	Heringa et al.	Li et al.	Roberts et al.	Saiyed et al.	Boussadi et al.	McDonald et al.	Rowe et al.	Awdishu et al.
Types d'aide à la décision	Surveillance des médicaments											■
	Optimisation des doses	■	■				■	■	■			■
	Détection des PPI									■	■	
	Surveillance en laboratoire			■								
	Détection des interactions médicamenteuses et entre médicaments et maladies				■							
	Détection des erreurs d'administration des médicaments					■						
	Calculateur du risque d'hypoglycémie											
Professionnels de santé ciblés	Médecins			■		■	■	■			■	■
	Infirmières	■				■						
	Pharmaciens communautaires		■		■							
	Pharmacologues cliniques											
	Pharmaciens cliniciens								■			
	Équipe soignante hospitalière									■		
A Agent hypoglycémiant ciblé	Insuline	■		■		■		■		■	■	
	Metformine		■	■			■		■	■	■	■
	Glimépiride		■									
	Glyburide											
	AD contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale				■							
	AD en général			■						■	■	

SADM : Système d'aide à la décision médicale ; AD : médicament antidiabétique ; PPI : prescription potentiellement inappropriée

Tableau 2.6 - Caractéristiques des SADM et résultats des études (études non spécifiques)

	Auteur	Telford et al.	Geerts et al.	Lau et al.	Heringa et al.	Li et al.	Roberts et al.	Saiyed et al.	Boussadi et al.	McDonald et al.	Rowe et al.	Awdishu et al.
Plateforme du SADM	Basée sur un système d'information de santé	■	■	■	■	■		■	■		■	■
	Logiciel autonome						■			■		
Source des règles	Basée sur la pratique	■		■	■	■	■	■	■			■
	Basée sur la littérature		■	■	■				■	■	■	■
Résultats	Optimisation des prescriptions d'AD			▒			▨			▨	▨	▨
	Résultats en matière de contrôle glycémique	▨										
	Acceptation des interventions par les utilisateurs finaux		▨									
	Erreurs de médication					▨			▨			
	Optimisation du nombre d'alertes				▨			▨				
	Respect des directives			■		▨						
	Utilisation des ressources de santé											
	Éducation des patients											
Score de l'outil d'évaluation des méthodes mixtes (n/5)		4	5	4	3	3	3	4	4	4	3	4

SADM : Système d'aide à la décision médicale ; AD : médicament antidiabétique

■ Effet négatif statistiquement significatif ■ Effet positif statistiquement significatif ▒ Aucun effet statistiquement significatif ▨ Statistiques descriptives

2.4 Discussion

Nous avons procédé à une revue systématique des études portant sur l'utilisation d'un SADM pour guider la prescription d'AD. Après une recherche exhaustive de la littérature, nous avons retrouvé 20 études (61,108–126). Seules deux d'entre elles étaient des ECR (115,122). Ce faible nombre correspond aux conclusions de l'étude systématique de Jia *et* al. sur l'impact des SADM sur la gestion de l'insuline ; une recherche exhaustive dans quatre bases de données depuis leur création jusqu'en octobre 2018 a permis d'inclure 24 ECR portant sur des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, ainsi que sur des patients gravement malades nécessitant de l'insuline (130). Ce faible nombre d'ECR suggère que l'utilisation d'un SADM pour la prescription de médicaments en général et d'AD en particulier n'a pas été suffisamment étudiée.

Malgré la différence entre le nombre d'études spécifiques aux AD et celui des études non spécifiques, la répartition des cadres d'étude dans les deux groupes était très similaire ; comme prévu, la plupart des études ont été menées en milieu hospitalier. De même, la répartition des plans d'étude était très similaire, avec une absence notable d'ECR. Cependant, la plupart des études spécifiques aux AD ont été publiées plus récemment (2020-2023) que les études non spécifiques (2010-2015). Cette tendance suggère un intérêt croissant pour les SADM plus spécialisés, adaptés à la prescription d'AD. Par exemple, l'étude de Robert *et* al. (2023) a évalué un SADM conçu pour optimiser les commandes de médicaments AD par les pharmaciens ; les chercheurs ont constaté que le SADM avait une valeur potentielle dans la gestion des AD dans les services non diabétologiques (61). Li *et al*. (2022) ont développé un SADM pour détecter spécifiquement les PPI des AD chez les patients atteints d'insuffisance rénale et améliorer la sécurité des médicaments (113).

Dans le monde entier, la plupart des patients diabétiques sont principalement suivis en soins primaires (13,131,132). Cependant, seules six études ont été menées dans un contexte de soins primaires (114,115,123–126), et seules deux d'entre elles portaient spécifiquement sur les AD (114,115).

Une étude américaine portant sur des patients atteints de diabète mal contrôlé a souligné l'importance de la prise en charge du diabète en ambulatoire et en soins primaires pour réduire au minimum les hospitalisations dues à des complications et ainsi alléger le fardeau économique (13). En outre, l'utilisation d'un SADM pour la prescription fondée sur des preuves en soins primaires a été associée à une amélioration de la qualité des soins du diabète (131).

Ces observations suggèrent que la mise en œuvre d'un SADM axé sur la prescription de médicaments AD dans un environnement de soins primaires pourrait améliorer la prise en charge du diabète et renforcer l'ensemble des soins prodigués aux patients diabétiques.

Malgré la gamme importante d'AD disponibles, deux médicaments ont été étudiés dans presque toutes les études examinées : l'insuline dans cinq études spécifiques à l'AD et six études non spécifiques (61,110,111,114,115,118–121,125,126) et la metformine dans cinq études spécifiques à l'AD et huit études non spécifiques (61,108,109,113,115–117,120,122–126). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la plupart des études étaient à la fois basées sur la pratique et sur la littérature, ce qui a permis aux experts d'exprimer et de hiérarchiser leurs besoins et de passer au-delà les lignes directrices (61,108–111,113,114,117,122,124,125). En outre, le SADM basé sur la littérature (112,120,123,126) s'est principalement développé autour des critères Beers de l'*American Geriatrics Society* (127) et des critères STOPP/START(7) qui se limitent aux PPI liés à l'âge. De plus, ces critères se limitent aux sulfonylurées à longue durée d'action, à la metformine, à l'insuline et aux thiazolidinediones. L'utilisation d'un SADM pour la prescription d'autres AD présente un potentiel important pour améliorer la capacité des professionnels de santé à identifier et à gérer les situations à haut risque pour les patients diabétiques.

En principe, un SADM peut cibler tout type de professionnel de santé. Certaines études publiées dans la littérature ont prouvé que l'envoi d'alertes uniquement aux médecins peut entraîner une surabondance d'alertes et donc une fatigue liée aux alertes et un risque accru d'erreurs (133). La plupart des SADM examinés dans notre étude ciblaient les médecins (n = 6 études spécifiques aux AD (108,110,111,113–115) et n = 6 études non spécifiques (116,118,121,122,125,126)). En revanche, les pharmaciens cliniciens n'étaient ciblés que dans deux études spécifiques aux AD (61,109) et une étude non spécifique (117). Une revue narrative récente de Yan *et al*. a fait état d'une pharmacothérapie optimisée et d'une diminution des erreurs de médication lorsque le SADM est utilisé par des pharmaciens cliniciens, car le rôle de ces derniers est désormais davantage axé sur le patient (44). Une étude menée par Cuvelier *et al*. a prouvé que la participation d'un pharmacien clinicien à l'élaboration et à la mise en œuvre d'un SADM ne pouvait être que bénéfique pour les soins aux patients en optimisant le nombre d'alertes nécessitant une IP (45). À mesure que le rôle des pharmaciens cliniciens dans le système de santé évolue, nous nous attendons à ce que le nombre de SADM axés sur les pharmaciens augmente.

Les résultats ont été considérablement plus favorables et statistiquement significatifs dans les études spécifiques à l'AD que dans les études non spécifiques. Cette observation souligne l'importance de personnaliser la recherche et les interventions spécifiquement pour la prise en charge du diabète de type 2 et revêt des implications importantes pour les professionnels de santé, les décideurs politiques et les chercheurs qui s'efforcent d'améliorer les traitements AD. Bien que l'utilisation d'un SADM n'ait pas fait l'objet d'études approfondies, elle semble avoir un impact bénéfique sur de nombreux résultats.

Par exemple, Weiner *et al.* ont rapporté une diminution de 25 % des renouvellements de prescriptions de sulfonylurées chez les patients présentant un risque élevé d'hypoglycémie et une diminution de 6,4 % des consultations externes (115).

Ces résultats suggèrent que les SADM peuvent offrir des avantages tant sur le plan clinique qu'économique (115). Une autre étude a fait état d'une diminution de la prescription de metformine dans les situations à risque, un résultat que les chercheurs ont attribué à l'introduction d'alertes « *hard-stop* » qui ne pouvaient être ignorées par les cliniciens (108). Une étude a démontré une diminution du nombre d'épisodes d'hyperglycémie et a prouvé l'utilité d'un SADM en temps réel pour guider les décisions des prescripteurs (110). Un an plus tard, le même groupe de recherche a fait état d'une association entre l'utilisation d'un SADM, une durée d'hospitalisation plus courte et, par conséquent, une utilisation optimisée des ressources de santé (111).

Limites de l'étude

Tout d'abord, les recherches ont été limitées à quatre bases de données (PubMed, Embase, Web of Science et CENTRAL), ce qui a pu conduire à la non-identification de certaines études pertinentes indexées ailleurs. Ensuite, la plupart des études examinées n'étaient pas spécifiques aux AD ; par conséquent, des données de haute qualité sur les résultats glycémiques n'étaient pas systématiquement disponibles. Enfin, les études ont été menées dans différents pays, avec des cadres réglementaires et des objectifs de santé publique distincts, ce qui a contribué à l'hétérogénéité des résultats.

2.5 Synthèse

Les résultats de cette revue indiquent que l'utilisation d'un SADM dans la prescription d'AD reste insuffisamment étudiée, spécifiquement en milieu de soins primaires, et doit être mieux comprise pour améliorer la prise en charge des patients diabétiques.

La revue suggère également que les approches plus spécialisées et mieux adaptées au contexte pourraient donner de meilleurs résultats. Cependant, leur mise en œuvre en pratique dépend du terrain, des habitudes de prescription et des données disponibles. Ainsi, outre l'évaluation bibliographique, il est utile d'évaluer la faisabilité d'implémentation dans un SADM de règles détectant le risque iatrogène des AD à partir de données issues du soin courant. C'est précisément l'objet du chapitre suivant.

A retenir

- La prise en charge du diabète de type 2 est complexe et les situations à risque sont fréquentes pendant le traitement par des médicaments AD.
- L'intégration de SADM dans les pratiques de soins de santé peut permettre de relever les défis dans le domaine du diabète.
- L'utilisation des SADM dans la prescription de médicaments AD a été peu étudiée essentiellement en milieu de soins primaires.
- Le développement de SADM couvrant les nouvelles stratégies thérapeutiques AD est à prioriser.

Chapitre 3
Evaluation pré-implémentation

Chapitre 3

3.1 Contexte et motivation de l'étude

3.1.1 Contexte

Dans le manuscrit, ce chapitre s'inscrit dans la continuité du chapitre précédent, qui a permis de situer l'état des preuves disponibles sur les SADM appliqués aux AD, et d'apprécier dans quelle mesure ces outils ont été évalués en soins primaires. L'objectif n'est pas de prolonger l'analyse bibliographique, mais de passer à une étape d'évaluation de règles avant leur implémentation dans un SADM, à partir de données de soins primaires standardisées.

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet PriCaDa. Financé par la DGOS via l'appel à projets ReSP-Ir 2021, PriCaDa a pour ambition de développer et d'implémenter un EDS en soins primaires. Le projet est porté par le Département de Médecine Générale de l'Université de Lille (Dr Matthieu Calafiore). Il repose sur un partenariat associant quatre Maisons de Santé Pluriprofessionnelles (MSP) de la Métropole Européenne de Lille (MSP de Wattrelos, Lille-Moulins, Guesnain et Tourcoing), l'ULR 2694 METRICS (Pr Jean-Baptiste Beuscart, Pr Emmanuel Chazard, Dr Antoine Lamer, Dr Paul Quindroit), le CHU de Lille (Pr Grégoire Ficheur) ainsi qu'un partenaire industriel, WEDA® (éditeur de logiciel médical labellisé e-santé) (134). Dr Anaïs Payen assure la chefferie de projet, en coordonnant les volets scientifiques et opérationnels. Les données exploitées couvrent la période allant de 1997 à 2023. Elles concernent 20 445 patients suivis par huit MG à Wattrelos, 26 146 patients suivis par dix MG à Lille-Moulins, 7 058 patients suivis par quatre MG à Guesnain, et 63 356 patients suivis par huit MG à Tourcoing. Les consultations incluses correspondent à l'ensemble des enregistrements disponibles sur cette période, selon l'historique propre à chaque MSP. Outre la constitution d'un EDS, PriCaDa vise à permettre aux professionnels de santé des MSP d'accéder à une vision synthétique de l'activité de leur structure, tout en facilitant un suivi individualisé des patients. Ma thèse est en partie financée par le projet PriCaDa.

Enfin, l'objectif de ce travail est d'évaluer des règles en amont de leur implémentation, à partir des données existantes, afin de vérifier qu'elles sont effectivement détectables, qu'elles produisent des résultats interprétables et qu'elles semblent pertinentes au regard du terrain. A ce stade, aucun impact clinique des règles évaluées ne peut être estimé.

3.1.2 Motivation de l'étude

Avant d'intégrer des règles cliniques dans un SADM ou dans le cadre d'une évaluation et amélioration continue, une étape clé consiste à les évaluer en amont sur des données réelles en rétrospectif. Cette approche basée sur des données collectées en routine permet de vérifier que les critères nécessaires sont effectivement disponibles dans les dossiers, que les situations ciblées sont détectables en pratique, et que la règle produit un signal interprétable (135).

En soins primaires, plusieurs travaux se sont attachés à constituer des bases de données réutilisables à partir des dossiers médicaux électroniques, afin de rendre possibles des études rétrospectives à grande échelle, permettant notamment d'évaluer la faisabilité d'outils numériques avant leur déploiement (83,87,92,136,137).

La mise en œuvre de règles sous forme d'alertes suppose ensuite de passer d'une recommandation formulée en langage naturel à une définition précise et exécutable. En pratique, une même recommandation peut être interprétée de façons différentes si ses critères ne sont pas explicités (population cible, événement, temporalité, exceptions) (138). Plusieurs travaux proposent donc une formalisation progressive, allant d'une formulation clinique claire, à une logique structurée, puis à une traduction codée s'appuyant sur des terminologies standards, avant l'implémentation informatique (138–141). Cette démarche rend les choix traçables et facilite leur discussion, leur révision et leur transfert à d'autres contextes (140). Dans ce cadre, la standardisation des bases de données sous forme d'un modèle de données commun et de vocabulaires standardisés s'avère essentielle pour rendre l'évaluation des règles plus robuste et plus comparable. Le modèle OMOP-CDM propose une structure unifiée et des conventions de codage qui facilitent l'interrogation homogène de données hétérogènes (prescriptions, diagnostics, biologie, mesures), notamment dans une perspective multi-sites (136,143–144). Au-delà de la traduction technique des critères de chaque règle, la question centrale est celle de la détectabilité réelle des situations ciblées dans des données de soins primaires. Certaines informations sont bien capturées dans des champs structurés (exposition médicamenteuse, âge), alors que d'autres sont plus variables (diagnostics peu codés, contexte clinique, antécédents décrits en texte libre).

Dans ce contexte, une évaluation pré-implémentation rétrospective permet de vérifier, avant toute intégration dans un SADM, (i) si les critères nécessaires sont effectivement présents dans la base, (ii) si la règle identifie un nombre de patients cohérent avec la logique clinique attendue, et (iii) quelles composantes nécessitent un enrichissement (par exemple par recherche textuelle) pour limiter une sous-détection (144). Cette étape est aussi classiquement décrite comme une condition pour réduire le risque de règles peu informatives ou au contraire trop génératrices d'alertes, et pour orienter les adaptations nécessaires au terrain et aux pratiques de documentation (95).

Lorsque cette évaluation pré-implémentation révèle des situations de sous-détection liées à des informations cliniques principalement présentes dans des notes non structurées, une approche d'extraction fondée sur des règles (expressions régulières, gestion des négations) peut alors compléter l'analyse structurée (145–147). L'intérêt de ces méthodes est leur transparence (critères explicites, audit possible), mais elles nécessitent une calibration pragmatique et doivent être interprétées à la lumière de l'hétérogénéité de rédaction et des biais de documentation (47).

L'objectif principal de ce chapitre est d'appliquer ces méthodes pour tester des règles pharmaceutiques sur les AD à partir de données de soins primaires, afin de voir si elles sont repérables dans les dossiers, applicables en pratique, et si elles nécessitent des ajustements avant une intégration dans un SADM.

3.2 Méthodes

3.2.1 Sélection de la base de données

3.2.1.1 Source et description de la base de données

Les analyses ont été réalisées sur la base de données de soins primaires issue des MSP participant au projet PriCaDa (148). Cette base de données a été constituée et standardisée préalablement dans le cadre de travaux structurés ayant pour objectif d'intégrer les données de soins primaires dans un EDS (87,92). Le modèle de standardisation choisi est le modèle de données commun OMOP-CDM (4,5).

Les données sources provenaient des dossiers médicaux électroniques utilisés en soins primaires couvrant la période allant de 1997 à 2023 selon les MSP. Les logiciels médicaux mis en place sont : Weda® dans la MSP de Lille-Moulin, de Wattrelos et de Guesnain et Crossway® dans la MSP de Tourcoing (134,151).

Les processus d'extraction, de transformation et de chargement (ETL), ainsi que les stratégies de généralisation et de validation multisites, ont été décrits en détail dans des publications antérieures et dans une thèse consacrée à ce sujet (87,92).

La base de données comprenait des informations démographiques (sexe, année de naissance, etc.), des données de consultations de médecine générale, des prescriptions médicamenteuses, des résultats de biologie extrahospitaliers, des mesures biométriques, ainsi que des antécédents médicaux documentés sous forme codée ou en texte libre.

Les données ont été alignées sémantiquement et structurellement vers le modèle OMOP-CDM (version 5.4), en s'appuyant sur des terminologies standards : LOINC pour les données biologiques (152), SNOMED-CT pour les données biométriques (152), le « *Unified Code for Units of Measure* » (UCUM) pour les unités de mesures (153), RxNorm ou ATC pour les médicaments (154,155) et CIM-10 pour les antécédents médicaux (156).

La qualité des données standardisées a été évaluée à l'aide des outils développés par la communauté OHDSI, permettant de vérifier la conformité, l'exhaustivité et la plausibilité des données (157).

Les bases de données finales ont été centralisées et hébergées dans un système de gestion de bases de données relationnelles PostgreSQL. Elles constituent le support principal des analyses conduites dans le cadre de cette recherche.

3.2.1.2 Période de l'étude

La période d'analyse retenue pour l'évaluation des règles relatives aux AD oraux a été restreinte aux années 2019 à 2023.

En effet, le paysage thérapeutique du diabète de type 2 a connu une évolution majeure au cours de la dernière décennie, avec l'introduction et la diffusion progressive de nouvelles classes d'AD oraux, notamment les inhibiteurs du SGLT-2 et certaines associations fixes (24).

L'analyse de périodes plus anciennes aurait pu sous-estimer la fréquence de certaines expositions médicamenteuses, car plusieurs traitements n'étaient pas encore disponibles ou largement utilisés.

Le choix de la période étudiée permet ainsi d'analyser des molécules effectivement intégrées aux pratiques courantes en soins primaires, et d'éviter un biais lié à l'évolution de l'offre thérapeutique au fil du temps.

Par ailleurs, l'application d'une fenêtre temporelle homogène à l'ensemble des MSP participantes permet d'assurer la comparabilité inter-sites des analyses.

3.2.1.3 Population étudiée

La population source comprenait l'ensemble des patients suivis dans les MSP participantes et disposant d'au moins une consultation enregistrée dans le dossier médical électronique durant la période d'étude (2019–2023).

L'étude étant spécifiquement centrée sur l'évaluation des prescriptions d'AD oraux, la population effectivement étudiée a été restreinte aux patients âgés de 18 ans ou plus et exposés à au moins une prescription appartenant à la classe ATC A10B (AD hors insuline) au cours de la période de l'étude. Les patients traités exclusivement par insuline (ATC A10A) sans exposition concomitante à un antidiabétique oral n'étaient pas inclus dans les analyses principales.

Pour l'évaluation de chaque règle, une population éligible spécifique a ensuite été définie en fonction de la logique clinique sous-jacente. Cette population correspondait aux patients exposés au traitement ou classe d'antidiabétique concerné par la règle. Par exemple, pour la règle RO22 visant à détecter une affection pancréatique chez des patients traités par les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou analogues du GLP-1, la population éligible comprend l'ensemble des patients ayant reçu au moins une prescription d'un médicament appartenant à l'une de ces deux classes thérapeutiques au cours de la période de l'étude.

3.2.1.4 Considérations éthiques et réglementaires

Les données utilisées dans cette étude proviennent de dossiers médicaux électroniques de MSP partenaires du projet PriCaDa. L'utilisation des données a été approuvée par les professionnels de santé des structures concernées ainsi que par les éditeurs des logiciels médicaux utilisés.

L'étude a été enregistrée auprès de la CNIL (158–160). Conformément à la législation française relative aux études rétrospectives portant sur des données anonymisées issues de la pratique clinique courante, l'approbation par un comité de protection des personnes (CPP) n'était pas requise (161).

L'ensemble des procédures de collecte, de stockage et d'analyse des données a été réalisé dans le respect des exigences du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et des réglementations françaises en vigueur (20, 21).

3.2.2 Sélection des règles à évaluer

Les règles évaluées dans le cadre de ce travail proviennent de deux sources principales. Le choix de ces règles repose sur le fait que nous souhaitions explorer des PPI distinctes des PPI classiques du sujet âgé (critères de Beers, STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment), REMEDIES (Revue des prescriptions Médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les Seniors), déjà largement explorées dans la littérature.

3.2.2.1 Règles de prescriptions potentiellement inappropriées des antidiabétiques

Le premier jeu de règles correspond aux 41 règles de PIPAD, élaborées par Dr Erwin Gérard dans le cadre du WP 6 du projet PreciDIAB (99) (Annexe 4).

Les règles proviennent d'un travail méthodologique préalable visant à développer et valider une liste de définitions explicites des PPI chez les patients vivant avec un diabète de type 2 (14–17,164).

L'élaboration de ces définitions a reposé sur une démarche en trois phases : (i) une revue systématique de la littérature permettant d'identifier les critères explicites existants ; (ii) une étude qualitative par groupes nominaux impliquant différents professionnels de santé afin de proposer et affiner des définitions adaptées à la pratique clinique ; et (iii) une enquête Delphi destinée à aboutir à un consensus formalisé (14–17,164).

À l'issue de ce processus, une liste consensuelle de 41 définitions explicites a été validée et regroupée en quatre catégories : suspension transitoire dans un contexte

clinique aigu (n = 9), réévaluation et optimisation de la prescription (n = 26), initiation inappropriée de traitement (n = 3), et nécessité de renforcement du suivi médical (n = 3) (14–17,164).

La méthodologie complète ainsi que la validation de ces définitions ont fait l'objet de plusieurs publications scientifiques et d'une thèse dédiée (14–17,164).

3.2.2.2 Règles issues des recommandations de la Société Francophone du Diabète

Le deuxième jeu de règle est constitué de 20 règles issues des recommandations récentes de la SFD, relatives à la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 (165). Ces recommandations intègrent une approche individualisée du traitement, tenant compte notamment de la fonction rénale, du risque cardiovasculaire, de l'âge du patient et des comorbidités associées (Annexe 5).

Dans le cadre de ce travail, une attention particulière a été portée aux recommandations concernant l'adaptation et la sécurisation des prescriptions d'AD oraux chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Ces règles visaient à identifier des situations nécessitant un ajustement posologique ou une contre-indication relative ou une réévaluation thérapeutique afin de limiter le risque iatrogénique. Les critères issus des recommandations ont été sélectionnés pour leur applicabilité en soins primaires et leur faisabilité d'implémentation à partir des données disponibles dans le modèle OMOP-CDM.

L'ensemble des règles sélectionnées a ensuite fait l'objet d'un travail de formalisation méthodologique afin de permettre leur évaluation sur la base de données standardisée.

3.2.3 Processus de formalisation et d'évaluation des règles

La démarche adoptée s'inscrit dans le cadre du modèle en couches proposé par Boxwala et *al.,* qui décrit un processus de formalisation progressive des connaissances cliniques, depuis leur formulation narrative jusqu'à leur représentation exécutable au sein d'un SADM (140).

3.2.3.1 Traduction en langage semi-structuré

La traduction en langage semi-structuré constitue une étape intermédiaire entre la formulation textuelle des règles cliniques et la traduction structurée. Elle vise à transformer un énoncé textuel descriptif en une représentation organisée, exprimée sous forme d'équation logique combinant des conditions explicites (éléments déclencheurs) avec des opérateurs booléens (AND, OR, NOT), tout en conservant une lisibilité clinique.

Les règles ont été reformulées selon une structure homogène, détaillée dans le Tableau 3.1, précisant pour chaque type d'élément déclencheur la formulation utilisée.

Tableau 3.1 - Formulation rédactionnelle standardisée - Traduction en langage semi-structuré

Type de l'élément déclencheur	Formulation rédactionnelle standardisée
Exposition médicamenteuse	« Prescription de ... »
Conditions cliniques ou biologiques	« Présence de ... » ou « Absence de ... » ou « Antécédent de ... »
Age et genre	« Age ≥ ... ans » / « Genre : Homme/Femme »

Cette structuration permet de passer d'une formulation descriptive à une équation explicite, cohérente et reproductible. Par exemple, pour la règle RO12 :

- Texte narratif :

« Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association d'

Analogue du GLP-1 et inhibiteur de la DPP-4. »

- Traduction en langage semi-structuré :

(Prescription d'un analogue du GLP-1) AND (Prescription d'un inhibiteur de la DPP-4)

Au cours de cette étape, certaines règles ont nécessité une restructuration. En particulier, la règle RO13, visant à détecter une atteinte de l'arbre génito-urinaire chez les patients sous un inhibiteur du SGLT-2, a été scindée en deux règles distinctes, en raison de la présence de deux conditions indépendantes spécifiques au sexe. Cette séparation a permis de simplifier la représentation logique, d'éviter une équation trop complexe et de faciliter l'implémentation informatique ultérieure.

Le tableau de traduction en langage semi-structuré **(Annexe 6)** présente, pour chaque règle, un identifiant unique, le texte narratif, les éléments déclencheurs de la règle et l'équation globale en langage semi-structuré synthétisant les conditions déclenchantes.

3.2.3.2 Traduction en langage structuré

La traduction en langage structuré constitue l'étape suivant la formalisation semi-structurée. Elle consiste à transformer les équations logiques précédemment définies en expressions reposant sur des terminologies standardisées et des codes exploitables dans une base de données structurée. La sélection des terminologies s'est appuyée exclusivement sur les vocabulaires standards intégrés au modèle OMOP-CDM, afin d'assurer une cohérence structurelle et sémantique avec l'EDS utilisé (Tableau 3.2).

Tableau 3.2 - Terminologies standards utilisées – Traduction en langage structuré

Type de l'élément déclencheur	Terminologie standard utilisée
Médicament	ATC
Diagnostics et antécédents médicaux	CIM-10
Biologie	LOINC ou texte libre minimal
Antécédents personnels (vécu du patient)	Texte libre minimal

Par exemple, pour la règle RO12

- Traduction en langage semi-structuré :

(Prescription d'un analogue du GLP-1) **AND** (Prescription d'un inhibiteur du DPP-4)

- Traduction en langage structuré :

(A10BJ% OR A10AE56 OR A10AE54) **AND** (A10BH% OR A10BD07 OR A10BD12 OR A10BD29 OR A10BD24 OR A10BH51 OR A10BD10 OR A10BD25 OR A10BD21 OR A10BD13 OR A10BD09 OR A10BD19 OR A10BD11 OR A10BD27 OR A10BD18 OR A10BD22 OR A10BD28)

Médicaments (ATC) : La recherche des codes ATC a été réalisée à partir du site officiel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ((154). Les associations fixes ont été systématiquement prises en compte afin d'éviter toute sous-identification des expositions médicamenteuses.

Le choix de la classification ATC pour la traduction des médicaments, plutôt que RxNorm, repose sur des considérations méthodologiques. Les règles élaborées reposaient sur un raisonnement par classes pharmacologiques (ex. inhibiteurs du SGLT-2, inhibiteurs de la DPP-4, sulfonylurées), sans prise en compte de la posologie, de la forme galénique ou de la spécialité commerciale. Seule la détection de la présence d'une classe médicamenteuse était requise. La structure hiérarchique de l'ATC permet ainsi une identification directe des sous-classes pertinentes pour l'implémentation algorithmique. Par ailleurs, l'ATC est largement utilisée en pharmaco-épidémiologie

européenne, ce qui facilite la comparabilité des résultats. À l'inverse, RxNorm est davantage centré sur les concepts de médicaments au niveau des produits (ingrédient, dose, forme) et est principalement développé dans le contexte nord-américain. Son utilisation reste néanmoins possible, mais n'apporte pas d'avantage spécifique au regard des objectifs de cette étude.

Diagnostics (CIM-10) : Dans un premier temps, les codes CIM-10 ont été sélectionnés à partir de la version française 2021 à usage PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) (166), puis vérifiés par comparaison avec la version CIM-10-GM 2024 (Index systématique – version française) (167).

Lors de la traduction en anglais en vue de la préparation de la publication, les codes ont également été contrôlés à l'aide du navigateur officiel de « International Classification of Diseases, 10th Revision » (ICD-10) (version 2019) disponible sur le site de l'OMS (156). Pour chaque condition clinique, une recherche par mots-clés a été effectuée afin d'identifier les codes pertinents. Les mots-clés utilisés ont été systématiquement enregistrés, afin de garantir la traçabilité et la reproductibilité de la démarche de recherche. Certains codes CIM-10 ont été volontairement exclus lorsqu'ils apparaissaient cliniquement non pertinents dans le contexte de la règle étudiée.

Biologie (LOINC) : Pour les paramètres biologiques, la sélection des codes LOINC (152) a pris en compte : le type d'échantillon (sang veineux, capillaire, etc.), l'unité de mesure associée, le statut actif ou non du code.

Données non structurées : Certaines situations cliniques, notamment les éléments relevant du vécu du patient (par exemple : refus de traitement, peur de l'injection, difficulté à déglutir), ne disposaient pas de codification standardisée fiable. Elles ont donc été intégrées sous forme de recherche textuelle large afin de capter ces situations dans les données non structurées.

Un glossaire spécifique a été constitué pour chaque catégorie de vocabulaire (ATC, CIM-10, LOINC), répertoriant les codes retenus pour chaque règle. Ce glossaire constitue un élément central de traçabilité méthodologique **(Annexe 7)**. Ces listes ne sont pas définitives et pourront être complétées au besoin. Elles peuvent être adaptées en fonction des spécificités des bases de données exploitées et des pratiques locales de codage. Certains codes pourraient être exclus afin de limiter un risque de sur-détection (*over-alerting*), tandis que d'autres pourraient être ajoutés si les données disponibles le justifient. L'approche progressive adoptée facilite ces ajustements, en permettant une adaptation aux spécificités des bases de données, sans altérer la logique clinique initiale de la règle.

Le tableau de traduction en langage structuré présente, pour chaque règle, un identifiant unique, le texte narratif, les éléments déclencheurs de la règle et l'équation globale en langage structuré synthétisant les conditions déclenchantes **(Annexe 8)**.

3.2.3.3 Codage informatique

Le codage informatique constitue l'étape opérationnelle suivant la traduction en langage structuré. Il vise à implémenter les équations définies précédemment sous forme de requêtes et d'algorithmes exploitables dans la base de données standardisée, afin d'identifier de manière automatisée les situations cliniques ciblées par chaque règle. Cette étape traduit la formalisation théorique en un processus analytique reproductible permettant l'extraction, le croisement et l'interrogation des données structurées et non structurées.

a. Environnement technique et préparation des données

Les analyses ont été réalisées à partir de bases de données relationnelles hébergées sur un système de gestion PostgreSQL. Les bases ont été restaurées localement à partir de sauvegardes fournies par les partenaires du projet.

Après restauration, les bases ont été organisées selon une structure commune permettant d'identifier clairement les différentes tables relatives aux patients, aux prescriptions médicamenteuses, aux diagnostics, aux examens biologiques ainsi qu'aux données textuelles issues des dossiers des MG (notes).

Avant de lancer les analyses, des vérifications préalables ont été effectuées afin de s'assurer de la cohérence et de la qualité générale des données.

La base de données de la MSP de Wattrelos a servi de base de test initiale pour le développement et la stabilisation des scripts. Une fois le code consolidé, celui-ci a été appliqué aux trois autres MSP participantes.

b. Développement des scripts

Mme. Mathilde Fruchart (data scientiste), qui a standardisé les données de l'EDS dans le cadre de sa thèse (dirigée par M. Antoine Lamer et co-encadrée par M. Paul Quindroit), a structuré les scripts initiaux et mis en place la logique d'interrogation des tables relationnelles (92). Les scripts ont ensuite été adaptés et enrichis afin de correspondre précisément aux objectifs méthodologiques de l'étude, notamment en ce qui concerne :

- l'échelle d'analyse (Niveau-prescription puis déduplication niveau-patient) ;
- l'intégration explicite des contraintes temporelles ;
- l'optimisation des critères d'éligibilité.

L'analyse des règles a reposé sur deux approches complémentaires :

1. La première consistait à identifier les éléments déclenchants à partir des données structurées (prescriptions, diagnostics codés, résultats biologiques) ou de données semi-structurées (résultats biologiques).
2. La seconde visait à enrichir cette détection par une recherche complémentaire en texte libre dans les notes des MG, afin d'identifier certains diagnostics ou éléments cliniques non codés dans les champs structurés.

Le langage Python a été privilégié pour sa robustesse dans la manipulation de données volumineuses et la gestion avancée des chaînes de caractères, notamment dans la phase 2 de l'analyse.

Phase 1 - Analyse structurée et semi-structurée

Dans un premier temps, l'ensemble des règles a été évalué à partir des données structurées (codes ATC, CIM-10 et LOINC) et de données semi-structurées pour les résultats biologiques.

En effet, en complément des codes LOINC utilisés lorsque disponibles, une recherche textuelle ciblée a été réalisée dans un champ biologique semi-structuré dédié aux données biologiques textuelles afin d'identifier certaines analyses mentionnées en texte libre. Il s'agit d'un champ textuel ciblé et encadré, distinct d'un texte libre large et vague issu des notes médicales.

La recherche semi-structurée reposait sur des expressions textuelles spécifiques à chaque paramètre biologique, construits par la data scientiste de l'équipe, à partir de variantes orthographiques couramment observées dans les dossiers cliniques (Tableau 3.3).

Tableau 3.3 - Stratégie de recherche textuelle appliquée aux paramètres biologiques hors codage LOINC

Règles concernées	Test biologique	Expressions textuelles
ST1	Lipase	lipase
ST8, I1	Glycémie	glycemi
I3, RO3, RO7, S2	HbA1c	hba1c|hémoglobine glyquée|hemoglobine glyquee
RO11	Créatinine	creatinine
S1	DFG	dfg|debit glo|débit glo

DFG : Débit de filtration glomérulaire

Cette approche initiale a permis d'évaluer la performance des règles sur des données codées standards et d'identifier les situations où certaines informations cliniques n'étaient pas capturées de manière suffisante par le seul recours aux codes structurés ou à un champs semi-structuré ciblé et limité.

Phase 2 - Approche non structurée

À l'issue de l'analyse initiale, certaines situations cliniques se sont révélées insuffisamment capturées. Une seconde phase d'évaluation a donc intégré une analyse textuelle des données non structurées.

Cette approche correspond à une méthode de traitement automatique du langage naturel (NLP) fondée sur des règles (*rule-based NLP*), reposant sur l'utilisation d'expressions régulières adaptées au contexte clinique.

L'approche adoptée s'inscrit dans la continuité des méthodes de NLP fondées sur des règles décrites dans la littérature, visant à transformer des données textuelles en éléments structurés exploitables, tout en conservant une transparence méthodologique (146,147).

Le champ exploité était les notes cliniques libres des MG.

Les champs lexicaux correspondant aux diagnostics et antécédents médicaux ciblés par les règles ont été construits de manière ciblée et volontairement restrictifs afin de limiter le bruit. Pour la plupart des règles, une vérification manuelle de 3 à 5 notes, sélectionnées aléatoirement, par règle a été réalisée afin :

- ✓ d'évaluer la pertinence des correspondances détectées ;
- ✓ d'identifier d'éventuels faux positifs ;
- ✓ d'ajuster les expressions régulières en conséquence.

Une gestion explicite des négations a été intégrée afin d'éviter la capture de mentions contraires au critère recherché (ex. : « pas d'atteinte hépatique »).

Les scripts complets seront mis à disposition après optimisation finale des expressions régulières et stabilisation définitive du code.

c. Répartition des règles selon le mode d'analyse mis en place

Le recours à l'analyse non-structurée a concerné 27 des 62 règles implémentées (Tableau 3.4).

Tableau 3.4 - Répartition des règles selon le mode d'analyse mis en place

Catégorie	Total règles	Analyse structurée ou semi-structurée uniquement	Analyse non structurée uniquement	Analyse combinée
PIPAD - Suspension transitoire	9	2	1	6
PIPAD - Non-initiation	3	2	0	1
PIPAD - Suivi	3	3	0	0
PIPAD - Réévaluation et Optimisation	27	8	5	14
SFD	20	20	0	0
TOTAL	62	35	6	21

L'objectif de cette stratégie en deux étapes était d'améliorer la sensibilité de certaines règles en limitant le risque de sous-détection (*under-alerting*) des situations cliniques pertinentes. La spécificité a été appréciée de manière plus globale, à partir de l'analyse des résultats obtenus et des discussions cliniques au sein de l'équipe projet.

d. Intégration des contraintes temporelles

Les contraintes temporelles ont été définies en cohérence avec la logique clinique de chaque règle et discutées lors de réunions d'équipe multidisciplinaires.

Le Tableau 3.5 présente Les principales fenêtres temporelles validées.

Tableau 3.5 - Fenêtres temporelles appliquées

Règles concernées	Temporalité appliquée
I3, RO3, RO7, S2	HbA1c réalisée dans les 0 à 90 jours avant la prescription
RO14, RO21	IMC mesuré dans les 365 jours précédant la prescription ou le jour même
RO11	Augmentation de la créatinine ≥ 1,5 fois en ≤ 7 jours, puis prescription dans les 90 jours suivants
ST1 à ST9	Événement survenant le même jour que la prescription
RO1, RO2, RO4–RO6, RO9–RO10, RO13–RO15, RO17–RO20, RO22–RO26	Événement clinique antérieur ou concomitant à la prescription

RO8, RO12, RO16	Co-prescription

HbA1c : hémoglobine glyquée / IMC : Indice de masse corporelle

Ces choix visent à préserver la cohérence clinique tout en limitant les faux positifs.

e. Échelle d'analyse

L'identification des situations à risque a été réalisée au niveau des prescriptions. Toutefois, les résultats ont été rapportés au niveau patient. Chaque patient n'était comptabilisé qu'une seule fois par règle dès lors qu'au moins un événement correspondant au critère était identifié au cours de la période de l'étude.

Cette approche permet d'éviter une surestimation liée à la répétition des prescriptions et de refléter le nombre réel de patients concernés (cf. la section 3.1).

3.2.4 Validation et consensus

Au cours de la phase de traduction en langage semi-structurée, une expertise complémentaire a été sollicitée auprès de la pharmacienne référente du SADP du CHU de Lille (Dr Laurine Robert), pour certaines règles spécifiques (notamment RO11, ST2 et I1), afin de préciser certains critères biologiques et aspects méthodologiques.

L'ensemble des règles a ensuite été présenté et discuté lors de réunions d'équipe multidisciplinaires (médecin, infirmier et pharmaciens). Ces échanges ont permis d'aboutir à une formalisation consensuelle et cliniquement cohérente.

La validation s'est également poursuivie lors de l'étape de traduction en langage structuré. Les choix de codage (ATC, CIM-10, LOINC), les fenêtres temporelles retenues, la granularité d'analyse (niveau patient ou prescription) ainsi que les arbitrages méthodologiques relatifs à l'exploitation des données textuelles ont été discutés et validés collectivement.

Enfin, à l'étape de codage informatique, les résultats produits ont fait l'objet de vérifications de cohérence et de contrôles minimaux des effectifs afin de s'assurer de l'adéquation entre la logique clinique définie en amont et son implémentation technique.

À ce stade, les recommandations issues n'ont pas encore été intégrées. Leur mise en place et l'évaluation de leur impact constituent une perspective de recherche ultérieure.

3.2.5 Méthodes d'analyse des résultats

Les analyses ont été réalisées à partir des bases de données standardisées restaurées sous PostgreSQL, puis exploitées au moyen de scripts développés en R et en Python.

L'ensemble des traitements statistiques reposait exclusivement sur des analyses descriptives.

3.2.5.1 Analyses descriptives

Pour chaque règle, les indicateurs suivants ont été calculés :

- ✓ le nombre de patients éligibles ;
- ✓ le nombre de patients concernés par la règle ;
- ✓ la proportion correspondante, exprimée en pourcentage (patients concernés / patients éligibles).

Aucune analyse inférentielle n'a été réalisée à ce stade, l'objectif étant d'évaluer la fréquence des situations cliniques détectées dans les bases étudiées.

Le pourcentage associé à chaque règle a été calculé en rapportant le nombre de patients concernés au nombre de patients éligibles à cette règle, et non à l'ensemble des patients exposés aux AD. Ce choix permet d'obtenir une estimation plus juste de la fréquence des situations ciblées, en lien direct avec la logique clinique propre à chaque règle.

3.2.5.2 Interprétation des résultats

Aucun seuil quantitatif prédéfini n'a été établi pour juger de la pertinence de détection d'une règle. L'interprétation des résultats reposait sur une analyse conjointe du contenu clinique de la règle et du pourcentage de patients concernés observé dans les bases de données.

Ces éléments ont fait l'objet de discussions collégiales au sein de l'équipe projet (gériatre, infirmier, deux pharmaciens). Cette approche a permis d'apprécier la cohérence clinique des détections, d'identifier d'éventuelles situations d'*over-alerting* ou d'*under-alerting*, et d'évaluer l'adéquation des règles au regard des pratiques réelles en soins primaires.

Les décisions relatives au maintien, à l'adaptation ou à l'exclusion potentielle de certaines règles ont ainsi été prises collectivement, en intégrant à la fois les résultats quantitatifs et leur interprétation clinique.

3.2.6 Stratégie de reproductibilité et de traçabilité

Pour garantir la reproductibilité des analyses, l'ensemble des traitements a été réalisé à l'aide de scripts programmés en R et en Python. Ces scripts permettent une exécution automatisée et standardisée des règles sur chaque base de données. Pour chaque règle,

les sorties ont été structurées de manière homogène, incluant systématiquement le nombre de patients éligibles, le nombre de patients concernés et la proportion correspondante. Les résultats ont été exportés dans des fichiers standardisés au format Excel.

Cette organisation méthodique assure la traçabilité des analyses et permet la réexécution complète du processus sur d'autres bases de données présentant une structure similaire.

3.3 Résultats

3.3.1 Description de la population

3.3.1.1 Distribution des patients et des prescriptions par classe thérapeutique

L'analyse a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2019 et le 31 décembre 2023.

La distribution des patients et des prescriptions selon la classe thérapeutique, avec un focus particulier sur les AD oraux, est présentée dans le Tableau 3.6, par MSP et pour l'ensemble des MSP confondues.

Au total, 30 205 patients ont consulté dans les quatre MSP au cours de la période étudiée. Parmi eux, 1 477 patients (4,8 %) ont eu au moins une prescription d'antidiabétique oral.

Les biguanides constituent la classe la plus fréquemment prescrite : 78,8 % des patients traités par AD oraux (n = 1 165) ont reçu un biguanide, principalement la metformine.

Les autres classes d'AD oraux sont moins représentées, avec des proportions variables :

- 24,8 % pour les sulfonylurées,
- 18,7 % pour les analogues du GLP-1,
- 13,1 % pour les inhibiteurs de la DPP-4,
- 11,7 % pour les inhibiteurs du SGLT-2.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les autres hypoglycémiants oraux concernent une proportion plus marginale de patients.

Les pourcentages par classe thérapeutique ont été calculés en rapport au nombre de patients exposés à au moins un antidiabétique oral. Un même patient pouvant recevoir plusieurs classes thérapeutiques simultanément ou successivement, les catégories ne sont pas mutuellement exclusives.

Tableau 3.6 - Distribution des patients et des prescriptions par classe thérapeutique - par MSP

Classe thérapeutique	Indicateur	MSP de Tourcoing	MSP de Lille-Moulin	MSP de Guesnain	MSP de Wattrelos	Total
Toutes les classes thérapeutiques confondues	N1	6550	10373	2551	10731	30205
	N2	207961	141596	41497	403675	794729
Antidiabétiques oraux	N1	304	304	142	727	1477
	N2	10043	4545	1229	15867	31684
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	N1	58	1	4	5	68
	N2	894	1	14	47	956
Biguanides	N1	252	239	105	569	1165
	N2	3997	2276	652	6574	13499
Inhibiteurs de la DPP-4	N1	43	29	7	114	193
	N2	459	239	23	1339	2060
Analogues du GLP-1	N1	43	47	28	159	277
	N2	907	406	129	1706	3148
Inhibiteurs du SGLT-2	N1	40	30	13	91	174
	N2	181	104	45	455	785
Sulfonylurées	N1	70	52	32	213	367
	N2	1141	563	224	2463	4391
Autres médicaments hypoglycémiants	N1	29	48	17	139	233
	N2	365	470	125	1886	2846
Combinaisons de médicaments hypoglycémiants oraux	N1	120	50	4	111	285
	N2	2099	486	17	1397	3999

N1 : Nombre de patients / N2 : Nombre de prescriptions / DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4 / MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle / GLP-1 : glucagon-like peptide 1 / SGLT-2 : sodium/glucose cotransporteur 2

3.3.1.2 Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques des patients traités par AD oraux sont présentées dans le Tableau 3.7, par MSP et pour l'ensemble des MSP confondues.

Sur les 1 477 patients sous AD oraux, la majorité sont âgés de 46 ans et plus, avec 57,6 % de patients âgés de 65 ans ou plus (n = 850) et 35,3 % dans la tranche 46–64 ans (n = 522). Les patients âgés de moins de 45 ans représentent une proportion plus limitée de la population (6,9 %, n = 103), dont seulement 0,3 % âgés de 18 à 25 ans (n = 4).

La répartition par sexe est globalement équilibrée, avec 51,9 % d'hommes (n = 766) et 48,1 % de femmes (n = 711).

Cette distribution est comparable entre les différentes MSP, sans déséquilibre marqué en faveur d'un genre ou d'un groupe d'âge spécifique.

Tableau 3.7 - Caractéristiques démographiques de la population étudiée – traitée par un antidiabétique oral

Indicateur	Paramètre	MSP de Tourcoing	MSP de Lille-Moulin	MSP de Guesnain	MSP de Wattrelos	Total
Catégories d'âge	18–25 ans	1	3	0	0	4
	26–45 ans	28	43	7	21	99
	46–64 ans	140	127	39	216	522
	≥ 65 ans	135	131	96	488	850
Genre	Femme	142	149	73	347	711
	Homme	162	155	69	380	766
Total des patients		304	304	142	727	1477

MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle

Ces caractéristiques démographiques, associées à la description des classes thérapeutiques prescrites, constituent le cadre des analyses suivantes, consacrées à l'évaluation des règles de PIPAD et des recommandations de la SFD, sur l'ensemble des quatre MSP.

3.3.2 Application des règles PIPAD et des recommandations de la SFD aux données des MSP

3.3.2.1 Règles de prescriptions potentiellement inappropriées des antidiabétiques

Le tableau en annexe 9 présente les résultats détaillés de l'application des 42 règles de PIPAD aux données des quatre MSP combinés. Pour chaque règle, sont rapportés le mode d'identification (structuré et/ou semi-structuré, non structuré, ou combiné), le nombre de patients éligibles (patients exposés au médicament concerné), le nombre et la proportion de patients présentant l'événement recherché, ainsi que le niveau d'alerte de la règle, la décision finale d'implémentation, la raison d'exclusion ou d'adaptation et l'action requise.

a. Mode d'identification

Parmi les 42 règles de PIPAD, 15 règles reposaient exclusivement sur des données structurées (et/ou semi-structurées) (données biologiques, prescriptions et âge), tandis que 6 règles ne pouvaient pas être identifiées par cette dernière méthode et pour lesquelles le recours à la méthode non structurée a été obligatoire. Pour les 21 règles restantes, une approche combinée intégrant à la fois les données structurées, semi-structurées et les notes cliniques a été employée.

L'utilisation conjointe des données structurées et non structurées a permis, pour plusieurs règles, d'augmenter le nombre de patients identifiés par rapport à l'approche structurée seule.

Cette approche combinée améliore la sensibilité de détection, mais pose la question de la spécificité clinique des alertes générées, justifiant des adaptations ciblées des règles ou des champs lexicaux utilisés. Par exemple, pour la règle RO15 visant à détecter les affections pouvant entraîner une hypoxie chez les patients sous metformine, le nombre de patients identifiés est passé d'un seul avec la méthode structurée uniquement à 178 avec la méthode combinée. Cependant, compte tenu du contexte de la règle, celle-ci a été considérée comme présentant un risque d'*over-alerting*, nécessitant un avis d'expert pour trancher.

b. Niveau d'alerte

L'évaluation des 42 règles candidates a mis en évidence une hétérogénéité importante dans leur niveau de détection au sein des données de soins primaires.

Règles associées à un risque d'over-alerting

Onze règles ont présenté un risque d'*over-alerting*, c'est-à-dire qu'elles génèrent un volume de détections excessif, incluant de nombreux faux positifs. La proportion de patients avec l'évènement variait de 6,3 % à 100 % selon la règle.

Ce comportement s'explique par plusieurs facteurs. Premièrement, la définition trop large des critères d'inclusion et l'absence de granularité suffisante dans les données structurées pour affiner le signal ont conduit à une détection de situations cliniques hétérogènes dont seule une minorité est réellement pertinente. C'est le cas par exemple des règles RO19 et RO22 visant respectivement à détecter la présence d'une affection hépatique chronique ou d'une affection pancréatique chez les patients sous traitement antidiabétique. Deuxièmement, la présence d'informations cliniques difficilement réductibles à des critères binaires. Les règles portant sur le suivi du DFG ou de l'HbA1c, bien que parfaitement détectables en structure, génèrent des alertes systématiques sans capacité à hiérarchiser leur pertinence selon le contexte clinique individuel.

Règles associées à un risque d'under-alerting

Dix-huit règles ont présenté un risque d'under-alerting, avec une détection faible ou nulle des situations cliniques pourtant bien identifiées. La proportion de patients avec l'évènement variait de 0 % à environ 4 % selon la règle.

Ceci s'explique par la nature même des critères déclencheurs. D'une part, certaines règles reposent sur des événements aigus ou transitoires (pancréatite aiguë, injection de produit de contraste, intervention chirurgicale, infection cutanée aiguë, épisode de déshydratation) qui sont difficiles à retracer dans des données longitudinales de soins primaires.

D'autre part, d'autres règles dépendent d'éléments peu ou pas standardisés car liés au vécu et au contexte (peur de l'injection, refus de traitement, hypoglycémies symptomatiques) ou à des situations très spécifiques rarement documentées (dysphagie, dépendance sans aide à domicile, antécédents ciblés comme coma acido-cétosique ou lithiase biliaire). Dans la plupart des cas, lorsque l'information existe, elle est principalement consignée en texte libre avec une forte variabilité de formulation, ce qui limite une détection fiable et augmente le risque de sous-détection.

Règles avec un niveau de détection inappréciable

Cinq règles n'ont pas permis de conclure quant à leur détectabilité, soit en raison d'un trop faible nombre de cas dans la base, soit parce que les critères, bien que potentiellement présents, sont exprimés de manière trop hétérogène pour permettre une évaluation fiable. C'est notamment le cas des règles portant sur les contextes aigus de troubles digestifs ou les atteintes de l'arbre génito-urinaire, où la frontière entre épisode banal et situation justifiant une intervention reste difficile à objectiver. La proportion de patients avec l'évènement variait de 4 % à environ 9 % selon la règle.

Règles avec un déclenchement approprié

Huit règles ont montré un niveau de détection cohérent avec les attentes cliniques, sans sur-alerte ni sous-alerte marquée. Il s'agit principalement de règles reposant sur des données bien structurées et régulièrement documentées (âge, HbA1c, Indice de masse corporelle (IMC), associations thérapeutiques), avec des critères binaires simples et peu ambigus (co-prescription de deux classes, seuil d'IMC, seuil d'âge), et ne nécessitant pas d'interprétation contextuelle ou de jugement clinique difficile à objectiver dans la base. La proportion de patients avec l'évènement variait de 0,5 % à environ 45 % selon la règle.

3.3.2.2 Règles issues des recommandations de la SFD

Le tableau en annexe 10 présente les résultats de l'application, sur les bases de données des quatre MSP, du groupe de règles cliniques issues des recommandations de la SFD. Ces règles concernent l'adaptation posologique ou la non-indication de certains AD oraux selon la fonction rénale.

L'identification des règles a été exclusivement basée sur les données structurées : biologiques (débit de filtration glomérulaire) et médicamenteuses.

Globalement, l'application des règles structurées a permis d'identifier un très faible nombre de patients présentant l'événement recherché, avec des proportions systématiquement inférieures à 1 % pour la majorité des règles. Plusieurs règles n'ont identifié aucun patient concerné, malgré des effectifs éligibles parfois élevés.

Cette situation d'*under-alerting* suggère que les données structurées disponibles dans les 4 MSP ne permettent pas de capturer de manière exhaustive les situations cliniques ciblées par ces règles.

Pour toutes les règles concernées, un avis d'expert clinique et informatique a été jugé nécessaire afin d'interpréter ces résultats et d'évaluer si cet *under-alerting* reflète une réelle rareté des situations cliniques ou une limitation des informations disponibles dans les bases de données initiales, notamment en l'absence de contextualisation clinique.

3.3.3 Synthèse décisionnelle des règles évaluées

À partir des tableaux détaillés d'application des règles sur les bases de données des 4 MSP, une synthèse décisionnelle a été réalisée afin de classer chaque règle selon sa pertinence d'implémentation en soins primaires.

La Figure 3.1 synthétise l'ensemble de cette démarche décisionnelle, en présentant la répartition finale des règles analysées selon leur statut.

Au total, 62 règles ont été analysées, comprenant 42 règles issues de PIPAD et 20 règles issues des recommandations de la SFD.

Parmi ces 62 règles, 8 règles sont conservées en l'état, 42 règles nécessitent une adaptation, tandis que 12 règles ont été écartées.

Les 42 règles nécessitant une adaptation étaient principalement associées à des situations d'*under-alerting* (n=28) ou d'*over-alerting* (n=9), pour lesquelles un avis d'expert clinique et informatique est requis afin d'ajuster les critères d'identification, et par conséquent, le niveau de déclenchement. Par ailleurs, 5 règles ont été classées comme présentant un niveau de déclenchement non appréciable, ne permettant pas de conclure de manière formelle à une situation d'*over-* ou d'*under-alerting* sur la base des seules données disponibles.

Enfin, parmi les 12 règles écartées, 10 l'ont été en raison de l'absence d'information exploitable dans les données, tandis que 2 règles relevaient principalement d'une situation d'*over-alerting*, pour laquelle une action d'éducation thérapeutique était jugée plus appropriée qu'une alerte automatisée.

Cette synthèse met en évidence que la majorité des règles nécessitent une adaptation au contexte des soins primaires, soulignant l'importance d'une évaluation préalable avant de procéder à une implémentation en condition réelle.

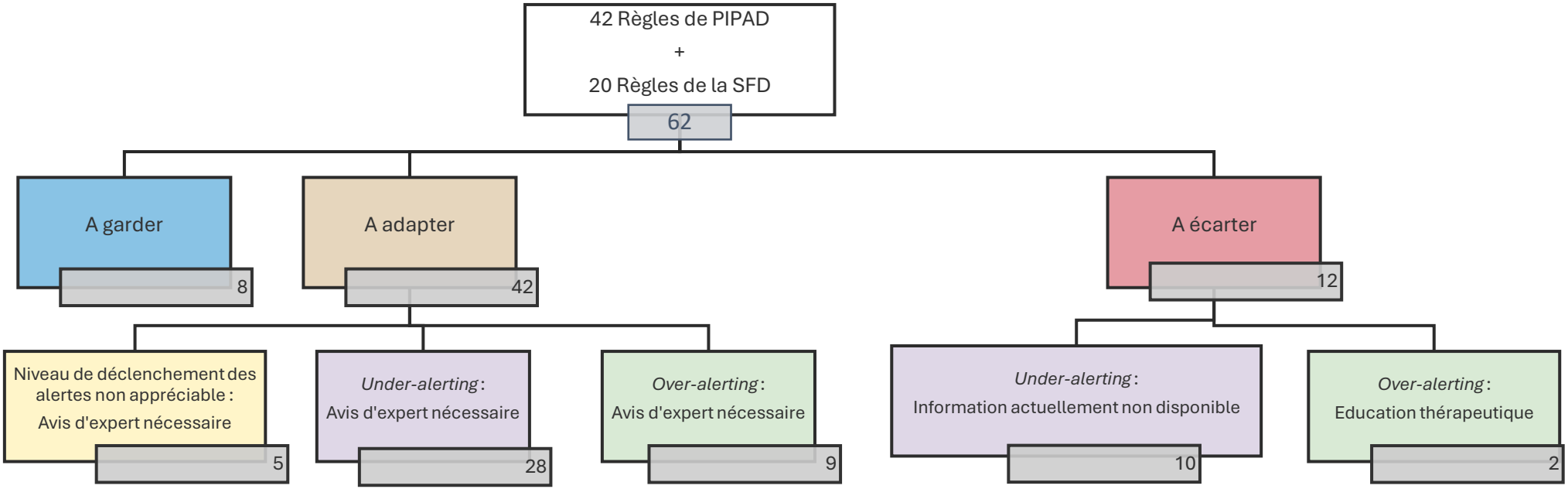


Figure 3.1 - Synthèse décisionnelle des règles évaluées

PIPAD : Prescriptions potentiellement inappropriées des antidiabétiques / SFD : Société Francophone du Diabète

3.4 Discussion

Ce chapitre s'inscrit dans une logique d'évaluation de règles, antérieure à tout déploiement de SADM en soins primaires. L'objectif était d'évaluer, sur données rétrospectives issues de quatre MSP, la faisabilité technique de 62 règles cliniques candidates (42 issues de PIPAD et 20 des recommandations de la SFD), en vérifiant la disponibilité des critères requis et la détectabilité des situations ciblées dans les données réelles.

Classification des règles évaluées

L'analyse a fait émerger une typologie des règles qui dépasse la simple différence entre les modes d'identification utilisés. Ce n'est pas tant la méthode d'extraction (structure, texte libre, ou combinaison) qui détermine à elle seule le risque de sur-alerte ou de sous-alerte, mais plutôt l'interaction entre la méthode et les caractéristiques intrinsèques de chaque règle, notamment la nature des informations cliniques mobilisées.

Les règles associées à un risque d'over-alerting partagent une caractéristique commune. Elles reposent toutes sur des critères trop larges ou insuffisamment granulaires, capturant un volume important de situations dont seule une fraction est cliniquement pertinente. Le problème n'est pas ici l'absence d'information, mais au contraire son abondance non discriminante. Les données structurées, par leur nature binaire, amplifient ce phénomène. En effet, la simple présence d'un code diagnostique ne permet pas de distinguer une pathologie stable d'une situation justifiant une intervention. De même, les règles portant sur des indicateurs de suivi, bien que parfaitement détectables, génèrent des alertes systématiques sans capacité à hiérarchiser leur pertinence selon le contexte clinique individuel. Ce constat rejoint les travaux de Scheepers-Hoeks et al. (135) qui soulignent l'intérêt de la validation thérapeutique rétrospective pour distinguer les alertes cliniquement pertinentes de celles qui ne font que du bruit. Sans cette étape, le risque est d'implémenter des règles qui contribueront à la fatigue des alertes et au rejet du système par les cliniciens (124,168–172) .

Les règles associées à un risque *d'under-alerting* illustrent une difficulté symétrique à *l'over-alerting* : la détection faible ou nulle de situations cliniques pourtant bien identifiées comme pertinentes. L'analyse des causes montre que ce comportement est également lié à la nature même des critères déclencheurs en association avec une information non structurée difficilement repérable dans les notes des MG. Trois catégories d'éléments sont particulièrement exposées : les événements aigus ou transitoires, difficiles à retracer dans des données longitudinales ; les éléments liés au vécu et au contexte du patient, rarement formalisés ; et les situations très spécifiques, peu documentées ou consignées avec une forte variabilité de formulation.

Ceci est en concordance avec les limites identifiées par Darmon et al. (88) sur les données de soins primaires français, où les auteurs soulignent une faible structuration des données, à l'exception de celles relatives à la prescription médicamenteuse. Cette situation, associée à une prédominance du texte libre et à une dispersion des sources, complexifie la détection automatisée des situations cliniques pertinentes.

Les règles avec un niveau de détection inappréciable posent une question méthodologique distincte : celle du seuil minimal de cas requis pour valider une règle. Certaines situations cliniques, bien que pertinentes, sont trop rares dans la base pour permettre une évaluation robuste, ou trop hétérogènes dans leur expression pour être capturées de manière fiable. Ce type de règles nécessite une adaptation et validation par les praticiens pour s'assurer de leur pertinence en pratique.

Les règles avec un déclenchement approprié présentent des caractéristiques communes qui pourraient guider la priorisation des efforts d'implémentation : données structurées systématiquement disponible, critères objectifs et standardisés, absence de jugement clinique contextuel. L'âge, l'IMC, les associations médicamenteuses ou les seuils biologiques standardisés s'avèrent être des terrains favorables à une automatisation fiable.

Dans ce contexte, l'évaluation de la détectabilité des règles devient une étape encore plus critique. Avant même de s'interroger sur leur pertinence clinique, il faut d'abord s'assurer de leur faisabilité technique dans un environnement où les données sont par nature plus hétérogènes.

Partage et mutualisation des connaissances

Ce travail s'inscrit dans une dynamique plus large de réutilisation des données de santé en soins primaires, particulièrement dynamique en France et dans l'espace francophone. La constitution de bases de données réutilisables à partir des dossiers médicaux électroniques constitue un prérequis méthodologique pour ce type d'approche (88,89).

Au-delà des infrastructures, se pose la question du partage des connaissances entre équipes. Comme évoqué lors des dernières journées francophones des SADP (2025), la création d'une base mutualisée regroupant les traductions formalisées de règles cliniques (algorithmes pharmaceutiques, critères d'alertes, choix de codage) constituerait un levier majeur pour assurer la continuité et l'avancement des travaux (58).

Une communauté de pratique s'est mise en place pour travailler collectivement au partage, à l'harmonisation et à la construction de méthodes et de procédures communes (173). Un outil de partage dédié permettrait de capitaliser les retours d'expérience sur la détectabilité des règles selon les contextes de soins, évitant ainsi la redondance des efforts et accélérant l'identification des règles effectivement implémentables.

Cette mutualisation serait d'autant plus précieuse que la traduction en terminologies standards (CIM-10, ATC, LOINC…) représente un investissement intellectuel et technique conséquent, nécessitant une expertise pointue. En effet, la formalisation progressive des recommandations en langage structuré, puis en code exécutable, nécessite une documentation rigoureuse des choix effectués à chaque étape pour garantir la traçabilité et la reproductibilité (138).

Limites

Ce travail présente plusieurs limites, qui tiennent à la fois aux caractéristiques de la base de données initiale, aux choix méthodologiques pour l'extraction d'information, et à l'absence de référence clinique absolue.

Liées à la base de données : La base mobilisée, initialement constituée et homogénéisée au format OMOP-CDM dans le cadre d'un précédent travail de thèse, repose sur des données de soins primaires où une large part des informations cliniques est saisie en texte libre (92). Cette caractéristique, si elle reflète la réalité des pratiques, complique l'association des concepts à des terminologies standards et limite la détection automatisée de certaines situations (92,174,175).

Liées à la méthode d'extraction dans le texte libre : Pour l'exploration des notes cliniques, des méthodes d'extraction par règles (expressions régulières, gestion des négations) ont été employées. Ces approches présentent l'avantage d'être transparentes et facilement ajustables mais elles restent sensibles à la variabilité de rédaction et ne permettent pas de capturer l'ensemble des informations pertinentes, exposant à un risque d'*over-alerting* si le champ lexical est trop large et à un risque d'*under-alerting* si le champ lexical est trop restreint (176).

Liées à l'absence de gold standard : En l'absence d'une référence clinique validée (examen manuel exhaustif ou recueil prospectif), il n'a pas été possible de calculer des métriques de performance classiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) pour l'ensemble des règles. Les proportions de patients identifiés doivent donc être interprétées comme des indicateurs de détectabilité, non comme des mesures de validité clinique ou technique (cf. section 1.4.3.1).

Malgré ces limites, ce travail constitue une phase exploratoire préliminaire à toute implémentation opérationnelle. Il vise avant tout à guider les choix ultérieurs en objectivant, sur données réelles, la détectabilité des règles candidates. a méthode employée, bien que perfectible, présente l'avantage d'être systématique et traçable, garantissant la reproductibilité des évaluations.

Perspectives

Dans la continuité de nos résultats, plusieurs axes de travail se dégagent pour donner suite à cette phase exploratoire.

En premier temps, pour les 42 règles nécessitant une adaptation, une étape de révision collégiale s'impose. Un avis d'expert clinique et informatique devra être sollicité pour trancher, au cas par cas, entre un ajustement des critères de détection ou une exclusion de la règle. Cette expertise permettra de distinguer, pour les situations d'under-alerting, ce qui relève d'une lacune documentaire de ce qui justifie un élargissement des critères ; et pour les situations d'over-alerting, d'identifier les éléments discriminants permettant d'affiner la spécificité des règles sans perdre en sensibilité.

Deuxièmement, l'exploration de méthodes d'extraction alternatives mérite d'être approfondie. Des approches plus sophistiquées de traitement automatique du langage naturel, voire le recours à des modèles d'IA récents, pourraient améliorer la détection dans le texte libre tout en conservant une certaine explicabilité (177,178). À cet égard, l'intégration de l'outil d'IA Nabla au sein du logiciel Weda® constitue une évolution notable (179). Cet assistant, qui génère automatiquement des comptes rendus structurés à partir des échanges verbaux et propose un encodage CIM-10 des antécédents, pourrait à terme enrichir la qualité et la standardisation des données cliniques disponibles (179). Dans la perspective du projet PriCaDa-2, la disponibilité de données de soins primaires mieux structurées permettrait de réappliquer les mêmes scripts d'extraction sur une base enrichie, et d'évaluer dans quelle mesure l'amélioration du codage amont facilite la détection automatisée des règles.

Troisièmement, une extension de l'évaluation à d'autres bases de données serait intéressante pour consolider et généraliser nos observations. D'une part, l'EDS INCLUDE du CHU de Lille permettrait de tester les mêmes règles sur des données hospitalières rétrospectives, afin de comparer la détectabilité selon le contexte de soins (180). D'autre part, une validation prospective pourrait être envisagée au sein d'un système d'aide à la décision pharmaceutique déployé au CHU de Lille (62). L'hôpital, avec des données plus structurées et des pratiques de documentation plus standardisées, offrirait un terrain de contraste intéressant pour croiser les résultats obtenus en soins primaires et objectiver les spécificités de chaque milieu.

Enfin, dans une perspective cohérente avec l'objet initial de ce chapitre, les règles qui auront été validées à l'issue de ces différentes étapes d'évaluation pourraient être intégrées dans un tableau de bord destiné à alerter les MG sur ces situations à risque. Un tel outil a déjà été développé par Mathilde Fruchart dans le cadre de ses travaux de thèse, et constitue une base solide pour cette implémentation (92).

Il permettrait, pour les règles retenues après les différentes couches d'évaluation pré-implémentation, de les tester en prospectif, en temps réel, au plus près des pratiques cliniques. En effet, une étude, évaluant un SADM destiné aux MG, a montré que l'utilisation d'un SADM améliore significativement l'adhésion aux parcours de soins cliniques ainsi que le contrôle glycémique (114).

Dans un autre contexte, Song et al. ont démontré que l'utilisation d'un SADM améliore l'administration du traitement anti-hypertenseur conformément aux recommandations (181). Ceci consolide l'idée que l'intégration de ces règles dans un système d'alerte offrirait ainsi l'opportunité d'évaluer non seulement leur détectabilité, mais également leur utilité réelle en condition d'usage et leur acceptabilité par les cliniciens de soins primaires.

Ces perspectives s'inscrivent dans une logique d'amélioration continue : la phase exploratoire présentée ici constitue la première brique d'un processus itératif, où chaque nouveau jeu de données et chaque méthode d'extraction plus performante permettront d'affiner la détection et, in fine, de proposer aux cliniciens des alertes à la fois sensibles, spécifiques et adaptées à leur contexte d'exercice.

3.5 Synthèse

Ce travail confirme que la détectabilité d'une règle clinique ne dépend pas seulement de la méthode d'extraction choisie, mais également de ses caractéristiques intrinsèques et de l'adéquation entre les informations qu'elle mobilise et la réalité des données de soins primaires. La phase de criblage rétrospectif pré-implémentation n'est pas une option mais une nécessité méthodologique pour distinguer les règles immédiatement exploitables de celles nécessitant un enrichissement, une adaptation, ou un abandon.

Avec seulement 8 règles conservées en l'état sur 62 analysées, nos résultats illustrent l'importance de cette étape d'évaluation préalable. Ils soulignent également que toutes les recommandations cliniques, même validées par des experts, ne sont pas nécessairement implémentables sous forme d'alertes automatisées dans le milieu spécifique des soins primaires.

Dans un contexte où les données sont par nature plus hétérogènes et moins structurées qu'à l'hôpital, cette phase conditionne la pertinence et l'acceptabilité future des SADM. Elle permet non seulement d'éviter des investissements techniques inutiles, mais aussi de garantir que les alertes qui seront finalement déployées reposent sur une détection fiable et cliniquement pertinente.

Dans la continuité de ces travaux menés en soins primaires, les chapitres suivants proposent un changement d'échelle et de cadre d'application en se déplaçant vers le contexte hospitalier. Ce nouveau terrain d'étude, structuré autour de l'essai clinique multicentrique DETECT-IP, permettra d'évaluer des règles pharmaceutiques cette fois-ci post-implémentation, au sein d'un SADM déjà déployé en routine.

A retenir

- Le **chapitre 3** met en place une démarche complète de criblage avant implémentation pour tester des règles sur des données réelles de soins primaires, afin de vérifier leur faisabilité et leur détectabilité.
- La traduction des règles, du texte clinique vers une définition codée exécutable, constitue un travail structurant qui conditionne la reproductibilité et la transférabilité entre équipes et sites.
- La détectabilité des critères apparaît comme un prérequis méthodologique : une règle peut être cliniquement pertinente tout en restant inapplicable si l'information n'est pas disponible ou exploitable dans la base.
- L'exploitation des données structurées permet une exécution simple et reproductible, mais expose à un risque d'*over-alerting* lorsque les critères sont trop larges ou insuffisamment contextualisés.
- L'*under-alerting* en soins primaires s'explique souvent par la nature des critères, liés à des événements transitoires ou à des informations peu codées, rendant leur repérage difficile, y compris via le texte libre.
- La synthèse décisionnelle fournit un cadre opérationnel pour prioriser les règles à conserver, celles à adapter et celles à écarter, évitant d'investir dans des règles non exploitables en condition réelle.
- L'adaptation au contexte des soins primaires ressort comme indispensable, justifiant une phase de criblage rétrospectif systématique avant toute intégration dans un SADM.

Chapitre 4

Présentation de l’essai DETECT-IP

Chapitre 4

4.1 Contexte et motivation de l'étude

4.1.1 Contexte

Dans le manuscrit, les chapitres 4, 5 et 6 s'inscrivent dans la continuité du travail présenté précédemment autour de la place des règles cliniques et de leur évaluation, en apportant un terrain d'étude complémentaire : le contexte hospitalier. Il permet de changer d'échelle et de cadre d'application, en décrivant un projet multicentrique structuré autour d'un essai clinique (DETECT-IP), où les règles pharmaceutiques sont intégrées à un système d'aide et évaluées dans une organisation de soins déjà fortement outillée.

Ce présent chapitre vise à présenter le cadre scientifique et méthodologique dans lequel s'inscrit la deuxième partie de la thèse. Il reprend les éléments structurants de l'essai tels que définis dans le protocole, afin de situer précisément le contexte dans lequel ont été menées les différentes étapes du travail doctoral. L'objectif de ce chapitre est de poser les fondements nécessaires à la compréhension du projet global.

4.1.2 Motivation de l'étude

4.1.2.1 Introduction

Comme présenté dans le chapitre 1, les effets indésirables des médicaments (EIM) sont associés à la multimorbidité et à la polymédication et sont donc fréquents chez les personnes âgées hospitalisées (4). Ces événements majorent, à leur tour, le risque de morbidité, de mortalité et d'hospitalisations non programmées, et sont également susceptibles d'engendrer des dépenses de santé supplémentaires (2,182). La prévention des EIM chez les personnes âgées hospitalisées constitue ainsi un enjeu prioritaire. À cette fin, différentes stratégies ont été développées, notamment la révision des traitements médicamenteux, la mise en place de protocoles de déprescription et l'utilisation d'outils destinés à identifier les PPI (82,183).

Vu l'informatisation massive des systèmes de prescription et des données de santé, les SADM sont considérés comme un moyen prometteur pour détecter en temps réel les situations liées aux EIM et de suggérer des mesures correctives. Cependant, les SADM doivent encore être optimisés sur le plan pratique (184). Par exemple, l'étude de Rommers et al. rapporte une efficacité de leur SADM de seulement 10 % (82). De l'autre côté, l'étude de De Wit et al. fait état d'une efficacité de 3,6 % (185). Ces faibles performances étaient principalement liées au manque de pertinence des algorithmes pharmaceutiques déployés (82,185).

Plusieurs revues systématiques de la littérature ont montré que les SADM ont un faible impact sur les EIM dans la pratique courante (y compris chez les personnes âgées) (184,186).

D'une part, le risque iatrogène n'est pas détecté de manière fiable en raison du manque de spécificité des règles intégrées dans les SADM, conduisant à une génération excessive d'alertes ou « over-alerting » (82,185). D'autre part, le SADM interrompt fréquemment le médecin au moment de la prescription, ce qui peut induire une fatigue liée aux alertes (« alert fatigue ») (132, 186).

L'ensemble de ces constats suggère que l'efficacité des SADM dans la prévention des EIM pourrait être améliorée en respectant deux principes fondamentaux : la conception de règles spécifiquement adaptées aux EIM et l'intégration rigoureuse et appropriée de ces règles dans les processus de soins hospitaliers (97).

Ces étapes nécessitent des compétences variées et l'implication d'une équipe pluridisciplinaire composée de pharmaciens cliniciens, de pharmacologues, de médecins spécialistes, d'experts en facteurs humains et de spécialistes en informatique médicale.

Le projet DETECT-IP a été conçu pour répondre à ces enjeux. Au cours des dernières années, notre équipe a développé des méthodes et des systèmes permettant de détecter des situations à haut risque et d'évaluer le risque iatrogène, notamment dans le cadre d'un projet financé par l'Union européenne intitulé *« Patient Safety Through Intelligent Procedures in Medication »* (PSIP) (56).

Cette étude s'est concentré sur l'HK et l'IRA, car il s'agit d'événements fréquents et graves chez les patients âgés hospitalisés (193–196). En milieu hospitalier, respectivement 80,5 % des cas d'HK et 58,8 % des cas d'IRA sont induits par des médicaments (18). Par ailleurs, l'HK et l'IRA peuvent être détectées automatiquement de manière fiable, leurs définitions étant standardisées et reposant sur des variables biologiques.

Finalement, ce projet propose d'intégrer le pharmacien au processus de gestion du système d'aide. Il a en effet été montré que l'implication des pharmaciens cliniciens améliore l'acceptation des alertes par les médecins (45).

L'hypothèse de l'étude est que l'intégration de règles adaptées au sein d'un SADP, associée à l'analyse des alertes par un pharmacien clinicien, peut réduire la fréquence des HK et des insuffisances rénales aiguës.

Le projet est financé par le Ministère français de la Santé dans le cadre du Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins (PREPS), sous la référence PREPS-2019-0068.

4.1.2.2 Objectifs de l'essai

a. Objectif principal

Montrer que l'intégration de règles spécifiques à un système d'aide informatisé, associé à des procédures de gestion du risque iatrogène dédiées, permet de diminuer le nombre d'événements indésirables médicamenteux à type d'IRA et/ou d'HK chez des patients âgés hospitalisés, par comparaison à la procédure standard (soins courants).

b. Objectifs secondaires

OS n°1 : Évaluer la sécurité de l'intervention par la recherche d'événement indésirable potentiellement lié à l'arrêt d'un médicament (à partir de J3 d'hospitalisation).

OS n°2 : Évaluer les adaptations thérapeutiques mises en place en cas d'IRA ou d'HK présente dès l'entrée à l'hôpital.

OS n°3 : Déterminer la pertinence des alertes issues du SADP.

OS n°4 : Déterminer le taux d'acceptation des IP sous l'effet combiné d'alertes et d'algorithmes experts dédiés.

OS n°5 : Identifier les éléments du système de travail (outils, organisations, tâches, interactions, personnes, environnements) modifiés par l'introduction des alertes en comparant le processus de prévention/gestion des HK et IRA iatrogéniques avant et après introduction des alertes.

OS n°6 : Estimer le rapport coûts/efficacité de l'intervention dans la perspective des établissements de santé.

4.2 Cadre de l'étude

4.2.1 Design de l'étude

DETECT-IP est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, en simple aveugle, randomisée en grappes, selon un design en permutations séquentielles ou en « stepped-wedge ».

Les centres hospitaliers participants constituent les unités de randomisation (grappes). Chaque centre débute l'étude en période contrôle, puis toutes les six semaines, un nouveau centre bascule vers la période d'intervention jusqu'à la fin de l'essai, selon un ordre déterminé par randomisation (Figure 4.1).

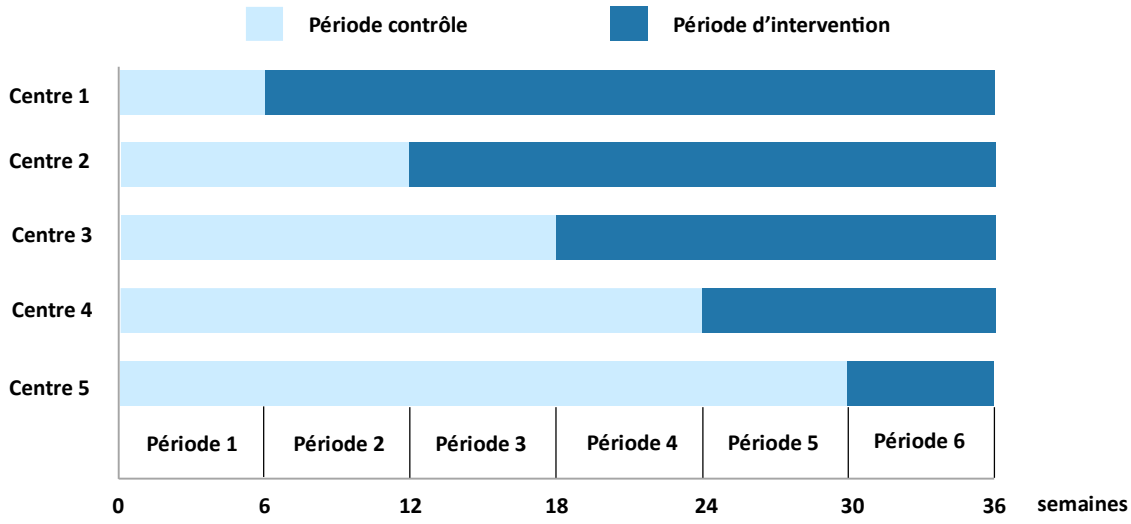


Figure 4.1 - Présentation générale des grappes et passage de la période de contrôle à la période d'intervention (64)

Cet essai a été conçu conformément aux directives CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) pour les essais randomisés en grappes en stepped-wedge (198) et aux directives « Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials » (SPIRIT) pour les essais cliniques (Figure 4.2) (199).

	DURÉE DE L'ÉTUDE							
	Recrutement [1]	Post-allocation						Clôture
ÉTAPES	0	6 semaines, t1	12 semaines, t2	18 semaines, t3	24 semaines, t4	30 semaines, t5	36 semaines, t6	t6 + sortie du patient
RECRUTEMENT :								
Sélection	X							
Consentement éclairé	X							
CONTRÔLE (C) INTERVENTION (I) :								
Centre 1		C	I	I	I	I	I	
Centre 2		C	C	I	I	I	I	
Centre 3		C	C	C	I	I	I	
Centre 4		C	C	C	C	I	I	
Centre 5		C	C	C	C	C	I	
ÉVALUATIONS :								
Caractéristiques du patient		X	X	X	X	X	X	X
Données relatives aux ordonnances des patients		X	X	X	X	X	X	X
Résultats des tests biologiques		X	X	X	X	X	X	X
Données fournies par l'e-CRF		X	X	X	X	X	X	X
Données fournies par le SADM [2]			X	X	X	X	X	X

[1] Comme il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en grappes, la répartition s'effectue au niveau des grappes.
[2] Lorsque le SADM est activé, c'est-à-dire pendant la période d'intervention.

Figure 4.2 - Calendrier SPIRIT de recrutement, d'interventions et d'évaluations (64)

4.2.2 Intervention et contrôle

L'intervention consistait en l'activation de règles pharmaceutiques spécifiques intégrées dans le SADP, visant à détecter en temps réel des situations à risque ou des événements avérés d'IRA et/ou d'HK chez des patients âgés hospitalisés. La condition contrôle correspondait aux pratiques usuelles de prise en charge **(cf. la section 4.3.2.5).**

4.2.3 Périmètre de l'étude

L'essai a été mené dans cinq établissements hospitaliers situés en France : l'hôpital Bicêtre Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), le CH de Valenciennes, le CH de Lunéville, le CHU de Lille et le CHU d'Amiens.

Les centres participants disposent d'une capacité hospitalière importante, totalisant plusieurs milliers de lits de médecine et de chirurgie, avec un volume élevé d'activité pharmaceutique. À titre d'exemple, le CHU de Lille couvre près de 1500 lits de médecine et de chirurgie et réalise plus de 10 000 IP annuelles, tandis que le CHU d'Amiens analyse environ 50 000 lignes de prescriptions par mois.

Avant le début de l'étude, l'ensemble des centres était déjà équipé d'un SADP intégré à leur activité de pharmacie clinique, avec toutefois des niveaux d'expertise, d'appropriation et de maturité d'utilisation variables selon les établissements. L'ensemble de ces centres était fortement engagé dans la validation pharmaceutique

des prescriptions et la réalisation d'IP, dans une dynamique de collaboration pluriprofessionnelle orientée vers l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (54,58,200).

Deux SADP étaient déployés au sein des cinq centres participants : quatre centres utilisaient PharmaClass® (éditeur Keenturtle) : Bicêtre, Lunéville, Lille et Amiens, tandis qu'un centre, Valenciennes, utilisait PharmIA® (éditeur Quinten).

Les services participants ont été sélectionnés en fonction de l'engagement des équipes médicales et pharmaceutiques dans l'étude (Tableau 4.1).

Tableau 4.1 - Les services participants à l'étude DETECT-IP par centre

Service / Centre	Bicêtre	Valenciennes	Lunéville	Lille	Amiens
Cardiologie	x		x		x
Chirurgie			x		
Dermatologie		x			
Endocrinologie		x			
Gastrologie		x			
Gériatrie	x	x		x	x
Infectiologie	x				x
Médecine interne	x				
Médecine polyvalente		x	x	x	
Neurologie	x	x		x	
Orthopédie					x
Pneumologie	x			x	
Rhumatologie	x	x			

4.3 Déroulement de l'étude

L'étude DETECT-IP s'est déroulée en trois étapes successives et complémentaires : (1) une phase préparatoire consacrée au développement et à la standardisation des outils décisionnels ; (2) une phase d'évaluation clinique menée selon un essai randomisé en stepped-wedge ; (3) une phase post-essai dédiée à la gestion et au traitement des données recueillies au cours de l'étude.

4.3.1 Phase 1 – Phase préparatoire

La première phase de l'étude correspondait à une étape préparatoire consacrée à la conception, à l'implémentation et à la validation des règles pharmaceutiques évaluées dans le cadre de DETECT-IP, ainsi que des CAT associées.

Cette phase visait à assurer la robustesse scientifique, la validité technique et l'homogénéité inter-centres des règles avant leur activation durant la phase interventionnelle de l'essai randomisé en stepped-wedge.

Parallèlement, une analyse organisationnelle a été conduite. Des entretiens semi-directifs ont été réalisés dans un service de chaque centre participant auprès de professionnels de santé (médecins seniors et juniors, infirmiers, biologiste et pharmacien clinicien), afin de décrire les modalités de prévention et de prise en charge des situations d'IRA ou d'HK durant la phase contrôle, c'est-à-dire avant l'activation des règles. Cette démarche s'inscrivait dans l'objectif secondaire visant à analyser les modifications du système de travail induites par l'intervention.

4.3.1.1 Origine et élaboration des règles

Les règles intégrées et évaluées dans le cadre de DETECT-IP ont été élaborées à partir d'une analyse approfondie de la littérature scientifique ainsi que de travaux antérieurs menés notamment dans le cadre du projet PSIP, incluant une thèse universitaire et des publications scientifiques (18,19,195,201–204).

Pour garantir leur déploiement multi-centres, les règles retenues devaient être suffisamment génériques tout en restant cliniquement pertinentes. Cela implique que toutes les variables mobilisées soient accessibles et utilisables dans chaque SADP.

Ces règles se répartissaient en deux catégories :

- (1) règles de prévention (RP) : des règles visant à détecter des associations médicamenteuses ou des situations cliniques susceptibles d'entraîner une HK ou une IRA au cours de l'hospitalisation. Au total, 12 règles de prévention ont été évaluées : 6 sur l'IRA et 6 sur l'HK.
- (2) règles de surveillance (RS) : des règles relatives à la surveillance d'une HK ou d'une IRA déjà présente à l'admission. Au total, 19 règles de surveillance ont été évaluées : 18 sur l'IRA et une règle sur l'HK.

La rédaction initiale des règles théoriques a été réalisée par une équipe multidisciplinaire de médecins et de pharmaciens, puis soumise à validation par un comité d'experts composé de médecins, pharmaciens, pharmacologues et ergonomes issus du CHU de Lille et des autres centres participants.

Les règles évaluées sont détaillées dans **l'annexe 11**.

4.3.1.2 Implémentation et validation technique

Après la phase d'élaboration et de validation théorique, les règles ont fait l'objet d'une phase d'implémentation informatique et de validation technique.

Cette étape visait à assurer leur intégration opérationnelle dans les SADP des centres participants, ainsi que leur bon fonctionnement en conditions réelles avant le début de la phase d'évaluation clinique.

a. Implémentation des règles

Les règles validées ont ensuite été traduites en langage semi-structuré puis en langage informatique, en collaboration avec les partenaires industriels des deux SADP utilisés (Keenturtle et Quinten). Elles ont été implémentées dans les systèmes des centres participants puis testées en conditions réelles dans les cinq centres, via un mode spécifique du SADP dans lequel les alertes n'étaient visibles que par les investigateurs principaux. Cette étape a permis d'identifier et de corriger d'éventuelles erreurs de paramétrage avant le déploiement définitif.

La majorité des règles étaient entièrement automatisées, c'est-à-dire que l'ensemble des critères déclencheurs était extrait automatiquement à partir des différents logiciels métiers, le SADP étant interopérable avec ces systèmes et intégré au flux des données cliniques. En revanche, quatre règles (RP01a, RP01b, RP02a et RP02b) étaient semi-automatisées en raison de l'indisponibilité informatique, au moment de l'essai, de deux variables cliniques (pression artérielle et fréquence cardiaque).

Pour ces règles, une vérification manuelle par le pharmacien clinicien, dans le dossier du patient, était nécessaire afin de confirmer la validité de l'alerte générée.

b. Validation technique

Les alertes générées ont été analysées par un comité d'experts, en termes de validité technique, c'est-à-dire, la vérification de la présence des éléments déclencheurs de la règle dans le dossier médical du patient. Les règles ont été révisées si nécessaire, puis une version consolidée a été réimplémentée dans chaque SADP avant le démarrage de la phase d'évaluation clinique. Le travail réalisé au CHU de Lille a fait l'objet d'une thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine (205).

4.3.1.3 Élaboration des CAT standardisées

Pour chaque règle implémentée, une proposition standardisée d'IP a été élaborée. La rédaction de ces CAT a été réalisée en collaboration avec un interne en gériatrie dans le cadre de sa thèse d'exercice (205), puis soumise à validation par plusieurs experts avant validation par l'ensemble des centres **(cf. la section 5.1).** Ces CAT ont été intégrées au SADP afin d'être accessibles aux pharmaciens lors de l'analyse des alertes durant la période d'intervention.

Après une phase de test de deux semaines dans les centres participants, une réunion plénière a permis de valider la version finale des règles et des CAT, lesquelles ont ensuite été définitivement intégrées aux SADP avant le lancement de la phase 2 (Annexe 12).

4.3.2 Phase 2 – Evaluation clinique

Après la phase préparatoire ayant permis l'élaboration, l'implémentation et la validation des règles pharmaceutiques ainsi que des CAT associées, la seconde phase de l'étude visait à en évaluer l'impact clinique en conditions réelles.

4.3.2.1 Durée de l'étude

Les inclusions des patients dans l'essai ont duré neuf mois (du 02/10/2023 au 10/06/2024). La période totale a été structurée en six périodes successives de six semaines chacune. L'intervention s'est poursuivie jusqu'à la sortie du dernier patient inclus dans chaque centre.

4.3.2.2 Randomisation et mise en insu

La séquence de randomisation a été générée quelques jours avant le début de l'étude sous la forme d'une table de randomisation indiquant l'ordre dans lequel les centres participants devaient entrer en période d'intervention, correspondant à l'activation du SADP (Figure 4.3). Le maintien de la confidentialité de l'ordre de passage n'était pas jugé nécessaire, puisque la randomisation portait sur le moment d'activation du SADP dans chaque centre. Seuls les patients ont été mis en insu de l'intervention.

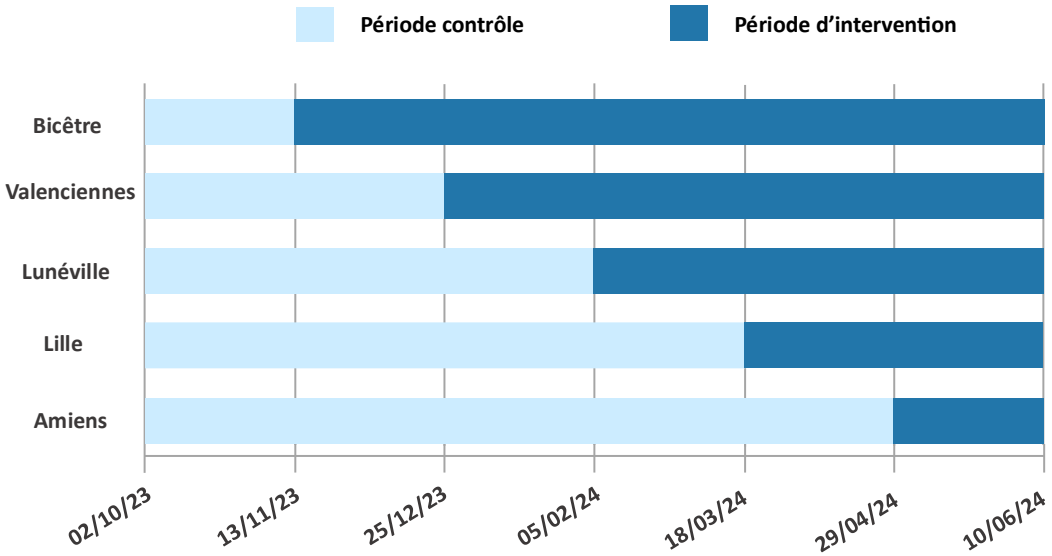


Figure 4.3 - Présentation de l'ordre du passage de la période de contrôle à la période d'intervention par centre (74)

4.3.2.3 Population et critères d'inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient : un âge ≥ 65 ans, une hospitalisation d'une durée minimale de trois jours dans un service de médecine, chirurgie ou obstétrique (MCO) participant à l'étude, le recueil d'un consentement oral éclairé à la participation, ainsi qu'une affiliation à un régime d'assurance maladie.

Les critères de non-inclusion comprenaient : une sortie ou un décès avant le troisième jour d'hospitalisation, une admission d'emblée en soins palliatifs ou en fin de vie, une mesure de protection juridique (tutelle ou curatelle), l'absence de couverture par un régime de sécurité sociale, ainsi que l'absence de recueil du consentement oral.

Le nombre de sujet nécessaire était de 4920.

4.3.2.4 Consentement

Le consentement oral éclairé des patients était recueilli afin de permettre l'utilisation des données issues de leur dossier médical. En cas de trouble neurocognitif majeur ou de syndrome confusionnel aigu empêchant l'obtention du consentement, la décision d'inclusion revenait à la personne de confiance.

Les modalités détaillées d'inclusion et de recueil du consentement sont décrites dans la section **« Contribution à la phase II ».**

4.3.2.5 Description opérationnelle des périodes

a. Période contrôle

Durant la période contrôle, les règles DETECT-IP étaient désactivées dans le SADP. Aucune alerte sur le projet DETECT-IP n'a été transmise au pharmacien clinicien. L'analyse des prescriptions reposait ainsi sur la procédure standard de validation pharmaceutique, comprenant la lecture experte des ordonnances, l'examen des données biologiques et cliniques disponibles, ainsi que la formulation éventuelle d'une IP selon les pratiques habituelles du centre, en cas de situation jugée à risque ou des événements avérés d'IRA ou d'HK.

b. Période d'intervention

Durant la période intervention, les règles DETECT-IP validées en phase 1 étaient activées dans le SADP.

Lorsqu'un patient remplissait les critères d'une règle, une alerte était générée automatiquement et en temps réel à destination du pharmacien clinicien, accompagnée d'une CAT standardisée destinée à structurer l'analyse.

L'analyse de l'alerte suivait un processus structuré en plusieurs étapes :

1. Vérification de la validité technique, consistant à confirmer la présence des éléments déclencheurs de la règle dans le dossier médical du patient ;
2. Évaluation de la pertinence clinique, tenant compte du contexte médical individuel ;
3. Formulation éventuelle d'une IP, appuyée sur la CAT standardisée associée à la règle ;
4. Suivi de l'acceptation ou non de l'IP par le prescripteur.

L'intervention était réalisée en complément des soins usuels et ne se substituait pas à la validation pharmaceutique habituelle.

c. Gestion des règles préexistantes

Pendant toute la durée de l'étude, dans les services participants, les règles préexistantes susceptibles de recouper celles évaluées dans le cadre de DETECT-IP ont été désactivées afin d'éviter toute interférence dans la prise en charge et dans l'évaluation de l'intervention. Par exemple, au CHU de Lille, la règle « HK + supplémentation potassique » ainsi que les règles relatives à l'IRA ont été désactivées. Le choix des règles à désactiver relevait des pharmaciens de chaque centre participant, en fonction des paramétrages locaux et des règles déjà présentes dans leur SADP.

d. Étude exploratoire parallèle

À titre exploratoire, et en dehors des objectifs prévus par le protocole principal, les règles évaluées dans le cadre de DETECT-IP ont été exécutées en arrière-plan (non visible au pharmacien) sur les données des patients inclus durant la période contrôle, afin d'identifier les situations dans lesquelles une alerte théorique aurait pu être générée.

Ces alertes théoriques n'étaient ni transmises aux pharmaciens ni intégrées à la prise en charge clinique ; elles n'ont donc entraîné aucune modification des pratiques durant la période contrôle. Il s'agissait d'une analyse prospective parallèle visant à caractériser le comportement théorique des règles en absence d'intervention.

e. Cas particulier – Règles avec erreur de codage

Parmi les règles implémentées, RP01b et RP02b visaient à signaler des situations chez des patients hospitalisés âgés, sans IRA, pour lesquelles une réévaluation des traitements antihypertenseurs était attendue selon le contexte clinique (infection traitée pour RP01b, absence d'infection pour RP02b). Une anomalie de codage affectant ces deux règles a été identifiée en cours d'étude puis corrigée. Les implications et l'évaluation de l'impact de cette erreur sont détaillées dans le chapitre 6.

4.3.2.6 Sécurité de l'intervention

Les risques attendus liés à l'intervention étaient considérés comme minimes, l'étude reposant principalement sur une analyse experte des prescriptions en complément des soins usuels. Tout événement indésirable grave potentiellement lié aux procédures spécifiques de l'essai devait être évalué par l'investigateur et déclaré au promoteur, tandis qu'un comité indépendant de surveillance des données assurait le suivi global de la sécurité et de la survenue des événements indésirables médicamenteux ciblés.

4.3.2.7 Sources de données et variables recueillies

Les données utilisées dans le cadre de l'étude provenaient de trois sources principales : (i) le DPI, (ii) le SADP et (iii) le cahier d'observation électronique (e-CRF).

Le DPI fournissait les caractéristiques démographiques et administratives des patients (âge, sexe, service d'hospitalisation, dates d'admission et de sortie), les prescriptions médicamenteuses (codes ATC), dates de début et de fin, posologies, voie d'administration) ainsi que les résultats biologiques (codes LOINC, valeurs mesurées, dates de prélèvement).

Le SADP enregistrait l'ensemble des alertes générées (type d'alerte, date et heure), leur validité technique, les IP associées, leur date, leur cotation de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), ainsi que le suivi et l'acceptation éventuelle par le prescripteur.

L'e-CRF recueillait les informations relatives au consentement des patients, aux critères d'inclusion et de non-inclusion, aux IP réalisées en période contrôle, ainsi qu'aux événements indésirables potentiels et au temps consacré par le pharmacien.

4.3.2.8 Sécurisation et pseudonymisation des données

Les données extraites des différents systèmes d'information hospitaliers ont fait l'objet d'une pseudonymisation avant leur transfert et leur centralisation. Un hachage de type « *Secure Hash Algorithm* » (SHA-256) a été appliqué aux identifiants permanents des patients et aux identifiants de séjour, garantissant l'impossibilité d'une réidentification directe à partir des jeux de données analysés.

Les fichiers étaient transmis quotidiennement via une connexion sécurisée (IPsec) vers un hébergeur de données de santé (HDS) certifié. Un contrôle d'intégrité par empreinte numérique était réalisé lors du transfert. L'accès aux données était restreint aux investigateurs autorisés et sécurisé par des procédures d'authentification spécifiques.

Les données ont été archivées conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

4.3.3 Phase 3 - Gestion et traitement des données

Les analyses statistiques relatives aux objectifs principal et secondaires de l'essai seront réalisées de manière indépendante par l'Unité de Méthodologie, Biostatistique et Data Management (UMBD) du CHU de Lille, à l'aide du logiciel *« Statistical Analysis System »* SAS (version 9.4 ou supérieure). Tous les tests statistiques seront bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les analyses seront conduites selon le principe de l'intention de traiter (*intention-to-treat)*, en tenant compte du design en grappes et du caractère séquentiel (stepped-wedge) de l'étude. Les comparaisons entre les périodes contrôle et intervention seront effectuées à l'aide de modèles mixtes généralisés intégrant les effets centre et période.

Le critère principal est un critère composite associant la survenue d'au moins un événement d'IRA et/ou d'HK acquis à l'hôpital (à partir de J3). L'HK est définie par une kaliémie > 5,0 mEq/L ; l'IRA selon les critères KDIGO (39) : majoration du taux de créatinine par un facteur 1,5 sur une période de 7 jours ou moins (IRA stade 1).

Les critères secondaires sont :

- OS1 : Taux de patients présentant une hypokaliémie acquise après J3.
- OS2 : Délai avant modification thérapeutique en cas d'IRA ou d'HK présente à l'admission.
- OS3 : Proportion d'alertes ayant donné lieu à une IP.
- OS4 : Taux d'acceptation des IP et impact estimé (échelle « *Clinical, Economic, and Organizational* » (CLEO) (206)).
- OS5 : Identification des modifications du système de travail induites par l'intervention.
- OS6 : Coût par événement indésirable évité (perspective hospitalière).

4.4 Considération éthique et réglementaire

Le protocole de l'étude a été évalué et autorisé par le CPP (CPP Sud-Méditerranée IV, Montpellier, France ; référence : 2021-A03211-40). Le promoteur de l'étude, le CHU de Lille, était responsable de l'ensemble des démarches administratives. Conformément à la législation française, les patients ou leur représentant légal recevaient une information orale et écrite lors de la visite d'inclusion et pouvaient refuser de participer à tout moment. Le protocole a également été déclaré auprès des autorités compétentes en matière de protection des données, et l'essai a été enregistré sur ClinicalTrials.gov (NCT05923983). Toute modification substantielle du protocole faisait l'objet d'un amendement soumis au promoteur, puis à l'approbation du CPP et des autorités compétentes, et était communiquée à l'ensemble des investigateurs.

4.5 Résumé de l'essai DETECT-IP

Le Tableau 4.2 présente brièvement les principaux éléments du protocole de l'essai DETECT-IP.

Tableau 4.2 - L'essai DETECT-IP : points clés

Élément	Description
Objectif principal	Réduire l'incidence des événements iatrogènes (IRA et HK) chez les patients âgés hospitalisés via l'intégration de règles pharmaceutiques dans un SADP
Design	Essai randomisé en grappes, design en *stepped-wedge*, multicentrique (5 centres français)
Critères d'inclusion	Patients ≥ 65 ans, hospitalisés ≥ 3 jours dans un service MCO participant, consentant
Intervention	Activation de 31 règles (12 de prévention, 19 de surveillance) dans le SADP, associées à des CAT standardisées pour les pharmaciens
Contrôle	Règles désactivées ; analyse des prescriptions selon les pratiques usuelles
Critère de jugement principal	Survenue d'au moins un événement d'IRA et/ou d'HK acquis à l'hôpital (à partir de J3)
Critères secondaires	Sécurité (hypokaliémie), délai de modification thérapeutique, pertinence des alertes, taux d'acceptation des IP, impact organisationnel, coût-efficacité
Centres participants	Bicêtre, Lunéville, Lille, Amiens (PharmaClass®), Valenciennes (PharmIA®)
Période d'inclusion	9 mois (octobre 2023 – juin 2024)
Objectif d'inclusion	4 920 séjours
Originalité	Règles co-construites par une équipe pluridisciplinaire, associées à des CAT standardisées, avec une place centrale du pharmacien clinicien dans la chaîne de décision

SADP : Système d'aide à la décision pharmaceutique / MCO : Service de Médecine, Chirurgie ou Obstétrique / CAT : Conduites à tenir / IRA : Insuffisance rénale aiguë / HK : Hyperkaliémie

Le prochain chapitre sera centré sur les contributions menées au cours des différentes phases de l'essai.

Chapitre 5

Contributions au projet DETECT-IP

Chapitre 5

Ce chapitre présente les contributions personnelles réalisées dans le cadre de l'essai DETECT-IP. Bien que ce travail doctoral s'inscrive dans un projet collaboratif multicentrique, plusieurs étapes clés de l'étude ont fait l'objet d'un investissement direct et substantiel.

Ces contributions ont concerné successivement la phase préparatoire (élaboration et structuration des CAT associées aux règles), la phase d'évaluation clinique (participation active aux inclusions et au suivi des patients), ainsi que la phase de gestion et d'exploitation des données issues du SADP.

Par ailleurs, une contribution majeure a consisté en la co-rédaction de l'article de publication du protocole de l'étude (64).

Ces travaux ont progressivement conduit à une réflexion approfondie sur l'évaluation des règles pharmaceutiques et sur l'exploitation des données issues d'un SADP, constituant le cœur scientifique de la présente thèse.

5.1 Contribution à la phase I

Co-rédaction des conduites à tenir

5.1.1 Objectif et mise en situation

La contribution présentée dans cette section a porté sur la conception, la rédaction, la documentation et la structuration des CAT associées aux 31 règles pharmaceutiques intégrées dans le SADP.

L'objectif était d'harmoniser la formulation des IP dans les cinq centres participants. Chaque règle pharmaceutique devait ainsi être associée à un algorithme décisionnel structuré à destination du pharmacien clinicien, destiné à encadrer l'analyse pharmaceutique et à proposer une IP standardisée, adaptée au contexte clinique du patient et, le cas échéant, accompagnée de paramètres de surveillance (46).

Cette standardisation visait à garantir la cohérence inter-centres, à limiter la variabilité liée aux pratiques individuelles, à renforcer la reproductibilité de l'intervention et à favoriser l'appropriation des règles par les pharmaciens cliniciens.

La rédaction des CAT a été menée en collaboration avec un interne en gériatrie, dans le cadre de sa thèse d'exercice (205), selon une démarche structurée. Celle-ci s'est appuyée sur les principes de recherche bibliographique systématique utilisés dans la conduite d'une revue de la littérature, adaptés ici à un objectif opérationnel, afin d'assurer la rigueur scientifique et la qualité des CAT dans le cadre d'un ECR multicentrique d'envergure.

5.1.2 Méthodes

La rédaction des CAT a reposé sur une méthodologie reproductible et traçable, structurée en plusieurs étapes successives. Les règles évaluées ont été réparties entre les deux rédacteurs, chacun étant responsable de l'élaboration des CAT pour environ la moitié d'entre elles.

5.1.2.1 Décomposition des règles

Comme présenté dans l'**annexe 12,** au niveau de la description des règles, chaque règle évaluée peut être déclenchée par un ou plusieurs médicaments.

Afin d'assurer une documentation rigoureuse, la décomposition des règles en sous-règles, correspondant à des situations pharmacologiques spécifiques, a été primordial. Cette approche permettait d'analyser séparément chaque combinaison « événement clinique – médicament ».

À titre d'exemple, la règle RS05 « IRA + AD oraux » a été subdivisée par molécule (metformine, sitagliptine, vildagliptine, etc.), aboutissant à 11 sous-règles distinctes étudiées individuellement.

Pour les 13 règles relevant de cette contribution, la méthode décrite a conduit à l'analyse de 57 sous-règles, chacune ayant fait l'objet d'une recherche documentaire et d'une justification indépendante.

Cette décomposition a permis d'éviter les généralisations imprécises et d'adapter les CAT aux spécificités de chaque médicament, de chaque forme galénique et du contexte clinique.

L'annexe 13 détaille les sous-règles étudiées.

5.1.2.2 Stratégie de recherche documentaire

La recherche documentaire s'est appuyée sur deux types de sources. La première regroupait les sources réglementaires et institutionnelles. La seconde correspondait à une recherche bibliographique dans la littérature scientifique.

a. Etape 1 – Sources réglementaires et institutionnelles

Pour chaque médicament impliqué dans une sous-règle, une recherche documentaire systématique a été menée à partir des principales sources réglementaires et institutionnelles.

Ont ainsi été consultés, dans leur version la plus récente, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur le site de l' Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les informations publiées par l'Agence européenne des médicaments (EMA), les *Prescribing Information* de la Food and Drug Administration (FDA), les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les référentiels des sociétés savantes, ainsi que la base Vidal.

L'analyse portait de manière systématique sur les rubriques pertinentes pour l'élaboration des CAT, notamment les contre-indications, la posologie et ses modalités d'adaptation, les données spécifiques à la population âgée, les recommandations en cas d'insuffisance rénale, les éléments de pharmacocinétique, les situations de surdosage, les interactions médicamenteuses et les mises en garde particulières.

En cas de divergence entre les recommandations de la FDA et celles du RCP européen, un consensus inter-centres a conduit à privilégier les données issues du RCP, considérées comme référence réglementaire dans le contexte français de l'étude.

b. Étape 2 – Recherche bibliographique structurée

Pour chaque sous-règle, une recherche bibliographique structurée a été conduite selon une démarche méthodologique inspirée des standards des revues systématiques de la littérature.

La première étape consistait à définir précisément les concepts clés de la sous-règle considérée (par exemple : ***Acute Kidney Injury*** associé à ***Metformin***). Ces concepts étaient ensuite traduits en termes contrôlés (MeSH) et en termes libres pertinents. Des équations de recherche combinant ces différents termes étaient construites sur PubMed. Toutes les équations de recherche élaborées par concept sont disponibles en **annexe 14**.

Les résultats obtenus faisaient l'objet d'un processus de sélection en deux temps : un premier tri sur les titres et résumés, suivi d'une lecture intégrale des articles retenus.

Les données pertinentes pour l'élaboration des CAT étaient ensuite extraites de manière structurée, en lien avec les modalités d'adaptation thérapeutique, les risques identifiés et les recommandations cliniques rapportées.

Cette démarche visait à garantir une recherche exhaustive et reproductible.

À titre illustratif, l'équation utilisée pour la sous-règle RS05-Metformine « IRA + Metformine » était formulée comme dans le Tableau 5.1.

Tableau 5.1 - Exemple d'équation de recherche sur Pubmed (sous-règle « RS05 – Metformine »)

Concept	Equation de recherche
IRA	("Acute Kidney Injury" [MeSH] OR "Renal Insufficiency" [Mesh:NoExp] OR "Acute Kidney Injuries" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Injury" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Injury" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Injuries" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiencies" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiency" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiencies" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiency" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Failure*" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Failure*" [Title/Abstract])
Metformine	("Metformin" [MeSH] OR "Metformin" [Title/Abstract])
IRA AND Metformine	("Acute Kidney Injury" [MeSH] OR "Renal Insufficiency" [Mesh:NoExp] OR "Acute Kidney Injuries" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Injury" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Injury" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Injuries" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiencies" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiency" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiencies" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiency" [Title/Abstract] OR "Acute Kidney Failure*" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Failure*" [Title/Abstract]) **AND** ("Metformin" [MeSH] OR "Metformin" [Title/Abstract])

5.1.2.3 Traçabilité et quantification du processus documentaire

Afin d'assurer la traçabilité et la transparence du processus documentaire, plusieurs indicateurs ont été définis et consignés de manière systématique pour chaque sous-règle.

Dans le cadre de la recherche dans la littérature, pour chaque équation de recherche, le nombre total de références identifiées et le nombre de références effectivement consultées ont été enregistrés, permettant de calculer un pourcentage d'articles analysés (articles consultés / articles identifiés). Lorsque cela était nécessaire, une limitation temporelle (absence de restriction ou fenêtre définie en années) a été appliquée afin de privilégier les données les plus récentes et cliniquement pertinentes ; cette limitation a été explicitement documentée.

L'ensemble de ces indicateurs, ainsi que les dates de lancement des équations de recherche et les dates de mise à jour des référentiels réglementaires et institutionnels consultés, a été archivé afin de garantir la reproductibilité du processus, de justifier les choix de sélection bibliographique et d'assurer l'actualisation de la littérature mobilisée pour l'élaboration des CAT.

5.1.2.4 Analyse galénique et pharmacologique

En complément de la recherche documentaire, une analyse pharmacologique systématique a été conduite pour chaque médicament impliqué dans les sous-règles étudiées, afin d'évaluer la cohérence scientifique et la faisabilité pratique des CAT proposées.

Pour chaque médicament, ont été examinés : la voie principale d'élimination, les modalités d'adaptation posologique selon la fonction rénale, la formule de calcul de la clairance éventuellement mentionnée dans les documents réglementaires (Cockcroft-Gault, *« Modification of Diet in Renal Disease »* (MDRD) ou autre), les formes galéniques disponibles, la possibilité concrète d'ajustement posologique (sécabilité, dosages intermédiaires), ainsi que l'existence d'associations fixes susceptibles de restreindre les adaptations.

Une attention particulière a été portée à la faisabilité galénique des adaptations proposées, notamment en vérifiant la disponibilité de comprimés sécables, de solutions buvables ou de formes injectables permettant une adaptation posologique réaliste.

À titre d'exemple, pour la lévofloxacine, les recommandations prévoient, en cas de clairance de la créatinine comprise entre 20 et 45 mL/min, une dose d'entretien de 125 mg/24 h lorsque la dose initiale est de 250 mg. Toutefois, la forme orale disponible correspond à un comprimé sécable de 500 mg, sans dosage commercialisé à 125 mg.

Une alternative peut consister à recourir à la forme injectable, lorsque celle-ci est cliniquement appropriée, afin de permettre un ajustement plus conforme aux recommandations. Cette situation illustre la nécessité d'intégrer les contraintes galéniques dans l'élaboration des CAT.

5.1.2.5 Structuration finale des conduites à tenir

Les CAT ont été standardisées selon une trame commune, visant à garantir leur lisibilité, leur homogénéité inter-centres et leur intégration opérationnelle dans le SADP.

Le Tableau 5.2ci-dessous présente la structure retenue pour la rédaction des CAT, incluant les conditions complémentaires à vérifier, la CAT proposée selon le contexte clinique, les paramètres de surveillance associés, la cotation de l'IP selon la classification de la SFPC (207) ainsi que les éléments de justification documentaire.

Tableau 5.2 - Modèle de structuration des CAT intégrées au SADP

Nom de la règle dans le SADP	**CAT disponible dans le SADP**	**Sources de la CAT**
Nom de la règle dans le SADP afin de l'identifier rapidement	A. Conditions supplémentaires à vérifier pour les variables qui ne sont pas accessibles au SADP (la tension artérielle ou la fréquence cardiaque) B. D'après un consensus pluridisciplinaire, il a été décidé que la CAT à transmettre à l'équipe médicale est la suivante : 1. Diviser en plusieurs possibilités en fonction du cas clinique 2. Autre possibilité C. En parallèle : autre paramètre à surveiller si besoin	Description plus complète si besoin de la CAT et sources sur lesquelles se sont basées cette CAT (ex : RCP / bibliographie / données du centre régional de pharmacovigilance)

5.1.2.6 Validation multidisciplinaire

Le processus de validation des CAT s'est déroulé de manière progressive et structurée, selon plusieurs niveaux successifs. Une réunion initiale a d'abord permis d'harmoniser les sources documentaires et de définir la méthode suivie. Des discussions régulières, notamment lors des réunions mensuelles inter-centres, ont ensuite permis d'ajuster certaines propositions et de prendre en compte les spécificités organisationnelles locales.

Les CAT ont fait l'objet d'une relecture experte impliquant un gériatre, un infectiologue, un cardiologue, un pharmacologue du Centre Régionale de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille ainsi qu'un pharmacien clinicien, garantissant une validation à la fois clinique, pharmacologique et opérationnelle.

Une validation finale a été réalisée par l'ensemble des cinq centres participants, assurant l'adhésion collective aux CAT retenues et leur mise en œuvre homogène dans le cadre de l'essai multicentrique.

5.1.3 Résultats

5.1.3.1 Livrables produits

L'ensemble des CAT élaborées dans le cadre de ce travail est présenté en **annexe 12**. Deux documents complémentaires ont également été fournis en appui des CAT : (i) un fichier regroupant les adaptations posologiques et (ii) un document rassemblant les recommandations issues du CRPV de Lille.

5.1.3.2 Traçabilité et quantification du processus documentaire

Les indicateurs de traçabilité retenus pour documenter la recherche bibliographique et la sélection des références mobilisées pour chaque sous-règle sont présentés dans cette partie.

a. Nombre d'articles analysés par sous-règle

Le nombre d'articles effectivement analysés par sous-règle variait de 0 à 169 selon les thématiques étudiées, illustrant l'hétérogénéité du volume de littérature disponible selon les classes médicamenteuses et les situations cliniques considérées. Dans certains cas, aucune publication spécifique n'a été retrouvée à partir de l'équation de recherche (par exemple : RS05 – Glucovance « IRA + Glucovance »), les CAT reposant alors principalement sur les données réglementaires et pharmacologiques disponibles. À l'inverse, pour certaines sous-règles largement documentées, notamment concernant des antibiotiques néphrotoxiques ou des médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple : RS13 – Gentamicine « Néphrotoxicité + gentamicine » ou RS15 – Amphotéricine « Néphrotoxicité + Amphotéricine B »), plus de 100 articles ont été consultés, traduisant une exploration approfondie du corpus scientifique.

b. Pourcentage d'articles analysés par sous-règle

Le Tableau 5.3 présente la répartition des sous-règles selon le niveau de couverture bibliographique, défini par la proportion d'articles effectivement analysés parmi ceux identifiés par les équations de recherche.

Certaines sous-règles ont fait l'objet d'une consultation exhaustive lorsque le nombre de références retrouvées était limité ou directement pertinent au regard de la question clinique, notamment pour des molécules telles que la sitagliptine ou la vildagliptine. D'autres ont nécessité une consultation majoritaire des références identifiées, correspondant à un volume de taille intermédiaire permettant une exploration approfondie (par exemple : RS16 – Valacivlovir « Néphrotoxicité + Valaciclovir »). Pour une part importante des sous-règles, une sélection raisonnée a été réalisée au sein d'un volume bibliographique plus conséquent, afin de retenir prioritairement les publications les plus pertinentes (qualité méthodologique, applicabilité clinique, actualité), comme illustré par la sous-règle RS10- Céfuroxime « IRA + Céfuroxime ». Enfin, certaines sous-règles ont reposé sur une sélection très ciblée, soit parce que le volume de références retrouvées était particulièrement élevé et imposait un tri strict, soit au contraire parce que la littérature disponible était limitée ou peu spécifique, conduisant à fonder l'argumentaire essentiellement sur les référentiels réglementaires et les données pharmacologiques.

Tableau 5.3 - Répartition des sous-règles selon le pourcentage d'articles analysés

Catégorie	Définition	Nombre de sous-règles
Consultation exhaustive	100 % des articles identifiés analysés	13
Consultation majoritaire	> 50 % des articles identifiés analysés	3
Sélection raisonnée	20 % à 47 % des articles identifiés analysés	31
Sélection très ciblée	< 20 % des articles identifiés analysés	10
Total		57

c. Limitation temporelle de la recherche

Le Tableau 5.4 Tableau 5.4 présente la répartition des sous-règles selon la limitation temporelle appliquée aux recherches bibliographiques. Une partie des sous-règles a fait l'objet d'une recherche restreinte aux publications récentes (≤ 5 ans), afin de gérer un volume bibliographique important et de privilégier les données les plus actuelles dans des thématiques en évolution (par exemple : RS09 – Méropénème « IRA + Méropénème »). D'autres sous-règles ont été documentées avec une fenêtre plus large lorsque cela était nécessaire pour couvrir l'historique des connaissances (par exemple : RS05-Metformine « IRA + Metformine »). Enfin, une proportion des sous-règles a été analysée sans restriction de date, lorsque le volume de littérature était plus limité ou lorsque la documentation disponible ne justifiait pas de restriction temporelle (par exemple : RS05-Saxagliptine « IRA + Saxagliptine »).

Tableau 5.4 - Répartition du nombre de sous-règles selon la limitation temporelle appliquée

Fenêtre temporelle	Nombre de sous-règles
Sans restriction de date	18
20 ans	1
10 ans	12
5 ans	22
< 5 ans	4
Total	57

5.1.4 Apport de la contribution

Ce travail a duré environ 8 mois de la rédaction à l'implémentation des CAT dans le SADP et a conduit à la formalisation d'une méthode reproductible de construction de CAT, intégrant à la fois une recherche documentaire structurée, une analyse pharmacologique approfondie et une validation multidisciplinaire.

Il a également permis d'introduire une logique de traçabilité bibliographique systématique, garantissant la transparence des sources mobilisées et la possibilité d'actualisation ultérieure. L'intégration des contraintes galéniques dans la décision clinique a constitué un apport méthodologique majeur, en articulant recommandations théoriques et faisabilité réelle en pratique hospitalière.

En conclusion, la structuration adoptée offre un modèle transférable à d'autres SADP, en dehors du seul cadre de l'essai DETECT-IP.

5.2 Contribution à la phase II

Inclusion des patients au CHU de Lille

5.2.1 Objectif et mise en situation

La contribution présentée dans cette section a porté sur la participation au processus d'inclusion des patients au CHU de Lille durant la phase d'évaluation clinique de l'essai DETECT-IP, en collaboration étroite avec l'attaché de recherche clinique (ARC) et les équipes médicales des services concernés. L'objectif principal était de garantir un recrutement conforme au protocole et dans le respect des exigences éthiques, afin de sécuriser la qualité et la complétude des inclusions au sein du centre investigateur.

5.2.2 Méthodes

Au niveau du CHU de Lille, quatre services MCO ont participé à l'essai clinique : Gériatrie, Pneumologie, Neurologie, et Médecine polyvalente.

Durant toute la période d'étude, un screening quotidien systématique des patients hospitalisés dans ces services a été réalisé afin d'évaluer leur éligibilité selon les critères définis par le protocole. Cette étape reposait sur une analyse rigoureuse des dossiers médicaux informatisés via le logiciel Sillage®, en vérifiant notamment l'âge, la durée d'hospitalisation et l'absence de critères de non-inclusion.

Les patients identifiés comme potentiellement éligibles faisaient ensuite l'objet d'une vérification complémentaire auprès des internes ou des médecins séniors du service, afin d'évaluer la possibilité effective de recueillir un consentement éclairé, en particulier dans le service de neurologie et de gériatrie. En cas d'altération des capacités décisionnelles, la situation familiale et la présence éventuelle d'un aidant ou d'une personne de confiance étaient systématiquement vérifiées en concertation avec l'équipe médicale, afin de déterminer la possibilité d'un recueil de consentement indirect conformément au protocole. Cette étape permettait d'assurer le respect des exigences éthiques tout en confirmant l'éligibilité définitive du patient.

Le déroulement des inclusions suivait strictement la chronologie définie dans le protocole (Tableau 5.5) :

- **V0 (entrée dans un service participant)** : remise de la note d'information au patient, et le cas échéant à l'aidant principal.
- **V1 (V0 + 3 jours)** : recueil du consentement oral éclairé après vérification des critères d'éligibilité et réponse aux éventuelles questions.

Tableau 5.5 - Processus d'inclusion des patients

	Screening V0	Inclusion V1 (V0 +3 jours)	Fin de l'étude
Entrée dans un service participant	x		
Information patient	x		
Recueil du consentement oral		x	
Sortie d'hospitalisation			x

V : Visite

Le consentement était enregistré dans l'e-CRF. Chaque participant se voyait attribuer un identifiant individuel pseudonymisé, garantissant la confidentialité des données.

La stratégie d'inclusion retenue permettait la ré-inclusion d'un patient en cas de nouvelle hospitalisation, chaque séjour étant considéré comme une unité distincte d'observation.

Les inclusions ont été réalisées sur l'ensemble de la période prévue par le protocole, du 02 octobre 2023 au 10 juin 2024.

L'activité d'inclusion s'est accompagnée d'un suivi continu des patients jusqu'à la fin de leur participation, correspondant à la sortie du service participant (retour à domicile, transfert, admission en réanimation ou décès). Une liste actualisée des patients inclus était transmise quotidiennement à l'équipe de pharmacie clinique.

Durant la période contrôle (SADP désactivé), les IP réalisées en routine ainsi que les fiches de chronométrage nécessaires à l'analyse médico-économique étaient recueillies de manière non automatisée, contrairement à la période interventionnelle où elles étaient générées et tracées directement par le système. Ces interventions étaient renseignées manuellement dans l'e-CRF,

5.2.3 Résultats

Au total, 987 patients ont été inclus au CHU de Lille, avec une conduite des inclusions réalisée en binôme avec l'ARC sur l'ensemble de la période prévue par le protocole.

5.2.4 Apport de la contribution

Dans un contexte d'essai en stepped-wedge, le recrutement devait impérativement être réalisé dans une fenêtre temporelle contrainte, rendant nécessaire une adaptation continue de l'organisation afin d'atteindre les objectifs d'inclusion sans décaler le calendrier de déploiement.

Plusieurs défis ont ainsi été rencontrés et gérés au fil de l'étude : contraintes initiales de recueil du consentement (notamment l'impossibilité d'inclure les patients atteints de troubles neurocognitifs avant l'amendement du protocole et obtention de l'accord du CPP), ajustements progressifs du périmètre de recrutement avec l'ajout de services, et nécessité d'harmoniser le discours d'information pour rendre compréhensible un dispositif innovant.

En cas de difficulté opérationnelle ou de situation complexe, la cheffe de projet était sollicitée et les points étaient discutés lors des réunions mensuelles inter-centres afin d'identifier des solutions partagées, garantissant la continuité du recrutement et la cohérence des pratiques entre sites.

Cette activité d'inclusion, exigeante en termes de rigueur organisationnelle et de disponibilité clinique, a constitué une composante essentielle de la phase d'évaluation clinique du projet DETECT-IP. Elle a permis de sécuriser un processus d'inclusion homogène, traçable et conforme au protocole, tout en assurant une coordination étroite entre les équipes cliniques, l'ARC et l'équipe de pharmacie clinique.

5.3 Contribution à la phase II

Co-rédaction et publication du protocole de l'étude

En parallèle de l'activité d'inclusion des patients, une contribution majeure a concerné la co-rédaction du protocole scientifique de l'essai DETECT-IP, publié dans la revue *Trials*, avec une participation en co-premier auteur (64).

La publication a consisté à décrire de manière claire et structurée les objectifs de l'étude, son organisation, son design en stepped-wedge, les critères de jugement ainsi que les modalités pratiques de mise en œuvre dans les différents centres. Le protocole a été rédigé conformément aux recommandations SPIRIT (199), qui encadrent la rédaction des protocoles d'essais cliniques.

L'implication dans la rédaction de cet article a permis de prendre du recul sur l'essai dans son ensemble, d'en comprendre les fondements scientifiques et d'assurer la cohérence entre les hypothèses, le design choisi et la réalité du terrain. La publication du protocole avant l'analyse des résultats a également contribué à inscrire l'essai dans une démarche de transparence scientifique.

5.4 Contribution à la phase III

Nettoyage et harmonisation des bases de données

5.4.1 Objectif et mise en situation

La contribution à la phase III, correspondant à la période post-essai, a consisté en un travail approfondi de nettoyage**,** d'harmonisation et de sécurisation des extractions industrielles, préalable indispensable à la conduite d'analyses fiables. La consolidation des bases de données issues des différents éditeurs a permis de constituer une base unifiée, servant à la production des indicateurs nécessaires aux objectifs secondaires de l'essai, ainsi qu'au développement d'outils exploratoires facilitant la visualisation et l'interprétation des données.

Cette base de données constitue également le support méthodologique des analyses présentées dans le chapitre suivant, dédiées à l'objectif principal de la thèse : l'évaluation des règles après leur implémentation dans le SADP.

5.4.2 Méthodes

5.4.2.1 Périmètre des extractions et cadre de travail

À la fin de l'essai DETECT-IP, chaque éditeur industriel impliqué devait fournir, pour chaque centre, plusieurs extractions distinctes : une table des alertes générées par le SADP, une table des IP formulées, une table des prescriptions médicamenteuses, une table des résultats biologiques, ainsi qu'une table contenant les données administratives des patients.

Les extractions d'alertes intégraient à la fois les alertes transmises au pharmacien durant la période d'intervention et les alertes théoriques générées en période contrôle en mode arrière-plan (non visible). Cette distinction est décrite dans le paragraphe « **Étude exploratoire parallèle »** du chapitre 4.

La gestion et l'intégration des tables prescriptions, biologie et données patients (tables nécessaires à l'évaluation du critère de jugement principal) ont été assurées par la cheffe de projet (Dr Anaïs PAYEN). Par ailleurs, comme précédemment mentionné (cf. **Section 4.3.3**), l'analyse statistique de l'essai est réalisée par l'UMBD du CHU de Lille.

Le travail présenté dans cette section s'est concentré sur le nettoyage, l'harmonisation et la sécurisation des tables d'alertes et d'IP, dans deux environnements industriels distincts : PharmaClass® (Lille, Amiens, Bicêtre, Lunéville) et PharmIA® (Valenciennes), impliquant des structures de données différentes et des problématiques techniques spécifiques à chaque éditeur. L'ensemble du nettoyage a été réalisé sous R.

5.4.2.2 Data curation des extractions industrielles

Une démarche de data curation a été appliquée aux extractions industrielles afin de garantir leur fiabilité avant toute analyse. Elle reposait sur (i) des contrôles de cohérence internes (formats de dates, identifiants, doublons), (ii) des vérifications logiques sur les variables clés (notamment la cohérence entre les IP formulées et les statuts de lecture correspondants), et (iii) des comparaisons ciblées avec des extractions locales de référence lorsqu'elles étaient disponibles. Toute anomalie était documentée (variable concernée, centre, identifiants, exemples reproductibles) puis transmise à l'éditeur pour investigation.

a. Data curation - PharmaClass®

Les extractions transmises par Keenturtle comprenaient une table par centre englobant les données d'alertes générées par le système, les statuts de lecture, les informations de validation technique, les IP associées, ainsi que les métadonnées des règles et les éléments temporels nécessaires à l'analyse.

Premières extraction - Incohérences détectées et mesures correctives

Lors de l'analyse des premières extractions transmises par l'éditeur Keenturtle®, une incohérence majeure a été identifiée.

En contrôlant la concordance entre l'extraction industrielle et une extraction locale de référence fournie par la pharmacienne référente SADP du CHU de Lille (Dr Laurine Robert), une discordance a été mise en évidence sur le statut de lecture. Certaines alertes étaient exportées comme non lues alors qu'elles apparaissaient comme lues dans les données locales. La même incohérence a été repéré au CH de Lunéville. Ces anomalies rendaient impossible une interprétation fiable des indicateurs relatifs à la lecture des alertes et à l'activité pharmaceutique.

Après échanges avec l'éditeur et transmission des éléments problématiques documentés, une nouvelle extraction complète a été fournie, corrigeant les erreurs identifiées.

Nouvelles extractions - Harmonisation

Cette étape a consisté à supprimer les variables redondantes ou non exploitables, à normaliser les noms de colonnes selon une nomenclature commune, et à homogénéiser les codages des principales variables analytiques (statut de lecture, validité technique, IP, intérêt clinique). Certaines incohérences de libellés ont également été corrigées, notamment l'orthographe d'une règle (RS05) différemment codée selon les centres.

Les extractions ont été limitées aux patients consentants et aux périodes incluses dans le protocole. Les alertes survenues après la sortie d'étude des patients ont été exclues. Une attention particulière a été portée à la gestion des périodes contrôle et d'intervention, conformément au design en stepped-wedge, afin de garantir une classification correcte des alertes selon la phase de l'essai.

Base de données finale - consolidée

À l'issue de ces différentes étapes, une base consolidée a été constituée, comprenant 9 624 alertes valides après nettoyage complet. L'ensemble des données a été structuré selon une nomenclature unifiée entre centres, rendant la base directement exploitable pour les analyses statistiques prévues dans l'essai.

b. Data curation - PharmIA®

Les extractions transmises par Quinten étaient réparties en six périodes successives et comprenaient deux tables : la première pour les alertes générées, et la deuxième pour les IP effectuées, les informations médicamenteuses détaillées ainsi que les dates correspondant aux différents statuts des interventions. Cette organisation plus fragmentée et plus riche en variables a nécessité une analyse préalable avant toute harmonisation.

Premières extractions - Incohérences détectées et mesures correctives

Au cours de la phase d'harmonisation des premières extractions transmises par Quinten, plusieurs incohérences ont été repérées.

La première incohérence identifiée était la présence de plus de 100 000 lignes de données ne correspondant pas aux règles de l'étude. Ces lignes ont été exclues après vérification auprès de l'éditeur.

La deuxième incohérence a été repérée au cours de la jointure entre les tables d'alertes et d'IP, mettant en évidence un comportement inattendu du logiciel. En effet, lorsqu'une IP était réalisée pour une alerte donnée, celle-ci semblait automatiquement associée à d'autres alertes du même patient, y compris lorsque celles-ci concernaient des règles différentes. Ce mécanisme de généralisation a conduit à une surestimation artificielle du nombre d'interventions réellement réalisées en réponse à des alertes spécifiques.

Une autre incohérence majeure a été identifié lors de l'analyse. Il s'agit de la présence de médicaments présumés déclencheurs associés à des règles pour lesquelles ils ne constituaient pas un élément déclencheur. À titre d'exemple, du paracétamol apparaissait comme médicament concerné pour la règle RP01b, alors que cette règle porte sur des antihypertenseurs. Ces incohérences suggéraient une discordance entre la logique clinique des règles et la structuration des données exportées.

Afin de limiter l'impact de ces incohérences, un travail combinant approche algorithmique et vérifications manuelles a été entrepris. Des tables de correspondance médicament–règle ont été construites afin d'identifier les associations cliniquement plausibles, puis les interventions non cohérentes ont été neutralisées de manière ciblée. Toutefois, après correction, le nombre d'IP est passé de 87 à 17, soulignant la sensibilité des résultats au mécanisme d'appariement alertes–IP et la nécessité d'une clarification technique avant toute interprétation.

Base de données finale - Exclue

À ce stade, et en l'absence d'éclaircissements complémentaires sur le fonctionnement interne du logiciel, les données issues de PharmIA® ont été considérées comme provisoires et mises en attente d'une clarification technique de l'éditeur, afin de garantir l'intégrité des analyses finales.

Cette situation illustre la complexité de l'exploitation de données industrielles en conditions réelles et la nécessité d'un contrôle méthodologique rigoureux avant toute interprétation.

Dans ce contexte, un article décrivant les étapes clés de mise en place d'un essai multicentrique intégrant des SADP a été rédigé par la cheffe de projet (Dr Anaïs Payen) pour un numéro spécial du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Une participation en tant que co-auteur est associée à cette publication.

5.4.3 Résultats

À l'issue des étapes de nettoyage et d'harmonisation, une base consolidée des alertes issues de PharmaClass® a été constituée sous R. Elle comprend 9 624 enregistrements et 23 variables.

L'unité d'observation retenue est l'alerte : chaque ligne correspond à une alerte déclenchée par le SADP. Un même patient peut être associé à un ou plusieurs séjours ; au cours d'un séjour, une ou plusieurs règles peuvent se déclencher. Une même règle peut également se redéclencher au cours du même séjour, générant plusieurs alertes distinctes.

Le séjour est identifié via un identifiant pseudonymisé, et contextualisé par les informations suivantes : période, centre, service d'hospitalisation, ainsi que les dates d'admission, d'inclusion et de sortie de l'étude. Chaque alerte est décrite par un ensemble de variables comprenant un identifiant unique, la date de déclenchement et le code de la règle à l'origine de l'alerte.

La base intègre également les champs nécessaires à l'évaluation de l'activité pharmaceutique et du processus d'analyse : statut de lecture, date d'ouverture le cas échéant, validité technique, qualification et suivi de l'IP, ainsi que l'intérêt de l'alerte lorsque aucune IP n'est réalisée. L'ensemble a été normalisé selon une nomenclature commune, permettant une exploitation comparable entre centres et entre périodes de l'essai.

5.4.4 Apport de la contribution

5.4.4.1 Contribution à l'exploitation des données pour les objectifs secondaires n°3 et n°4

L'étape de nettoyage des données a permis de produire une base de données consolidée et directement exploitable, pour les 4 centres utilisant PharmaClass®, permettant de répondre directement aux objectifs secondaires n°3 et n°4 de l'essai.

Cette base structurée permet :

- d'évaluer la pertinence pharmaceutique des alertes (OS3),
- de calculer le taux d'acceptation des IP sous l'effet combiné des alertes et des algorithmes experts (OS4),

La base de données consolidée sera transmise à l'UMBD pour procéder aux analyses statistiques.

5.4.4.2 Contribution à l'exploitation des données pour l'objectif secondaire n°5 (Étude ergonomique)

L'étude ergonomique visait à analyser l'impact organisationnel de l'introduction des règles en comparant les processus de prévention et de gestion des HK et des insuffisances rénales aiguës iatrogéniques avant et après activation des règles pharmaceutiques dans le système.

Cette analyse ne concernait qu'un seul service par centre :

- **Amiens** – Cardiologie
- **Bicêtre** – Gériatrie
- **Lunéville** – Médecine générale
- **Lille** – Pneumologie
- **Valenciennes** – Médecine interne

Afin de permettre la confrontation des données quantitatives aux entretiens réalisés par les ergonomes, une structuration temporelle spécifique a été mise en place. Les indicateurs ont été agrégés par périodes de 14 jours, correspondant au découpage utilisé pour l'analyse qualitative.

Pour chaque centre et par période de 14 jours, les éléments suivants ont été produits :

- Distribution des patients inclus,
- Distribution des patients présents : correspond au nombre de patients effectivement suivis par le pharmacien au cours de la période considérée, incluant ceux déjà inclus et non encore sortis de l'étude, avec possibilité de chevauchement inter-périodes,
- Distribution des alertes générées,
- Distribution des alertes lues (période intervention),
- Distribution des IP,

Ces données ont permis de contextualiser les phénomènes organisationnels observés par les ergonomes et d'interpréter les variations d'activité clinique.

Outre la production des indicateurs chiffrés, une explicitation de la méthode de recueil et de l'analyse des données a été rédigée pour l'article scientifique en cours de préparation consacré à cette étude ergonomique, pour lequel une contribution en tant que co-auteur est engagée.

5.4.4.3 Développement d'un outil interactif de visualisation des alertes

Dans le cadre de l'exploitation des données issues de PharmaClass®, un outil interactif de visualisation des alertes a été développé sous R (Shiny). Le développement technique a été réalisé avec l'appui d'outils d'assistance à la programmation, notamment ChatGPT®, utilisé comme support d'aide au codage et à la structuration de l'interface. La conception, la logique analytique et le choix des indicateurs sont toutefois restés entièrement maîtrisés dans le cadre du travail doctoral.

Cet outil a été conçu afin de permettre une visualisation dynamique et multi-niveaux des alertes, au niveau du patient, de la règle et du centre.

a. Architecture du tableau de bord

L'application a été structurée autour de trois niveaux d'analyse complémentaires : patient, règle et centre. Cette organisation permettait une exploration progressive des données, allant d'une vision individuelle et chronologique à une lecture agrégée et comparative.

L'onglet « Patient » propose une visualisation chronologique des alertes survenues au cours du séjour hospitalier. Il permet d'identifier les règles déclenchées, de distinguer les alertes lues, non lues et récurrentes, et d'accéder aux informations relatives à la validité technique et à l'éventuelle IP associée. La représentation temporelle sous forme de timeline met en évidence la dynamique décisionnelle au fil des jours d'hospitalisation (Figure 5.1).

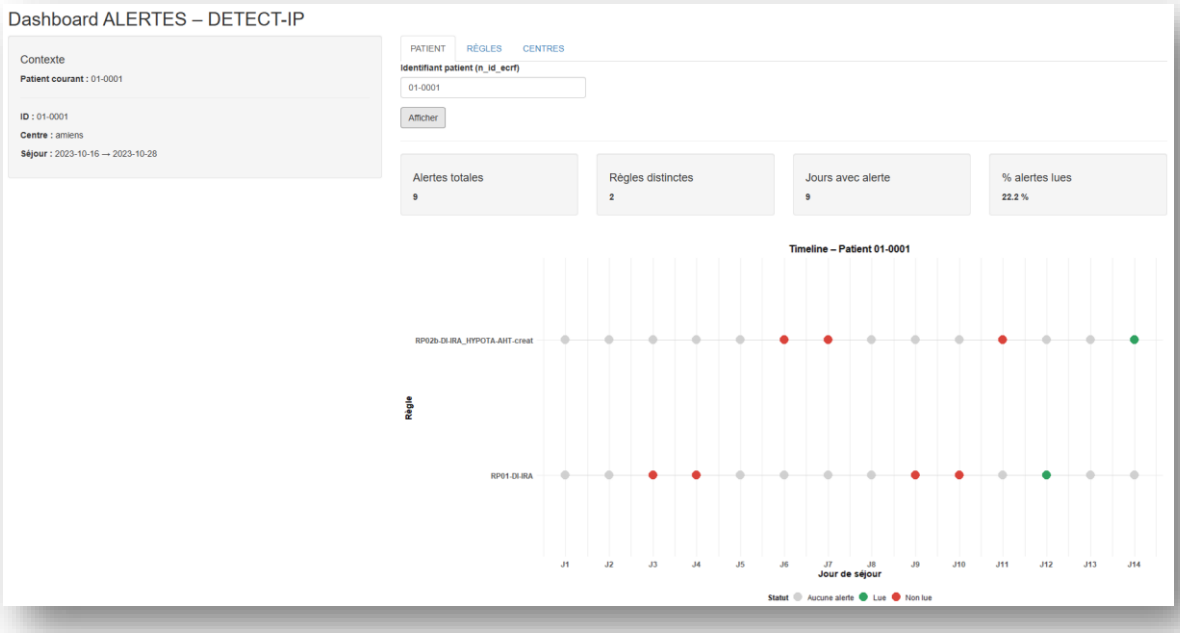


Figure 5.1 - Tableau de bord - Onglet « Patient »

L'onglet « Règles » de l'outil offre une synthèse quantitative comprenant le nombre de patients concernés, le nombre total d'alertes générées, la moyenne d'alertes par patient et la répartition par centre. La pertinence pharmaceutique est représentée sous forme de diagramme de flux structuré (Figure 5.2).

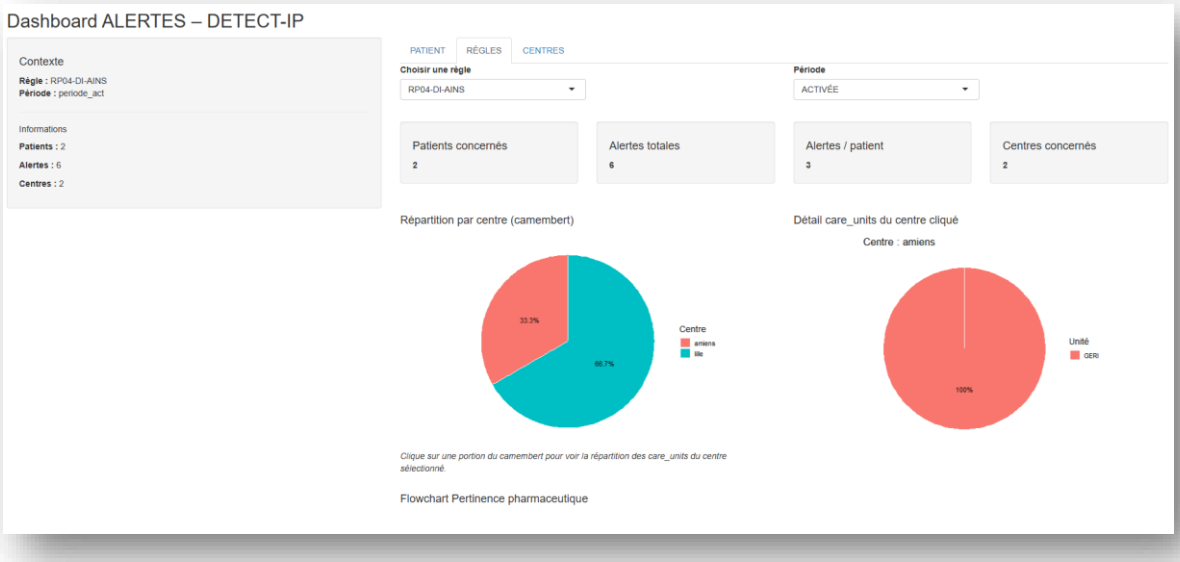


Figure 5.2 - Tableau de bord - Onglet « Règles »

L'onglet « Centres » du tableau de bord permet d'explorer le volume total d'alertes, le nombre de patients concernés, la distribution des alertes par règle ainsi que les analyses croisées centre/règle. Pour chaque règle sélectionnée, un diagramme de pertinence pharmaceutique peut être généré, offrant une lecture cadrée de l'activité locale (Figure 5.3).

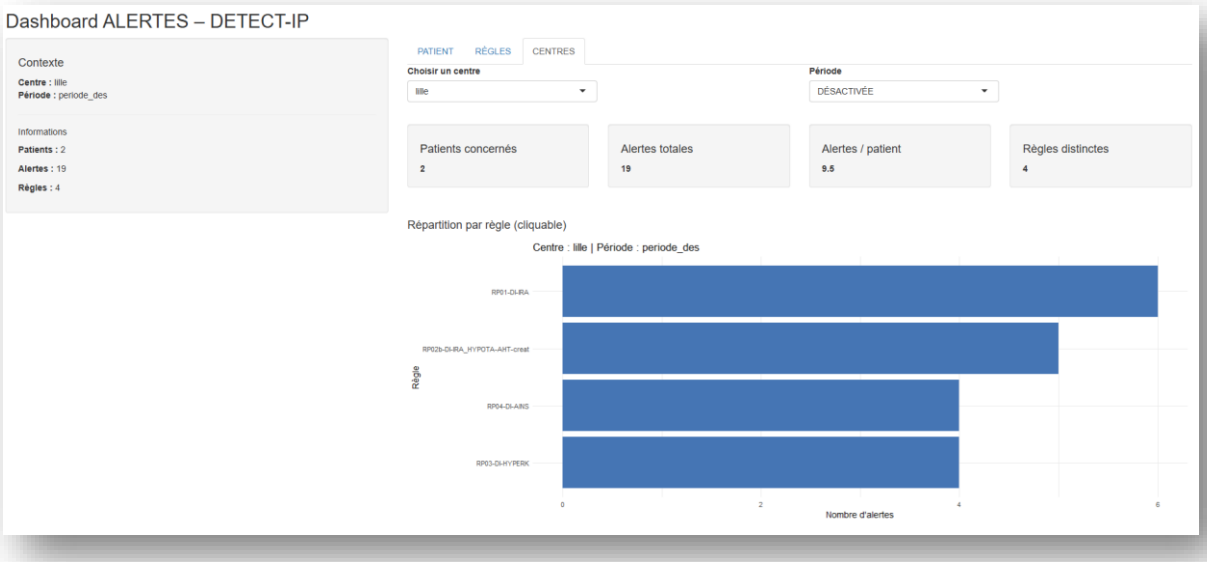


Figure 5.3 - Tableau de bord - Onglet « Centres »

b. Positionnement dans le projet de la thèse

Le tableau de bord ne constitue pas l'objet central de la thèse. Il a été développé dans une perspective exploratoire et pédagogique, et non comme un dispositif analytique validé destiné à une utilisation institutionnelle. Son usage nécessiterait, pour une diffusion élargie, une phase d'optimisation technique, de validation des calculs automatisés, ainsi qu'une évaluation ergonomique formelle. Il a été conçu principalement comme un support d'exploration des données et de montée en compétence en structuration et visualisation de données issues d'un SADP. Il ne se substitue donc pas aux analyses statistiques réalisées selon les protocoles définis pour l'essai. Cependant, son développement illustre plus largement la nécessité, dans les essais évaluant des systèmes d'aide à la décision, de disposer d'outils adaptés pour comprendre la dynamique réelle des alertes, leur traitement par les professionnels et leur traduction en interventions cliniques.

5.5 Mise en perspective des contributions

En plus des livrables produits à chaque phase du projet, plusieurs enseignements transversaux se dégagent et éclairent la conduite d'études évaluant des SADP en conditions réelles.

Conduites à tenir : standardisation, fidélité et intégration au workflow

Dans la littérature, il a été établi que l'impact d'une intervention complexe ne repose pas uniquement sur l'intervention en elle-même, mais également sur la fidélité de mise en œuvre et l'homogénéité des pratiques entre sites (208). De plus, les travaux sur les systèmes d'aide à la décision montrent que les recommandations sont d'autant mieux acceptées qu'elles sont concrètes, adaptées au contexte clinique et facilement intégrées aux pratiques de soins, ce qui contribue à limiter la fatigue liée aux alertes (209). Dans ce contexte, des CAT structurées, standardisées et validées par consensus constituent à la fois un levier de réduction de la variabilité inter-centres, renforçant la comparabilité au sein d'un essai multicentrique, et un support opérationnel reliant l'alerte générée par le système à une IP uniformisées, favorisant ainsi l'adhésion des pharmaciens à l'intervention. Par ailleurs, la traçabilité des sources et des choix documentaires facilite la mise à jour des connaissances et contribue à la pérennité du système (174). Plusieurs limites doivent néanmoins être mentionnées. D'une part, certaines CAT reposent principalement sur les sources réglementaires lorsque la littérature spécifique est limitée ou peu applicable, ce qui peut restreindre le niveau de preuve mobilisé pour certaines sous-règles. D'autre part, malgré une trame commune, l'interprétation clinique finale reste contextualisée et dépend du jugement du pharmacien, ce qui justifie de considérer les CAT comme un cadre d'aide à la décision plutôt que comme un protocole strict.

Inclusion des patients : contraintes opérationnelles d'un design en stepped-wedge

Le design en stepped-wedge présente l'avantage de permettre à chaque centre de bénéficier de l'intervention au cours de l'étude, tout en conservant une comparaison contrôle/intervention (204). Cependant, sur le plan opérationnel, ce design impose un calendrier contraint. En effet, le recrutement doit être réalisé dans une fenêtre temporelle définie, sans possibilité de décalage majeur, afin de respecter la séquence de périodes et la comparabilité entre les deux phases de l'étude (204). De plus, dans ce contexte, les difficultés initiales de recueil du consentement et la nécessité d'ajustements organisationnels constituent des défis classiques de ce type d'essai multicentrique (210). L'expérience de DETECT-IP souligne l'importance d'une coordination étroite entre les équipes cliniques, l'ARC et le centre coordinateur, ainsi que le rôle des réunions inter-centres pour partager des solutions et maintenir une conduite homogène de l'essai.

Data curation : qualité et fiabilité des données industrielles

L'exploitation de données issues de systèmes informatiques industriels suppose que les variables et les données exportées soient cohérentes, analysables en l'état et directement interprétables. Or, la littérature tournant autour de la qualité des données montre que des erreurs de complétude, de concordance, de doublons ou d'horodatage, souvent liées au recodage ou aux définitions des variables, peuvent fausser les résultats (211,212). La démarche de *data curation* mise en œuvre (contrôles de cohérence, vérifications logiques, comparaisons ciblées avec des extractions locales) apparaît ainsi comme un prérequis méthodologique pour garantir la reproductibilité des analyses et éviter des conclusions biaisées (213,214). Elle met également en évidence l'intérêt d'échanges structurés avec les éditeurs, reposant sur une documentation précise des anomalies.

Tous ces éléments convergent vers le fait que l'évaluation post-implémentation des règles intégrées dans le SADP ne dépend pas uniquement de leur pertinence clinique, mais également de leur implémentation technique, de la qualité des données exportées et des conditions d'usage en routine. Le chapitre suivant s'inscrit dans cette perspective en proposant une évaluation post-implémentation fondée sur une base consolidée (cf. Section **5.4.3 Résultats de la Contribution à la phase III**).

5.6 Synthèse

Ce chapitre a présenté le cadre de l'essai clinique DETECT-IP ainsi que les contributions réalisées au cours des trois phases du projet. La contribution à la phase préparatoire a permis de standardiser les CAT associées aux règles, en s'appuyant sur une démarche structurée de recherche documentaire, d'analyse pharmacologique et de validation pluridisciplinaire, tout en assurant la traçabilité des choix retenus. La contribution à la phase d'évaluation clinique a reposé sur une organisation d'inclusion rigoureuse, conduite dans un calendrier contraint par le design en stepped-wedge, et a été complétée par une contribution à la valorisation scientifique via la publication du protocole de l'étude. Enfin, la contribution à la phase post-essai a consisté à sécuriser l'exploitation des données des alertes et des IP issues des SADP, par une démarche de data curation visant à harmoniser les extractions industrielles et à constituer une base consolidée et exploitable.

En plus de la participation opérationnelle à l'essai, ces travaux ont progressivement fait émerger l'enjeu central du présent manuscrit : l'évaluation des règles pharmaceutiques après leur implémentation dans le SADP, à partir des alertes effectivement observées en conditions réelles.

Le chapitre suivant, consacré à l'évaluation en post-implémentation, s'appuie sur la base consolidée issue de PharmaClass® pour décrire la dynamique de déclenchement des règles, leur traitement par les pharmaciens et leur traduction en IP, afin de caractériser leur comportement sur le terrain et d'identifier les facteurs susceptibles d'expliquer les variations inter-centres.

A retenir

- Les chapitres 4 et 5 ont posé le cadre de l'essai DETECT-IP et les contributions réalisées, ce qui est indispensable pour interpréter les résultats présentés dans le chapitre suivant.

- La standardisation des CAT a pour but de réduire la variabilité entre centres et de sécuriser l'application sur le terrain des règles dans un contexte multicentrique.

- Le design en stepped-wedge impose une contrainte temporelle forte. Le recrutement et la conduite de l'étude sont donc très dépendants du calendrier et nécessitent une coordination étroite entre les équipes.

- La phase post-essai a confirmé que la qualité des analyses dépend directement de la qualité des données. La *data curation* constitue un prérequis méthodologique pour éviter des indicateurs biaisés**.**

- Les échanges avec les éditeurs et l'identification d'une version de référence des données sont essentiels pour fiabiliser les extractions et assurer la traçabilité des corrections.

- Les points précédents montrent que l'évaluation post-implémentation devra être interprétée à la lumière du paramétrage des règles, des conditions d'usage en routine et de la qualité des données disponibles.

Chapitre 6

Evaluation post-implémentation

Chapitre 6

6.1 Contexte et motivation de l’étude

6.1.1 Contexte

Ce chapitre s'inscrit dans la continuité des travaux présentés dans le chapitre 4 et le chapitre 5, qui ont décrit le cadre méthodologique et les contributions à l'essai clinique multicentrique DETECT-IP. Cet essai randomisé en grappes, selon un design en stepped-wedge, évalue l'impact de 31 règles pharmaceutiques sur la survenue d'événements iatrogènes (IRA et HK), intégrées à un système d'aide à la décision pharmaceutique (SADP), chez des patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés dans cinq centres français (64). L'originalité de DETECT-IP repose sur l'élaboration rigoureuse des règles par une équipe multidisciplinaire (pharmaciens cliniciens, pharmacologues, médecins spécialistes, experts en facteurs humains) et leur association à des CAT standardisées, répondant ainsi à deux lacunes majeures identifiées dans la littérature : le manque de spécificité des règles et une intégration souvent inadaptée aux processus de soins (64).

L’objectif de ce chapitre est d’évaluer le comportement des règles après implémentation dans le système, à travers trois dimensions : déclenchement, lecture et pertinence pharmaceutique et à différentes échelles d’analyse. Il ne s’agit pas d’une évaluation de l’impact clinique des règles sur les événements à risque visées, qui fera l’objet d’une analyse statistique rigoureuse par l’UMBD, mais d’une analyse descriptive et méthodologique du fonctionnement réel du dispositif.

6.1.2 Motivation de l'étude

La littérature sur l'évaluation des systèmes d'aide à la décision présente d'importantes limites méthodologiques. La plupart des études se contentent de rapporter des volumes d'alertes et des proportions d'interventions associées, avec des dénominateurs hétérogènes et une exploration limitée des situations sans déclenchement (96).

Une revue systématique a souligné que les évaluations détaillées de la pertinence des alertes sont rares en raison du travail manuel considérable qu'elles nécessitent (215). McCoy et al. proposent pourtant un cadre d'évaluation distinguant les alertes selon leur pertinence et la justesse des réponses des cliniciens, mais reconnaissent que ces méthodes sont difficiles à reproduire à grande échelle (215).

De fait, l'immense majorité des travaux publiés analysent les alertes à la seule échelle de l'alerte, sans distinguer les situations où aucune alerte n'est générée, ni documenter la couverture réelle des règles à l'échelle des séjours (215,216). Comme le montrent Chien et al. dans leur revue bibliométrique récente de 728 articles sur les alertes des SADP, la recherche s'est historiquement concentrée sur la quantification des déclenchements plutôt que sur la compréhension des dimensions contextuelles et comportementales qui déterminent l'utilité clinique réelle. Les auteurs identifient ainsi un gap méthodologique persistant entre la génération technique d'alertes et leur impact clinique significatif, appelant à dépasser les métriques volumétriques pour adopter des cadres d'évaluation multidimensionnels intégrant la pertinence clinique, l'intégration dans les flux de travail et la charge cognitive des utilisateurs (216).

Les études antérieures sur PharmaClass® ont principalement évalué la pertinence des IP via l'échelle CLEO ou l'apport de scores de risque pour prioriser les patients, mais aucune n'avait encore proposé une caractérisation fine du comportement des règles selon des dimensions complémentaires et à plusieurs échelles d'analyse (58, 45,206).

Face à ce manque méthodologique, ce travail propose une approche originale et multi-niveaux visant à évaluer les règles selon trois dimensions fondamentales et complémentaires, à différentes échelles d'analyse.

6.2 Méthodes

6.2.1 Contexte et source de données

Les analyses présentées dans ce chapitre s'inscrivent dans le cadre de l'essai clinique multicentrique DETECT-IP, dont le protocole détaillé a fait l'objet du chapitre précédent.

Il s'agit d'un essai randomisé en grappes, selon un design en *stepped-wedge*, évaluant l'impact de 31 règles pharmaceutiques intégrées à un système d'aide à la décision pharmaceutique (SADP) sur la survenue d'événements iatrogènes (IRA et HK) chez des patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés dans cinq centres hospitaliers français.

Les données exploitées dans ce chapitre proviennent exclusivement de la période d'intervention de l'essai, au cours de laquelle les règles étaient activées et les alertes transmises aux pharmaciens cliniciens pour analyse. Seuls les quatre centres utilisant le SADP PharmaClass® (Lille, Lunéville, Bicêtre, Amiens) ont été inclus, les données du cinquième centre (Valenciennes, équipé de PharmIA®) ayant été exclues en raison de multiples incohérences identifiées lors de la phase de data curation (cf. la section 5.4.2.2).

La population source est constituée des 2 021 séjours inclus dans ces quatre centres durant la période d'intervention.

La durée de l'étude s'étend de la date de passage du premier centre (Bicêtre) en période d'intervention (13/11/2023) à la date de sortie de l'étude du dernier patient inclus dans l'essai (20/09/2024), soit environ 45 semaines.

Pour chaque centre, la durée de la période d'intervention correspond à l'intervalle entre le passage à l'intervention et la date de sortie de l'étude du dernier patient du centre. À titre indicatif (valeurs approximatives, arrondies par excès), ces durées étaient :

- Bicêtre : 39 semaines
- Lunéville : 21 semaines
- Lille : 28 semaines
- Amiens : 13 semaines

6.2.2 Présentation des règles évaluées

6.2.2.1 Origine et catégories de règles

Les 31 règles pharmaceutiques évaluées dans ce chapitre sont issues des travaux préparatoires de l'essai DETECT-IP, dont la méthodologie complète d'élaboration et de validation a été détaillée dans le chapitre 4. Elles se répartissent en deux catégories :

- **Règles de prévention (RP)** : 12 règles visant à détecter des situations à risque d'HK ou d'IRA au cours de l'hospitalisation. Par exemple, la règle RP05 vise à détecter la présence d'une rhabdomyolyse concomitante à une supplémentation potassique chez un patient âgé de 65 ans ou plus en absence d'IRA.
- **Règles de surveillance (RS)** : 19 règles visant à identifier des situations d'HK ou d'IRA déjà présentes à l'admission. Par exemple, la règle RS05 vise à détecter la présence d'AD dans un contexte d'IRA.

La liste exhaustive des règles est fournie en **annexe 11.**

6.2.2.2 Mode de déclenchement et spécificités techniques

Parmi les 31 règles évaluées, la majorité sont entièrement automatisées : l'ensemble des critères déclencheurs est extrait automatiquement des systèmes d'information (prescriptions, résultats biologiques, données administratives).

Quatre règles (RP01a, RP01b, RP02a, RP02b) sont semi-automatisées. Leur déclenchement repose en partie sur des variables cliniques (pression artérielle, fréquence cardiaque) qui n'étaient pas informatisées au moment de l'essai. Pour ces règles, une vérification manuelle par le pharmacien clinicien dans le dossier du patient est nécessaire afin de confirmer la validité de l'alerte générée. Cette caractéristique technique a été prise en compte dans l'analyse des données.

Les modalités complètes d'implémentation et de validation technique sont détaillées dans le chapitre précédent (cf. chapitre 4).

6.2.2.3 Règles avec erreur de codage

Deux règles (RP01b et RP02b) ont fait l'objet d'une anomalie de codage, identifiée fortuitement par un pharmacien clinicien lors de l'analyse des alertes.

L'erreur provenait de l'absence d'un opérateur de négation (point d'exclamation) dans l'expression logique, entraînant une inversion du critère clinique et la détection de situations opposées à celles visées initialement.

Ces règles visaient initialement à signaler des situations chez des patients hospitalisés âgés, **sans IRA**, pour lesquelles une réévaluation des traitements antihypertenseurs était attendue selon le contexte clinique (infection traitée pour RP01b, absence d'infection pour RP02b).

En pratique, au lieu d'identifier des patients hospitalisés **sans IRA**, ces règles mal codées, détectaient les patients **avec IRA,** ce qui ne répond pas au caractère préventif de la règle initiale.

Cette anomalie concernait uniquement trois centres (Amiens, Bicêtre et Lunéville). Dans le centre de Lille, ces deux règles ont été correctement codées dès le début de l'essai. La correction a été appliquée, dans les 3 centres concernés, le 31/05/2024, soit dix jours avant la fin des inclusions.

Compte tenu de cette hétérogénéité inter-centres et de la correction tardive, l'impact de cette erreur sera exploré spécifiquement à l'échelle des alertes et limité à la période avant-correction, afin de documenter (i) les conséquences du mauvais codage de ces deux règles avant correction dans les centres concernés, et (ii) l'effet d'une implémentation correcte observée à Lille (cf. 6.3.2.2).

6.2.3 Constitution de la base de données

La base de données analysée a été constituée à partir des extractions industrielles fournies par l'éditeur Keenturtle® pour les quatre centres utilisant PharmaClass®. Ces extractions ont fait l'objet d'un travail préalable de *data curation* (nettoyage, harmonisation, contrôle de cohérence) détaillé dans le chapitre précédent (cf. chapitre 4). À l'issue de ce travail, une base consolidée de 9 624 alertes a été construite, structurée selon une nomenclature commune et intégrant l'ensemble des variables nécessaires aux analyses : identifiants patient et séjour, identifiant et date de déclenchement de l'alerte, code de la règle, statut de lecture, validité technique, réalisation et suivi d'une IP, qualification de l'intérêt de l'alerte (cf. 5.4.3).

Le présent travail est limité aux **4 269** alertes émises durant la période d'intervention.

6.2.4 Structure et granularité des données

6.2.4.1 Description des relations entre entités

Les données issues du SADP présentent une structure complexe et multi-niveaux, qu'il est nécessaire d'expliciter pour comprendre les choix d'analyse opérés.

Un même patient peut être hospitalisé plusieurs fois et correspondre à plusieurs séjours. Dans la base de données analysée, chaque patient peut donc être associé à un ou plusieurs séjours. Pour chaque séjour, une ou plusieurs règles peuvent se déclencher.

Une même règle peut se déclencher à plusieurs reprises au cours d'un séjour : on peut ainsi observer une ou plusieurs alertes pour une même règle.

Chaque alerte fait ensuite l'objet d'un suivi pharmaceutique : elle peut être lue ou non, jugée techniquement valide ou non. Lorsqu'elle est techniquement valide, elle peut donner lieu à une IP ou non. En l'absence d'IP, l'alerte est évaluée en termes d'intérêt (par exemple, recommandation d'un suivi/monitoring du patient) et peut être jugée intéressante ou non. Lorsqu'une IP est réalisée, le pharmacien trace ensuite l'acceptation (ou non) de cette intervention par le prescripteur.

La Figure 6.1 illustre les relations entre les différentes entités de la base de données.

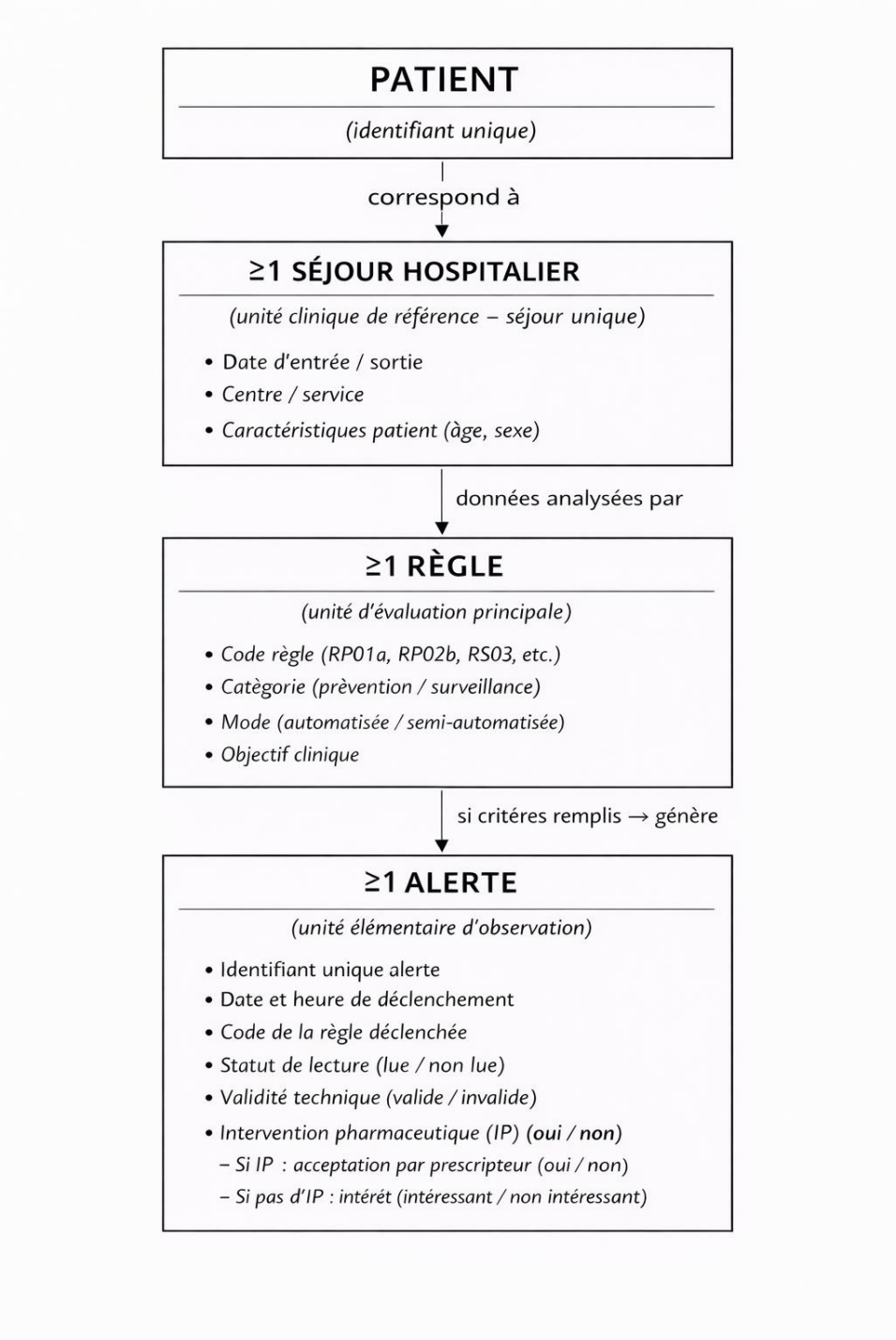


Figure 6.1 - Relations entre les entités de la base de données

Lecture : un patient peut avoir plusieurs séjours hospitaliers. Les données de chaque séjour sont analysées par les règles du SADP. Lorsque les critères d'une règle sont remplis, une ou plusieurs alertes sont générées. Chaque alerte fait l'objet d'un suivi pharmaceutique complet.

6.2.4.2 Unités d'observation identifiées

Face à la complexité des données issues du SADP, trois unités d'observation ont été définies :

- **Le séjour hospitalier** (unité d'analyse possible) : unité clinique pertinente pour évaluer la couverture globale des règles et leur impact potentiel sur la prise en charge des patients.
- **L'alerte** (unité d'analyse possible) : unité élémentaire permettant de quantifier la charge de travail effective et d'objectiver les phénomènes de surcharge.
- **La règle** (unité évaluée) : unité d'évaluation principale.

6.2.5 Choix des échelles d'analyse

Le choix final des unités utilisées pour l'évaluation des règles déployées dans le SADP a porté sur une double évaluation complémentaire : 1) l'échelle du séjour et, en complément, 2) l'échelle de l'alerte.

6.2.5.1 Echelle du séjour

a. Définition et pertinence

L'échelle du séjour considère chaque hospitalisation comme une unité clinique indivisible, identifiée de manière unique et regroupant toutes les alertes générées pour un patient entre son admission et sa sortie de l'étude. Le séjour constitue l'unité naturelle de la prise en charge hospitalière, à laquelle se prennent les décisions médicales et s'évalue l'évolution clinique du patient.

Cette approche à l'échelle du séjour renseigne sur la manière dont les règles s'intègrent dans le parcours de soins, tout en limitant le poids analytique de la répétition d'alertes au cours d'une même hospitalisation. À ce titre, elle constitue l'échelle la plus adaptée pour apprécier la pertinence globale du dispositif du point de vue clinique.

b. Organisation de l'analyse

Définitions communes

L'analyse à l'échelle du séjour mobilise trois dimensions communes, qui sont explorer aussi bien pour l'ensemble des règles que pour chaque règle individuelle :

- **Le déclenchement :** correspond à la génération effective d'au moins une alerte par le système d'aide à la décision pour une règle donnée au cours d'un séjour hospitalier.

- **La lecture :** correspond à l'ouverture effective d'au moins une alerte par le pharmacien clinicien parmi celles générées pour une règle au cours d'un séjour.
- **La pertinence pharmaceutique** : correspond à l'utilité pharmaceutique d'une alerte associée à une règle donnée au cours d'un séjour, lorsqu'elle est lue. Elle est évaluée par le pharmacien au moment de l'analyse de l'alerte, selon deux niveaux :

  - **IP** : l'alerte a abouti à une proposition de modification de la prise en charge médicamenteuse.
  - **Intéressante sans IP** : en l'absence d'IP, le pharmacien a qualifié l'alerte comme "intéressante".

Analyse pour l'ensemble des règles

L'analyse pour l'ensemble des règles vise à évaluer la performance globale du dispositif à travers trois dimensions : la couverture du dispositif, l'appropriation par les pharmaciens et l'utilité pharmaceutique finale. Les indicateurs permettant de renseigner sur les trois dimensions sont présentés dans le Tableau 6.1.

Tableau 6.1 - Indicateurs pour l'ensemble des règles (dispositif)

Indicateur	Question	Objectif	Ce que ça nous apprend	Calcul	Dénominateur	Justification du dénominateur
Taux de séjours avec déclenchement	Dans quelle proportion des hospitalisations le système s'active-t-il ?	Mesurer la couverture du dispositif	Proportion de séjours avec déclenchement	(nombre de séjours avec déclenchement) / 2021 × 100	Total séjours inclus (N=2021)	L'ensemble des séjours inclus constitue la population cible de l'étude ; ce dénominateur permet de mesurer l'empreinte réelle du dispositif
Taux de séjours avec lecture	Parmi les séjours avec déclenchement, combien bénéficient d'une lecture effective ?	Évaluer l'appropriation du dispositif par les pharmaciens	Degré d'attention porté aux alertes générées	(nombre de séjours avec lecture) / (nombre de séjours avec déclenchement) × 100	Séjours avec déclenchement	La lecture ne peut être mesurée que lorsque des alertes ont effectivement été générées ; ce dénominateur restreint l'analyse aux séjours où le dispositif a été sollicité
Taux de séjours avec pertinence*	Parmi les séjours avec lecture, combien débouchent sur une intervention jugée utile ?	Apprécier l'utilité pharmaceutique finale	Proportion de séjours avec lecture ont abouti à une IP ou ont été jugées intéressantes	(nombre de séjours avec pertinence*) / (nombre de séjours avec lecture) × 100	Séjours avec lecture	La pertinence n'est évaluable que lorsque les alertes ont été lues ; ce dénominateur mesure l'utilité conditionnelle des lectures effectuées

*Note : * séjours avec pertinence = séjours avec IP + séjours avec alerte intéressante*

Le Tableau 6.2 synthétise le cadre méthodologique de cette analyse

Tableau 6.2 - Cadre méthodologique de l'analyse par séjour

Élément	Description
Objectif	Mesurer la performance globale du système indépendamment des règles individuelles
Source des données	Alertes agrégées au niveau du séjour (cf.6.2.6.1)
Unité d'analyse	Le séjour hospitalier
Méthode de comptage	Un même séjour n'est compté qu'une seule fois, quel que soit le nombre d'alertes générées ou de règles impliquées

c. Analyse pour chaque règle prise individuellement

L'analyse pour chaque règle individuelle a pour objectif de caractériser finement le comportement de chaque règle à travers deux volets complémentaires :

- **Performance individuelle des règles (Volet 1) :** vise à caractériser le comportement conditionnel de chaque règle, c'est-à-dire ce qui se produit quand elle est concernée par l'alerte. Pour chaque règle, trois indicateurs de performance sont examinés successivement : Taux de déclenchement, taux de lecture, taux de pertinence (Tableau 6.3).
- **Impact populationnel des règles (Volet 2) :** vise à quantifier la contribution absolue de chaque règle à l'ensemble du processus, en la rapportant à des dénominateurs communs. Pour chaque règle, trois indicateurs d'impact sont calculés : Poids dans le déclenchement, poids dans la lecture, poids dans la pertinence (Tableau 6.4).

Tableau 6.3 - Indicateurs de performance des règles (Volet 1)

Indicateur	Question	Objectif	Ce que ça nous apprend	Calcul	Dénominateur	Justification
Taux de déclenchement	Cette règle s'active-t-elle souvent dans la population cible ?	Identifier les règles fréquemment actives vs celles qui restent marginales	Fréquence à laquelle la règle s'active dans la population	(séjours avec règle déclenchée) / (total séjours inclus) × 100	Total séjours inclus (N=2021)	Le total des séjours inclus représente l'ensemble de la population cible, permettant de mesurer l'empreinte réelle de la règle
Taux de lecture	Quand elle s'active, dans quelle mesure les pharmaciens ouvrent-ils cette règle ?	Identifier les règles fréquemment lues vs celles qui restent marginales	Attention que les pharmaciens portent à la règle quand elle s'active	(séjours avec règle lue) / (séjours avec règle déclenchée) × 100	Séjours avec règle déclenchée	La lecture ne peut être mesurée que lorsque la règle a effectivement généré une alerte
Taux de pertinence	Quand elle est lue, dans quelle proportion les lectures aboutissent-elles à une utilité pharmaceutique ?	Identifier les règles fréquemment jugées pertinentes* vs celles qui restent marginales	Utilité réelle de la règle quand elle est consultée	(séjours avec règle pertinente*) / (séjours avec règle lue) × 100	Séjours avec règle lue	La pertinence n'est évaluable que lorsque la règle a été lue par le pharmacien

Note : * règle pertinente = règle avec IP OU avec alerte intéressante

Tableau 6.4 - Indicateurs d'impact populationnel des règles (Volet 2)

Indicateur	Question	Objectif	Ce que ça nous apprend	Calcul	Dénominateur	Justification
Poids dans le déclenchement	Quelle est la contribution de cette règle à la charge brute d'alertes ?	Identifier les règles qui pèsent le plus dans l'activation du système	Part de responsabilité de la règle dans l'ensemble des séjours avec déclenchement	(séjours avec règle déclenchée) / 578 × 100	Total des séjours avec déclenchement (n=578)	Ce dénominateur représente l'ensemble des séjours où le système s'est activé, permettant de mesurer la contribution relative de chaque règle à cette activation
Poids dans la lecture	Quelle est la contribution de cette règle à la charge travaillée ?	Identifier les règles qui mobilisent le plus l'attention des pharmaciens	Part d'activité de lecture que cette règle représente pour les pharmaciens	(séjours avec règle lue) / 388 × 100	Total des séjours avec lecture (n=388)	Ce dénominateur représente l'ensemble des séjours où une lecture a eu lieu, permettant de mesurer la contribution de chaque règle à cette charge de travail effective
Poids dans la pertinence	Quelle est la contribution de cette règle à l'utilité pharmaceutique ?	Identifier les règles qui contribuent le plus à l'apport pharmaceutique du dispositif	Importance de cette règle dans l'utilité pharmaceutique globale du système	(séjours avec règle pertinente*) / 308 × 100	Total des séjours avec pertinence** (n=308)	Ce dénominateur représente l'ensemble des séjours ayant abouti à une utilité pharmaceutique, permettant de mesurer la contribution de chaque règle à ce résultat
Ratio D/Pert	Y a-t-il des pertes entre le déclenchement et l'utilité clinique ?	Mesurer l'efficience des règles	Degré de "rendement" de la règle : combien de séjours avec déclenchement sont nécessaires pour obtenir un séjour avec pertinence	Poids déclenchement / Poids pertinence	-	-

*Note : * règle pertinente = règle avec IP **OU** avec alerte intéressante / ** les séjours avec pertinence = séjours avec IP + séjours avec alerte intéressante*

Le Tableau 6.5 présente le cadre méthodologique de cette analyse.

Tableau 6.5 - Cadre méthodologique de l'analyse par règle

Élément	Description
Objectif	Caractériser le comportement individuel de chaque règle (performance et impact)
Source des données	Alertes agrégées au niveau du couple (règle, séjour) (cf. 6.2.6.2)
Unité d'analyse	Le couple (règle, séjour)
Méthode de comptage	Un même séjour peut être comptabilisé pour plusieurs règles, ce qui est assumé car l'objectif est de mesurer l'empreinte de chaque règle, et non de reconstituer une partition exclusive des séjours entre règles

d. Définition des seuils et des classes

Pour faciliter l'interprétation des résultats, des seuils ont été définis afin de classer les règles selon différentes dimensions (Tableau 6.6). Ces classifications permettent de faire émerger des profils types de règles et d'orienter les décisions de maintien, d'adaptation ou d'abandon.

Tableau 6.6 - Seuils et classifications des règles

Classification	Seuils	Justification
Groupes de déclenchement	> 5 % / 1-4 % / < 1 % / 0 %	Seuils choisis pour distinguer règles fréquentes, modérées, rares et jamais déclenchées
Niveaux de lecture	≥ 60 % / 50-59 % / < 50 % / 0 %	Permet d'identifier les règles bien lues, moyennement lues, peu lues et jamais lues
Classes de pertinence	100 % / ≥ 70 % / 50-70 % / < 20 % / 0 %	Reflète la gradation naturelle des taux observés
Catégories d'impact	Fort / modéré / faible / nul	Basées sur les poids dans les trois dimensions

6.2.5.2 Échelle de l'alerte

a. Définition et pertinence

L'échelle de l'alerte considère chaque déclenchement individuel du système comme une observation indépendante. Une alerte générée à un instant T pour un patient donné, correspond à l'activation d'une règle spécifique suite à la réunion de tous les éléments déclencheurs de cette règle.

L'analyse à l'échelle du séjour, bien que pertinente cliniquement, peut masquer des phénomènes de surcharge : un même séjour peut générer un nombre très élevé d'alertes, créant une charge de travail disproportionnée pour les pharmaciens. Cette situation, appelée over-alerting, est un facteur majeur de fatigue liée aux alertes (*alert fatigue*) et de rejet du système par les utilisateurs (95,144,168–172).

L'échelle de l'alerte permet de :

- Quantifier le volume réel d'alertes auquel les pharmaciens sont confrontés
- Calculer des taux de lecture par alerte pour les règles ciblées (et non plus par séjour)
- Objectiver les phénomènes de surcharge non visibles à niveau agrégé

Elle est donc indispensable pour comprendre les variations de lecture observées entre centres et pour évaluer la volume de travail réel généré par le système.

b. Organisation de l'analyse

L'analyse à l'échelle de l'alerte a été structurée autour de deux objectifs complémentaires :

- **Quantification de la charge globale** : description du volume total d'alertes générées, de leur répartition par centre, ainsi que du nombre moyen d'alertes par séjour déclenché et le nombre moyen d'alertes par semaine et ce par centre. Cette première approche permet d'apprécier l'intensité de déclenchement du système et d'identifier d'éventuels déséquilibres entre centres.
- **Focus sur les règles avec erreur de codage** : analyse spécifique des règles RP01b et RP02b, qui présentaient une anomalie de codage dans trois centres avant le 31 mai 2024. Pour ces règles, l'analyse compare :
    - Le volume d'alertes générées par les versions correctes (Lille) versus les versions mal codées (autres centres)
    - Les taux de lecture par alerte, afin d'évaluer l'impact du volume sur le comportement des pharmaciens

Ces indicateurs sont calculés à partir des données brutes, **sans aucune agrégation (cf.6.2.6.3).**

Cette méthode ciblée permet de documenter les conséquences du mauvais codage et d'éclairer l'interprétation des certains résultats observés à l'échelle du séjour.

6.2.6 Agrégation des données

La base de données initiale, a été exploitée différemment selon l'échelle d'analyse et la question posée (Figure 6.2). Cette section détaille les choix d'agrégation et de priorisation opérés pour passer du niveau le plus granulaire (l'alerte) aux niveaux agrégés (la règle et le séjour).

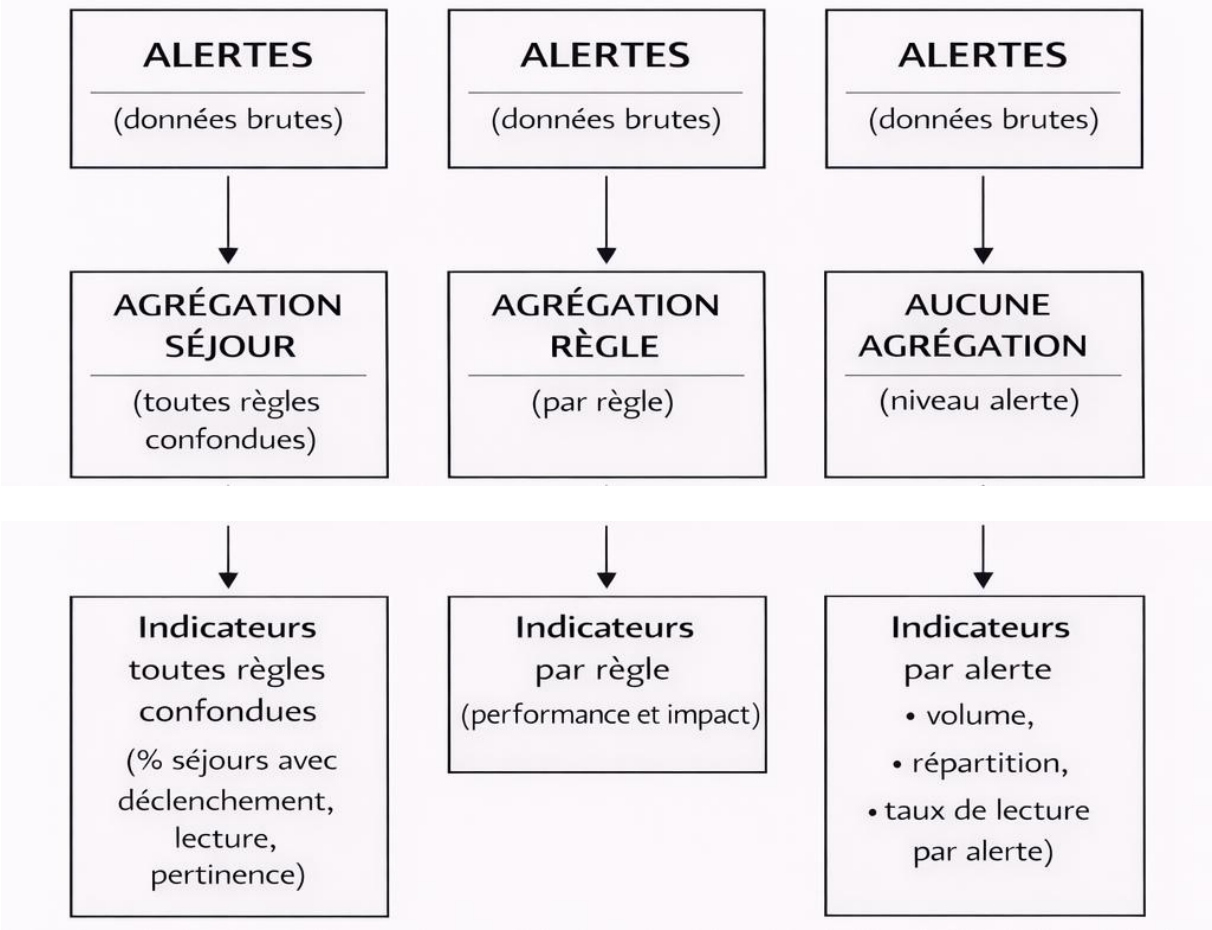


Figure 6.2 - Les niveaux d'agrégation

Lecture : les alertes constituent la donnée source. Selon l'indicateur recherché, trois traitements distincts sont appliqués : une agrégation à une alerte par séjour pour les indicateurs toutes règles confondues, une agrégation à une alerte par *couple (règle, séjour) pour les indicateurs par règle (performance et impact), ou aucune agrégation pour les indicateurs par alerte.*

6.2.6.1 Agrégation à une alerte par séjour

L'agrégation à l'échelle du séjour consiste à fusionner l'ensemble des alertes d'un même séjour pour caractériser ce séjour indépendamment des règles qui s'y sont déclenchées. Elle est utilisée exclusivement pour calculer des indicateurs toutes règles confondues (cf. Analyse pour l'ensemble des règles) (Figure 6.3).

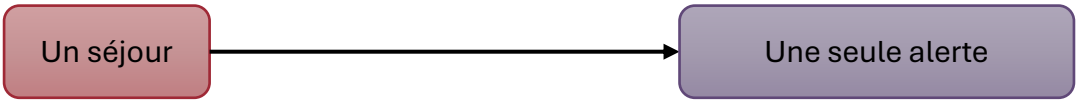


Figure 6.3 - Principe d'agrégation à une alerte par séjour

Cette agrégation repose sur une logique de priorisation hiérarchique, illustrée dans la Figure 6.4, et détaillée ci-dessous.

Quatre étapes successives sont définies :

1. **Déclenchement** : les séjours sont distingués selon qu'ils ont généré ou non au moins une alerte.
2. **Lecture** : parmi les séjours avec déclenchement, on identifie ceux dont au moins une alerte a été consultée par un pharmacien.
3. **IP** : parmi les séjours avec lecture, on repère ceux ayant donné lieu à au moins une IP.
4. **Intérêt sans IP** : parmi les séjours lus sans IP, on différencie ceux comportant au moins une alerte jugée intéressante de ceux sans intérêt.

À chaque étape, une question binaire oriente la classification. Ce diagramme met en évidence la progression et la déperdition des séjours depuis l'activation du système jusqu'à la décision pharmaceutique finale.

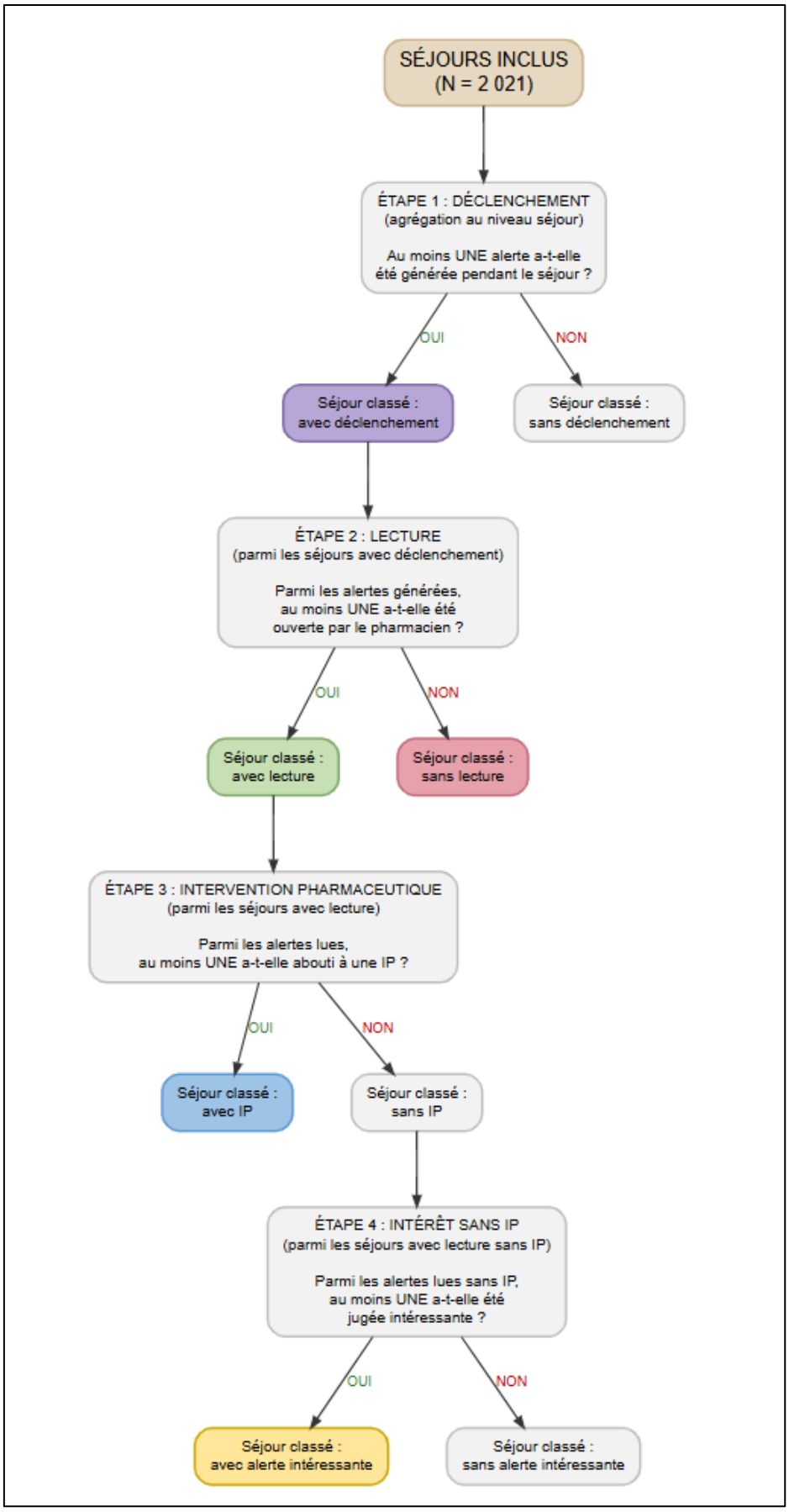


Figure 6.4 - Processus de priorisation hiérarchique des alertes pour l'agrégation par séjour

6.2.6.2 Agrégation à une alerte par couple (règle, séjour)

A l'échelle de la règle, les alertes ont été agrégées de manière à ne conserver qu'une seule observation par règle pour chaque séjour, correspondant à l'alerte la plus informative au regard de la question posée.

Elle est utilisée pour calculer les indicateurs par règle (taux de déclenchement, taux de lecture, taux de pertinence, poids dans le déclenchement, etc.). Dans ce cas, l'unité d'analyse est le couple (règle, séjour), et un même séjour peut être comptabilisé pour plusieurs règles (Figure 6.5).

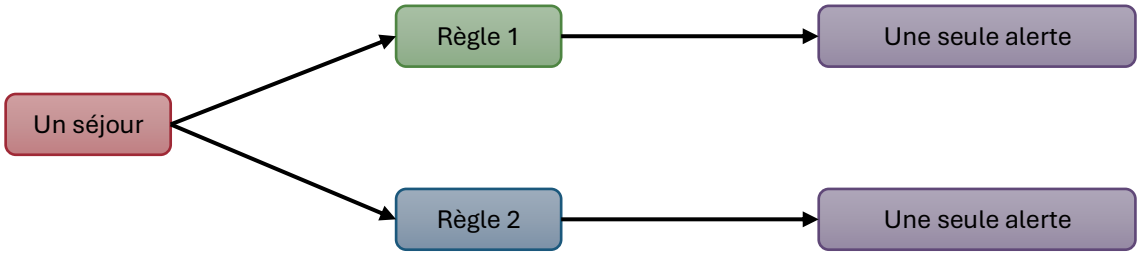


Figure 6.5 - Principe d'agrégation à une alerte par couple (règle, séjour)

Cette agrégation repose sur une logique de priorisation hiérarchique binaire, illustrée dans la Figure 6.5, et détaillée ci-dessous.

Quatre étapes successives sont définies :

1. **Déclenchement** : une règle est classée comme "déclenchée" dès lors qu'au moins une alerte a été générée pour l'un des séjours où elle était applicable. À défaut, elle est classée "jamais déclenchée" et sort de l'analyse.

2. **Lecture** : parmi les règles déclenchées, celles pour lesquelles au moins une alerte a été ouverte par le pharmacien sont classées "lues". Les autres sont classées "jamais lues".

3. **Pertinence avec IP** : parmi les règles lues, celles ayant abouti à au moins une IP sont classées "aboutissant à une IP". Ce niveau prime sur toute autre forme de pertinence.

4. **Pertinence sans IP** : pour les règles lues n'ayant jamais abouti à une IP, on examine si au moins une alerte a été jugée "intéressante" par le pharmacien. Si oui, la règle est classée "jugée intéressante". Dans le cas contraire, elle est classée "jamais jugée intéressante".

Cette méthode de classification garantit une classification sans ambiguïté de chaque règle selon le stade le plus avancé du processus, et constitue le fondement des analyses présentées dans la section « Analyse à l'échelle du séjour ».

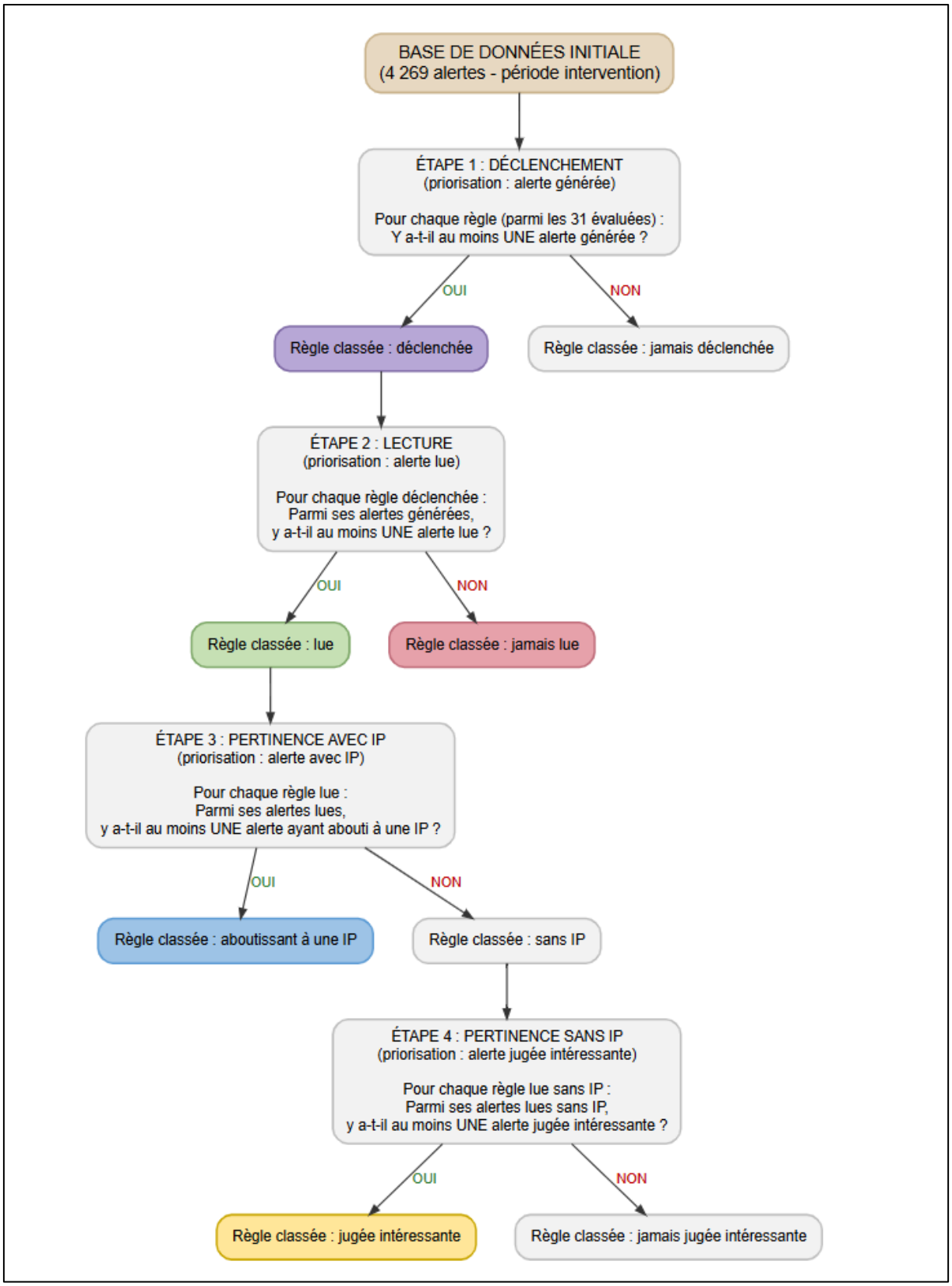


Figure 6.6 - Processus de priorisation hiérarchique des alertes pour l'agrégation par couple (règle, séjour)

6.2.6.3 Conservation du niveau le plus fin : l'alerte

Pour l'analyse à l'échelle de l'alerte, la base de données a été exploitée sans aucune agrégation. Chaque alerte générée par le SADP constitue une observation unique, permettant de quantifier le volume réel d'alertes, leur répartition dans le temps et leur taux de lecture individuel par alerte (cf. Analyse à l'échelle de l'alerte) (Figure 6.7).

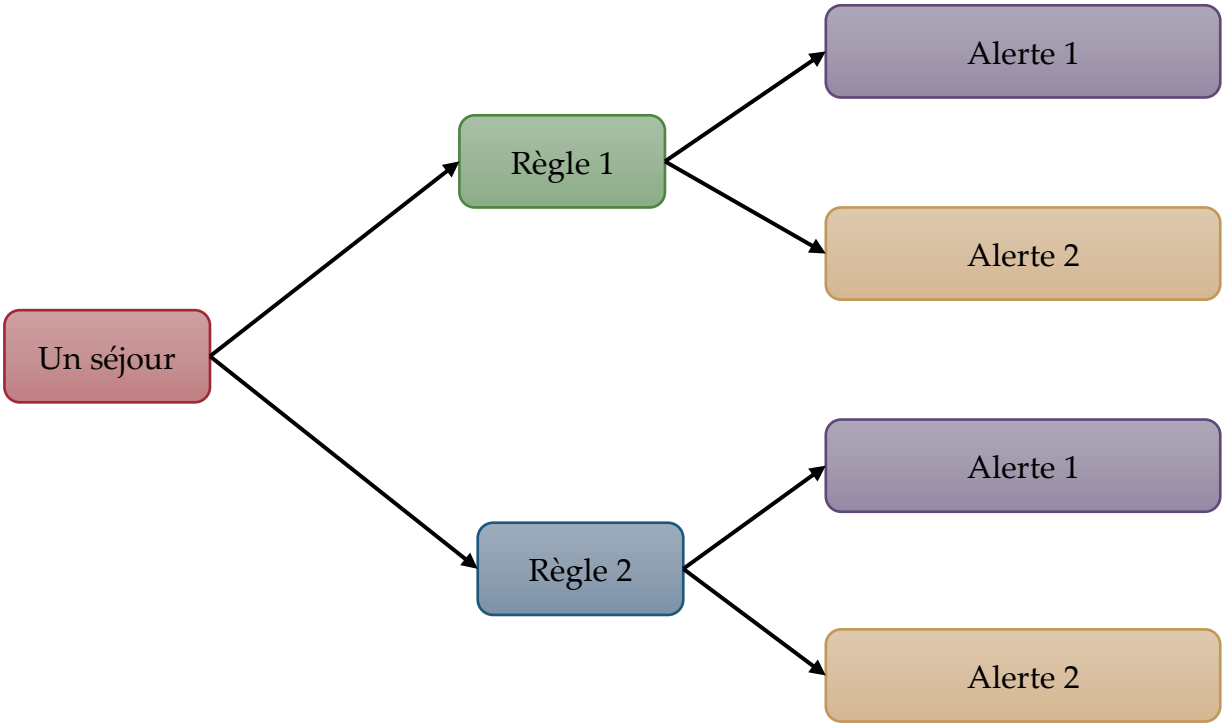


Figure 6.7 - Schéma de la granularité des données

6.2.7 Description de la population

Une analyse descriptive a été réalisée afin de caractériser les patients inclus dans l'étude. Les données mobilisées pour cette description proviennent de deux sources distinctes :

- **L'e-CRF** (cahier d'observation électronique) pour les données démographiques et administratives (âge, sexe, centre, service, durée de séjour, motif de sortie).
- **Les tables de biologie et de prescription**, nettoyées et analysées par la cheffe de projet (AP), pour les données thérapeutiques et biologiques.

Cette description vise à documenter les principales caractéristiques de la population étudiée et à contextualiser les résultats présentés dans les sections suivantes.

6.2.8 Analyse statistique

L'ensemble des analyses repose sur des statistiques descriptives. Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile] selon la distribution observée. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages.

Aucun test inférentiel n'a été réalisé, l'objectif étant de décrire le comportement réel des règles en conditions d'usage, et non de tester une hypothèse.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 4.3.2). Les données ont été manipulées et agrégées selon les règles décrites dans la section « Agrégation des données », et les indicateurs calculés conformément aux formules présentées dans la section « Organisation de l'analyse ».

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux et de figures, avec des commentaires synthétiques mettant en évidence les principaux enseignements pour chaque dimension analysée.

6.2.9 Choix méthodologiques

Dans ce travail, le volet d'évaluation détaillée de la validité technique des alertes n'est pas exploré, l'analyse principale étant conduite au niveau du séjour principalement. À titre indicatif, seuls 2 séjours parmi les 578 séjours avec déclenchement ne comportaient que des alertes techniquement invalides, et au total, 70 alertes invalides ont été documentées parmi les 850 alertes lues.

Par ailleurs, l'interprétation de la pertinence a été limitée au fait qu'une alerte donne lieu ou non à une IP et, en l'absence d'IP, au caractère intéressant ou non de l'alerte. L'impact sur le prescripteur (notamment l'acceptation et les suites données) sera étudié ultérieurement dans le cadre de l'objectif secondaire n°4 de l'essai clinique (cf. Objectifs secondaires).

6.3 Résultats

6.3.1 Description de la population

Entre le 2 octobre 2023 et le 10 juin 2024, au total, 4 790 séjours de patients âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans l'essai DETECT-IP au sein des cinq centres participants. On note un écart d'inclusion d'environ 2.6 % par rapport à l'objectif prévu dans le protocole de l'essai (4 920 inclusions). Conformément au calendrier du design en *stepped-wedge*, la période d'inclusion n'a pas été prolongée, et les centres se sont mobilisés pour se rapprocher au maximum de l'effectif attendu dans le temps imparti.

Dans les 4 centres utilisant PharmaClass®, 3954 séjours ont été inclus sur toute la période de l'étude.

Le Tableau 6.7 présente les caractéristiques de la population incluse uniquement dans les 4 centres utilisant PharmaClass® durant la période d'intervention. Les caractéristiques de la population globale et celle incluse durant la période contrôle sont décrites à titre indicatif.

La répartition du nombre total de séjours inclus par centre est globalement équilibrée, avec environ 1 000 séjours par centre. Comme attendu dans un design en *stepped-wedge*, la proportion de séjours inclus en période contrôle ou en période d'intervention varie, pour chaque centre, en fonction de sa date d'activation. À titre d'exemple, à Bicêtre, activé en premier, 89 % des séjours ont été inclus durant la période d'intervention, contre 11 % en période contrôle. À l'inverse, à Amiens, activé en dernier, 19,9 % des séjours ont été inclus durant la période d'intervention, contre 80,1 % en période contrôle. La population incluse est une population âgée avec un âge centré autour d'une médiane 80 ans et une dispersion comparable entre périodes. La répartition par sexe est stable entre périodes, avec une légère majorité de femmes (sex-ratio femmes/hommes d'environ 1,1). La durée d'hospitalisation apparaît également très proche entre les périodes contrôle et intervention, avec une distribution centrée autour d'une médiane de 9 jours, et une variabilité importante, traduisant l'hétérogénéité clinique des séjours.

Le motif de sortie de l'étude le plus fréquent correspond à une sortie d'hospitalisation standard. Les transferts et les décès restent nettement moins fréquents.

Enfin, les séjours inclus proviennent d'un ensemble diversifié de services MCO, dominés en effectifs par quelques unités fortement contributrices (notamment gériatrie (n= 980), neurologie (n= 624) et cardiologie (n= 661)), tandis que d'autres services représentent des volumes plus modestes. La comparaison entre périodes contrôle et intervention met en évidence des variations d'effectifs par type de service, qui s'expliquent principalement par les différences des services d'hospitalisation participants selon les centres et au fil du déroulement de l'étude.

Tableau 6.7 - Caractéristiques de la population incluse par période – 4 centres utilisant PharmaClass®

Paramètre	Statistique	Période contrôle	Période d'intervention	Période totale
Nombre de séjours inclus	n	1933	2021	3954
Centre (par ordre d'activation) (n, %)	1. Bicêtre	110 (11%)	890 (89%)	1000 (100%)
	3. Lunéville	362 (37.4%)	605 (62.6%)	967 (100%)
	4. Lille	660 (66.9%)	327 (33.1%)	987 (100%)
	5. Amiens	801 (80.1%)	199 (19.9%)	1000 (100%)
Âge	Médiane [Q1–Q3], min–max	80 [74–87], 65–103	81 [74–88], 65–102	80 [74–87], 65–103
Genre (n, %)	Femme	1019 (52.7%)	1083 (53.6%)	2102 (53.2%)
	Homme	914 (47.3%)	938 (46.4%)	1852 (46.8%)
Durée d'hospitalisation (jours)	Médiane [Q1–Q3], min–max	9 [5–14], 3–98	9 [6–14], 3–214	9 [5–14], 3–214
Motif de sortie	Sortie	1776	1867	3643
	Transfert	121	108	229
	Décès	36	46	82
Services	Gériatrie	498	482	980
	Neurologie	346	278	624
	Cardiologie	325	336	661
	Médecine polyvalente	214	101	315
	Médecine ambulatoire	173	175	348
	Orthopédie	157	28	185
	Pneumologie	121	175	296
	Infectiologie	44	64	108
	Médecine interne	33	145	178
	Rhumatologie	13	141	154
	Chirurgie	8	95	103
	NA	1	1	2

6.3.2 Analyse des données

L'analyse des données est présentée à deux échelles complémentaires : à l'échelle du séjour ensuite à l'échelle de l'alerte.

6.3.2.1 Analyse à l'échelle du séjour

a. Analyse pour l'ensemble des règles

Déclenchement des règles

En période d'intervention, sur les 2 021 séjours inclus dans les quatre centres utilisant PharmaClass®, 578 séjours (28,6 %) ont été associés au déclenchement d'au moins une règle parmi l'ensemble des règles étudiées. La majorité des séjours (71,4 %, n = 1 443) n'a présenté aucun déclenchement.

Ce résultat montre que les règles concernent environ trois séjours sur dix en moyenne, tous centres confondus.

Lecture des règles

Parmi les 578 séjours pour lesquels au moins une règle s'est déclenchée en période d'intervention, 388 séjours (67,2 %) ont bénéficié de la lecture d'au moins une règle par le pharmacien. À l'inverse, 190 séjours (32,8 %) n'ont fait l'objet d'aucune lecture.

Parmi les séjours avec lecture, on distingue :

- **Lecture totale** (l'ensemble des règles déclenchées a été consulté) : 287 séjours, soit **49,7 %** des séjours avec déclenchement
- **Lecture partielle** (au moins une règle a été consultée, mais pas toutes) : 101 séjours, soit **17,5 %**

Ainsi, dans un tiers des séjours où une alerte aurait pu être analysée, aucune lecture n'a eu lieu.

Pertinence pharmaceutique des règles

Parmi les 388 séjours pour lesquels au moins une règle a été lue en période intervention, 79,4 % (n = 308) présentaient au moins une règle jugée pertinente sur le plan pharmaceutique.

Cette proportion se décompose en :

- 117 séjours (30,2 %) ayant bénéficié d'au moins une règle ayant abouti à une IP.

- 191 séjours (49,2 %) pour lesquels au moins une règle a été jugée intéressante sans qu'une IP soit réalisée.

À l'inverse, 20,6 % des séjours avec lecture (n = 80) n'ont présenté aucune règle considérée comme pertinente par le pharmacien.

Ainsi, lorsque les pharmaciens ouvrent les alertes, ils jugent pertinentes les règles concernées dans près de 8 séjours sur 10.

Diagramme synthétique - Séjours

La Figure 6.8 retrace, à partir des 2 021 séjours inclus, la progression hiérarchique des séjours à travers les différentes étapes du processus : déclenchement (au moins une alerte générée), lecture (au moins une alerte consultée), et évaluation pharmaceutique (au moins une alerte ayant abouti à une IP ou jugée intéressante sans IP) (cf. Agrégation des données).

Ce diagramme illustre la déperdition séquentielle des séjours depuis l'activation du système jusqu'à l'utilité clinique finale.

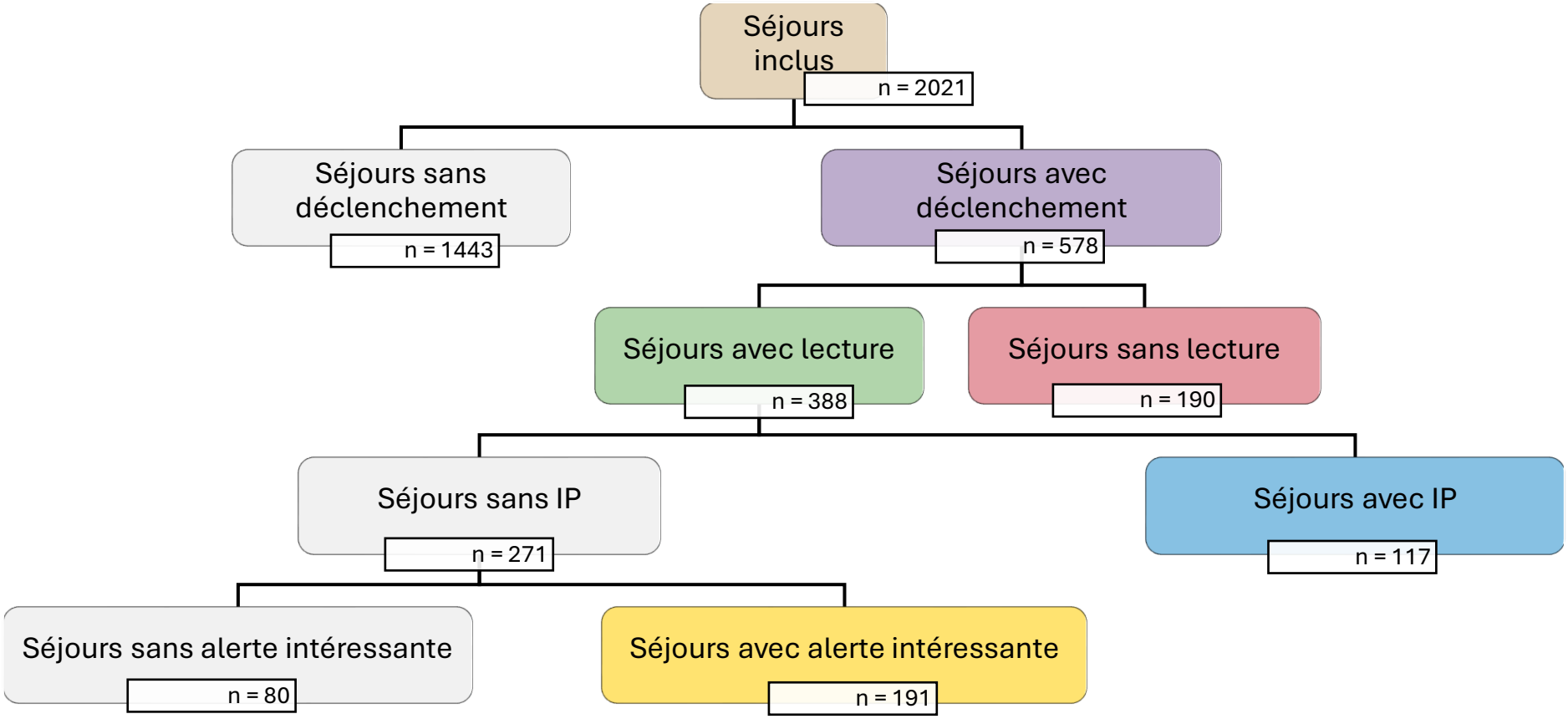


Figure 6.8 - Diagramme synthétique - Devenir des séjours du déclenchement à la pertinence pharmaceutique (Tous centres confondus)

b. Analyse par règle prise individuellement

Performance individuelle des règles

Le Tableau 6.8 présente, pour chaque règle évaluée, les trois indicateurs de performance (taux de déclenchement, taux de lecture, taux de pertinence) ainsi que les classifications associées définies dans la section « Organisation de l'analyse ».

Tableau 6.8 - Performance individuelle des règles (tous centres confondus)

Règle	Groupe décl.	Niveau lecture	Classe pert.	% décl.	% lect.	% pert.
RP02a*	G1	N1	C2	12,5	60,9	74,7
RP02b*	G1	N2	C3	10,8	51,4	66,1
RP01a*	G1	N1	C2	7,4	61,3	70,7
RP01b*	G1	N3	C2	5,5	34,8	74,4
RS04	G2	N1	C2	4,0	66,7	77,8
RS03	G2	N1	C2	3,4	61,8	92,9
RS01	G2	N2	C2	2,5	56,9	75,9
RS19	G2	N3	C2	2,1	28,6	75,0
RP02b-mal_codée*	G2	N1	C2	1,4	67,9	78,9
RS12	G2	N3	C2	1,3	48,1	84,6
RP01b-mal_codée*	G2	N2	C2	1,2	58,3	92,9
RP06a	G3	N3	C4	1,0	35,0	14,3
RP06b	G3	N3	C4	0,9	33,3	16,7
RS05	G3	N2	C3	0,5	50,0	60,0
RS18	G3	N2	C2	0,4	55,6	80,0
RS10	G3	N2	C3	0,4	55,6	60,0
RP07a	G3	N3	C2	0,4	44,4	75,0
RS02	G3	N3	C3	0,3	33,3	50,0
RP05	G3	N1	C1	0,1	100	100
RP07b	G3	N1	C3	0,1	66,7	50,0
RS16	G3	N3	C1	0,1	33,3	100
RS11	G3	N4	-	0,1	0	-
RP03	G3	N1	C5	0,1	100	0
RS08	G3	N4	-	0,05	0	-
RS07	G3	N1	C1	0,05	100	100
RS13	G3	N4	-	0,05	0	-
RP04	G3	N1	C5	0,05	100	0
RS09	G4	-	-	0	-	-
RP07c	G4	-	-	0	-	-
RS06	G4	-	-	0	-	-
RS14	G4	-	-	0	-	-
RS15	G4	-	-	0	-	-
RS17	G4	-	-	0	-	-

Note : * Règles semi-automatisées / Groupe décl. = groupe de déclenchement / Classe pert. = classe de pertinence **/** % décl. = taux de déclenchement / % lect. = taux de lecture / % pert. = taux de pertinence / G : Groupe / N : Niveau / C : Classe

L'analyse du Tableau 6.8 fait apparaître plusieurs profils de règles :

Règles semi-automatisées (RP01a, RP02a, RP01b, RP02b) (en vert)

Ces quatre règles présentent les taux de déclenchement les plus élevés (> 5 %), mais des comportements contrastés :

- RP02a et RP01a sont très bien lues (respectivement 60,9 % et 61,3 %) et jugées pertinentes dans plus de 70 % des cas.
- RP02b, avec un taux de lecture intermédiaire (51,4 %), affiche une pertinence de 66,1 %.
- En revanche, RP01b se distingue par un faible taux de lecture (34,8 %) malgré une pertinence élevée lorsqu'elle est consultée (74,4 %).

Règles de surveillance (RS04, RS03, RS01, RS19, RS12) (en violet)

Ces règles présentent des taux de déclenchement modérés (1 à 4 %) :

- RS04 et RS03 sont très bien lues (> 60 %) avec d'excellents taux de pertinence (77,8 % et 92,9 %).
- RS01 et RS12 ont des taux de lecture intermédiaires (56,9 % et 48,1 %) mais restent très pertinentes (> 75 %).
- RS19, malgré un taux de lecture faible (28,6 %), conserve une bonne pertinence (75 %) lorsqu'elle est consultée.

Règles faiblement déclenchées (< 1 %) (en orange)

Ce groupe hétérogène de 16 règles présente des profils variés :

- Certaines, très rarement déclenchées, sont systématiquement lues et jugées pertinentes, comme RP05, RS07 et RS16 (classe 1, 100 % de pertinence).
- D'autres, comme RP06a et RP06b, cumulent faible lecture (< 35 %) et très faible pertinence (< 17 %), les rendant candidates à une révision.
- D'autres encore, comme RP03 et RP04, sont pourtant bien lues (100 %) mais jamais jugées pertinentes (classe 5).

Versions mal codées de RP01b et RP02b (en bleu)

Les versions mal codées, bien que techniquement erronées, affichent des performances remarquables : taux de lecture élevés (58,3 % à 67,9 %) et excellents taux de pertinence (78,9 % à 92,9 %).

Règles inopérantes (en rouge)

Six règles n'ont jamais été déclenchées durant la période d'intervention (RP07c, RS06, RS09, RS14, RS15, RS17). Trois règles (RS11, RS08, RS13) ont été déclenchées mais jamais lues, malgré un volume marginal (< 0,1 %).

Diagramme synthétique - Règles

La Figure 6.9 propose une lecture synthétique du devenir des 31 règles, en suivant leur progression depuis le déclenchement jusqu'à la pertinence perçue, selon le processus de priorisation hiérarchique décrit dans la section « Agrégation des données ».

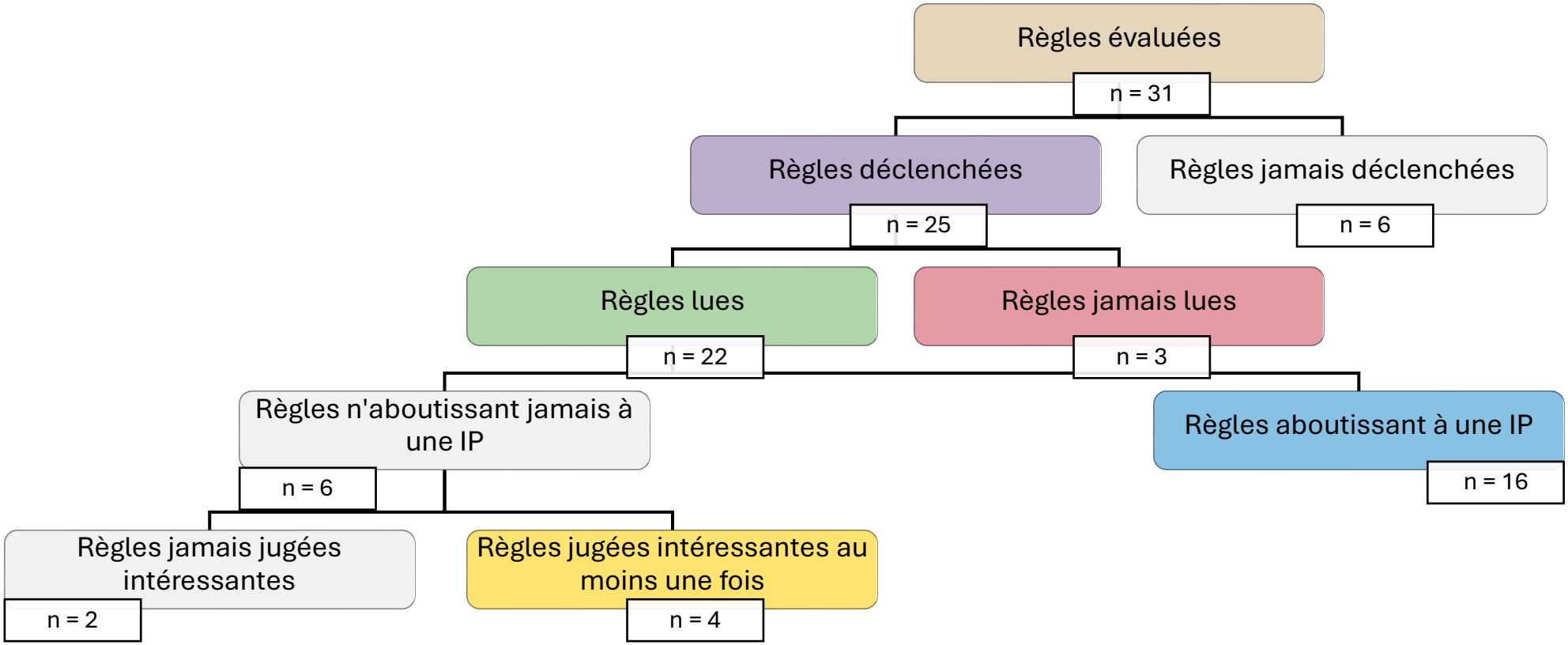


Figure 6.9 - Diagramme synthétique - Devenir des 31 règles évaluées du déclenchement à la pertinence pharmaceutique (Tous centres confondus)

**Note : les règles RP01b et RP02b mal codées ne sont pas incluses dans ce diagramme*

Impact populationnel des règles

Le Tableau 6.9 présente, pour chaque règle, son poids dans le déclenchement, la lecture et la pertinence, ainsi que le ratio Déclenchement/Pertinence.

Tableau 6.9 - Poids des règles dans le déclenchement, la lecture et la pertinence

Règle	Poids décl.	Poids lect.	Poids pert.	Ratio D/Pert
RP02a	43,8	39,7	37,3	1,17
RP02b	37,7	28,9	24,0	1,57
RP01a	26,0	23,7	21,1	1,23
RP01b	19,4	10,1	9,4	2,06
RS03	11,8	10,8	12,7	0,93
RP01b-mal_code	4,2	3,6	4,2	0,98
RP02b-mal_code	4,8	4,9	4,9	0,99
RS04	14,0	13,9	13,6	1,03
RP05	0,5	0,8	1,0	0,53
RS07	0,2	0,3	0,3	0,53
RS18	1,6	1,3	1,3	1,20
RS01	8,8	7,5	7,1	1,24
RS12	4,7	3,4	3,6	1,31
RP07b	0,5	0,5	0,3	1,60
RS16	0,5	0,3	0,3	1,60
RP07a	1,6	1,0	1,0	1,60
RS10	1,6	1,3	1,0	1,60
RS05	1,7	1,3	1,0	1,78
RS19	7,3	3,1	2,9	2,49
RS02	1,0	0,5	0,3	3,20
RP06b	3,1	1,5	0,3	9,59
RP06a	3,5	1,8	0,3	10,66
RP03	0,3	0,5	0,0	-
RP04	0,2	0,3	0,0	-
RS11	0,3	0,0	-	-
RS08	0,2	0,0	-	-
RS13	0,2	0,0	-	-
RP07c	0,0	-	-	-
RS06	0,0	-	-	-
RS09	0,0	-	-	-
RS14	0,0	-	-	-
RS15	0,0	-	-	-
RS17	0,0	-	-	-

**Note : les poids sont exprimés en pourcentage du total des séjours concernés à chaque étape (déclenchement : n=578 ; lecture : n=388 ; pertinence : n=308). La somme des poids peut excéder 100 % car un même séjour peut compter plusieurs règles. Le ratio D/Pert (poids déclenchement / poids pertinence) mesure l'efficience de chaque règle : un ratio > 1 indique une perte d'efficience (la règle pèse plus dans le déclenchement que dans la pertinence) ; un ratio < 1 signale une règle efficiente (sous-représentée dans le déclenchement par rapport à son apport clinique). Les règles sans pertinence (poids pert. = 0) n'ont pas de ratio calculé (noté « - »).*

L'analyse du Tableau 6.9 met en évidence une forte concentration de l'impact sur un petit nombre de règles. L'analyse croisée des poids et des ratios fait émerger **six profils distincts** de règles, éclairant leur contribution réelle au dispositif et les axes d'optimisation prioritaires.

Profil 1 – "Moteurs" (en vert) :

RP02a, RP02b, RP01a, RP01b dominent le dispositif à toutes les étapes. Elles représentent à elles seules la majorité du poids dans le déclenchement et la pertinence.

Profil 2 – "Bon rendement" (en bleu) : ratio ≈ 1

RS04 (1,03), RS03 (0,93), RP02b-mal_code (0,99) et RP01b-mal_code (0,98) présentent un ratio équilibré, avec une bonne conversion du déclenchement en pertinence.

Profil 3 – "Sur-déclenchement modéré" (en orange) : ratio : 1,2–2,1

RP01a (1,23), RS01 (1,24), RS12 (1,31), RP02b (1,57) et RP01b (2,06) montrent une perte progressive entre déclenchement et pertinence.

Profil 4 – "Sur-déclenchement fort" (en rouge) : ratio ≥ 2,5

RS19 (2,49), RS02 (3,20), RP06a (10,66) et RP06b (9,59) ont un poids très supérieur dans le déclenchement par rapport à leur contribution à la pertinence.

Profil 5 – "Pépites rares" (en violet) : ratio < 1

RP05 (0,53) et RS07 (0,53) sont peu fréquentes mais très efficientes (ratio < 1).

Profil 6 – "Non évaluables" (en gris) :

RP07c, RS06, RS09, RS14, RS15, RS17 (déclenchement nul), RS11, RS08, RS13 (lecture nulle) ou RP03, RP04 (pertinence nulle), n'ont pas de ratio calculé.

6.3.2.2 Analyse à l'échelle de l'alerte

a. Volume global et répartition par centre

Durant la période intervention, **4 269 alertes** ont été générées par le système. Leur répartition entre centres est très hétérogène.

La Figure 6.10 montre que, bien que le centre Lille ait été exposé sur une durée plus courte que Bicêtre et Lunéville, il concentre 42 % (1809/4269) de l'ensemble des alertes générées en période d'intervention.

Rapporté à la durée d'exposition, le volume hebdomadaire d'alertes y est de 1,5 à 2,4. fois supérieur à celui des autres centres (64,6 alertes/semaine à Lille contre 26,1 à Bicêtre et 42,7 à Amiens).

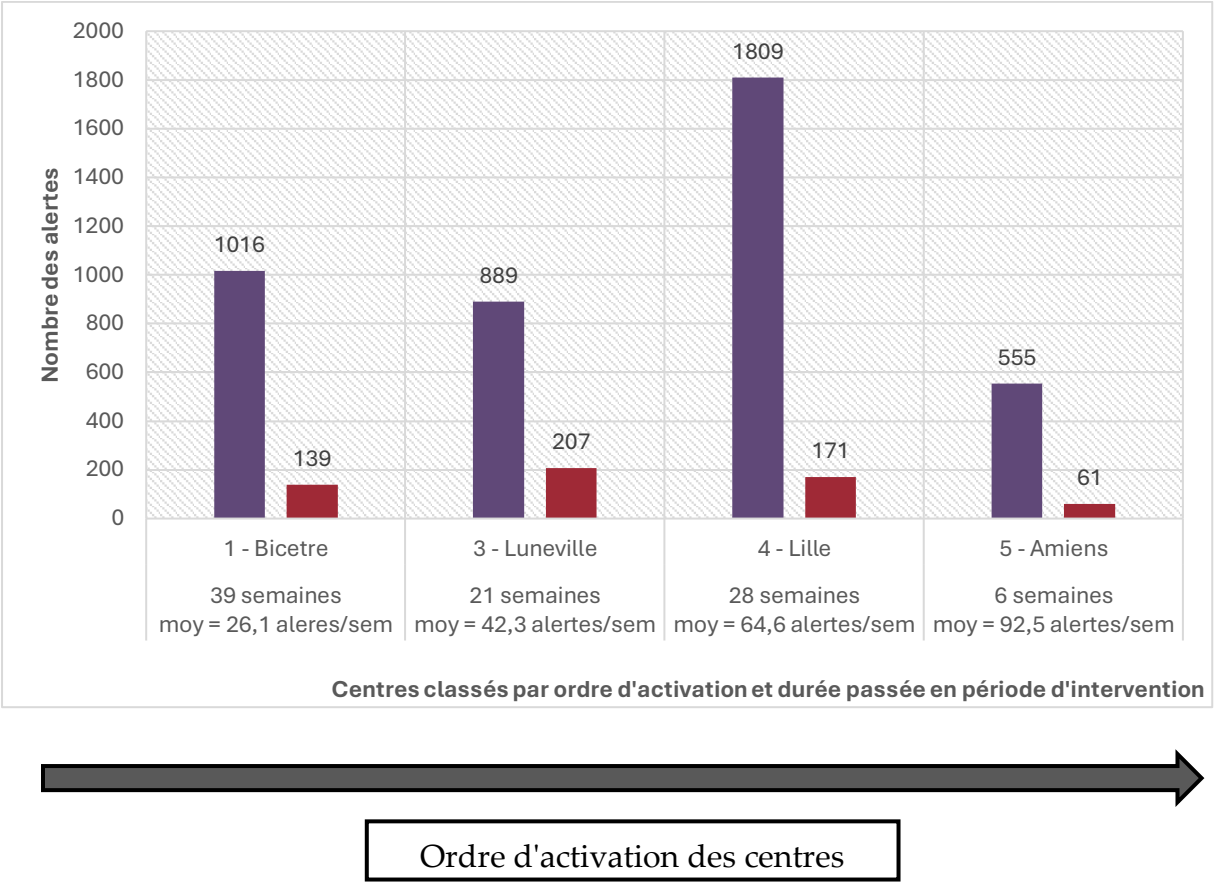


Figure 6.10 - Nombre d'alertes générées et nombre de séjours correspondants, par centre en période intervention, selon l'ordre d'activation et la durée d'exposition (moy = moyenne des alertes par semaines, sem = semaine)

Note : le nombre de séjours est indiqué pour chaque centre afin de permettre le calcul du ratio alertes/séjour, qui objective l'intensité de déclenchement indépendamment du volume de séjours.

b. Nombre moyen d'alertes par séjour

Le ratio alertes/séjour présente une variabilité importante entre les centres :

- Lille : **10,6** alertes par séjour déclenché
- Amiens : 9,1 alertes par séjour déclenché
- Bicêtre : 7,3 alertes par séjour déclenché
- Lunéville : 4,3 alertes par séjour déclenché

c. Focus sur les règles mal codées

Cette analyse par centre se focalise sur RP01b et RP02b, qui présentaient une erreur de codage à Bicêtre, Lunéville et Amiens, afin d'explorer l'effet du volume d'alertes sur les taux de lecture à l'échelle de l'alerte.

Volume d'alertes générées

Le Tableau 6.10 met en évidence une nette opposition entre Lille et les trois autres centres en termes de volumes d'alertes. Lille concentre à lui seul 256 alertes pour RP01b et 812 alertes pour RP02b, correspondant aux versions correctes de ces règles. En comparaison, les versions mal codées de RP01b et RP02b, qui concernent uniquement les centres de Bicêtre, Lunéville et Amiens, génèrent des volumes très inférieurs, compris entre 20 et 48 alertes selon les règles et les centres.

Tableau 6.10 - Volume d'alertes générées pour les règles RP01b et RP02b (version correcte et version mal codée) – par centre

Règle	Bicêtre	Lunéville	Lille	Amiens
RP01b (version correcte)	-	-	256	-
RP01b-mal_codée	48	20	-	19
RP02b (version correcte)	-	-	812	-
RP02b-mal_codée	33	24	-	6

Taux de lecture par alerte

Le Tableau 6.11 met en évidence un contraste net des taux de lecture par alerte. À Lille, les versions correctes de RP01b et RP02b affichent des taux de lecture inférieurs à 10 % (8,6 % et 8,9 %). À l'inverse, dans les trois autres centres, les versions mal codées, diffusées avec des volumes d'alertes plus maîtrisés, sont lues beaucoup plus souvent, entre 25 % et 60 % selon le centre.

Tableau 6.11 – Taux de lecture par alertes des règles RP01b et RP02b (version correcte et version mal codée) – par centre

Règle	Bicêtre	Lunéville	Lille	Amiens
RP01b (version correcte)	-	-	8,6 %	-
RP01b-mal_code	25,0 %	60,0 %	-	15,8 %
RP02b (version correcte)	-	-	8,9 %	-
RP02b-mal_code	36,4 %	54,2 %	-	16,7 %

d. Synthèse de l’analyse à l'échelle de l'alerte

L’analyse au niveau de l’alerte prolonge l’approche par séjour en quantifiant la charge opérationnelle réelle et en mettant en évidence les mécanismes qui expliquent certains déséquilibres constatés.

Plusieurs constats clés se dégagent de cette analyse :

1. Une hétérogénéité inter-centre marquée dès l'analyse volumétrique

- Lille concentre **42 %** des alertes générées en période intervention (1 809/4 269), avec un volume hebdomadaire **1,5 à 2,4 fois supérieur** aux autres centres.

2. Un déclenchement multiple plus fréquent à Lille

- Le ratio alertes/séjour déclenché est le plus élevé à Lille (**10,6**), contre 4,3 à 9,1 ailleurs.

3. Un focus sur RP01b et RP02b révèle l'ampleur du phénomène

- Le volume d'alertes générées par les règles RP01b et RP02b est 10 à 30 fois plus élevé à Lille que dans les autres centres.

4. Un contraste saisissant dans les taux de lecture par alerte

- À Lille, les versions correctes de RP01b et RP02b ont des taux de lecture inférieurs à 10 % (8,6 % et 8,9 %). Dans les autres centres, les versions mal codées sont lues entre 25 % et 60 %.

6.4 Discussion

6.4.1 Un design robuste et en croissance dans l'évaluation des SADM

Le choix d'un design en stepped-wedge randomisé en grappes pour l'essai DETECT-IP répond à la nécessité d'évaluer rigoureusement l'impact d'une intervention complexe déployée à l'échelle de centres hospitaliers, tout en permettant à chaque établissement de bénéficier de l'intervention en cours d'étude (198). Ce design, méthodologiquement pertinent et complexe, s'inscrit dans un contexte de développement récent et croissant de l'évaluation des SADM pour la gestion du risque médicamenteux. L'étude menée par Bakker *et al*. dans neuf services de réanimation néerlandais, constitue l'un des exemples d'application récente de ce design pour évaluer l'impact d'alertes médicamenteuses ciblées, ici sur les interactions à haut risque (217,218). Cette étude a démontré qu'une adaptation des alertes aux spécificités des soins intensifs permettait une réduction significative de 12 % des combinaisons médicamenteuses à risque (217). Par ailleurs, ce design a également été retenu (i) dans l'étude AMUSE évaluant l'impact de recommandations médicamenteuses personnalisées délivrées par un SADM chez des patients en soins palliatifs (219) et (ii) dans l'étude O'CAFÉ étudiant l'effet de l'utilisation d'un SADM destiné à harmoniser la prise en charge des patients atteints de fibrillation atriale aux urgences, avec pour objectifs de réduire les hospitalisations évitables et d'optimiser la prescription d'anticoagulants (220). Parallèlement, dans le contexte des soins primaires, l'essai AdAM a eu recours à ce même design pour évaluer l'impact d'un système d'aide à la décision sur la morbi-mortalité des patients polymédiqués (221). Bien que l'intervention n'ait pas montré de réduction significative des événements ciblés, cette étude prouve la faisabilité et la pertinence du stepped-wedge pour évaluer rigoureusement des interventions complexes en médecine générale également (221).

Ces différents exemples illustrent ainsi la diversité des contextes cliniques dans lesquels ce design est désormais déployé. A notre connaissance, aucune étude antérieure n'a évalué l'effet de l'application d'un ensemble de règles intégrées dans un SADP afin de prévenir le risque d'IRA et/ou d'HK chez les sujets âgés.

6.4.2 Une couverture clinique cohérente avec la littérature

Le taux de séjours avec déclenchement (28,6 %) doit être interprété à la lumière de la prévalence des événements iatrogènes ciblés (IRA et HK) chez les patients âgés hospitalisés. Dans la littérature, la prévalence de l'IRA acquise à l'hôpital varie de 5 % à 20 % selon les populations et les définitions utilisées (19,222–224). Concernant l'HK, Robert et al. (18) rapportent que 80,5 % des cas d'HK chez les patients âgés hospitalisés sont d'origine médicamenteuse, avec une incidence globale variable selon les études.

Environ trois séjours sur dix ont généré au moins une alerte, ce qui suggère que le périmètre clinique couvert par les règles est substantiel, tout en restant compatible avec un fonctionnement opérationnel du système.

Ce niveau de déclenchement est globalement en ligne avec les ordres de grandeur rapportés pour l'incidence des événements ciblés en milieu hospitalier. À titre de comparaison, dans l'étude SIMPLIFY menée en réanimation, Bakker et al. ont rapporté que 30,6 % des patients étaient exposés à au moins une combinaison médicamenteuse à haut risque après implémentation d'alertes ciblées, un ordre de grandeur similaire à nos observations (217).

Dans une étude similaire, Arias Pou et al. ont observé que 73 à 76 % des patients inclus recevaient au moins une alerte néphrotoxique, mais seulement 6,5 à 8,8 % développaient effectivement une IRA, soulignant l'importance de distinguer les alertes de prévention de celles de surveillance (225).

Notre résultat doit être interprété de manière nuancée. En effet, la distinction entre règles de prévention et règles de surveillance conditionne l'interprétation du déclenchement. Les règles de prévention ciblent des patients à risque sans événement constitué, ce qui explique mécaniquement des taux de déclenchement plus élevés, jusqu'à 12,5 % pour RP02a visant à prévenir l'IRA chez des patients sous anti-hypertenseurs chez le sujet âgé non traité pour une infection. À l'inverse, les règles de surveillance détectent des IRA/HK déjà présentes, avec des taux plus faibles (1 à 4 %), en cohérence avec la prévalence des événements dans la littérature. De plus, les règles semi-automatisées (RP01a, RP02a, RP01b, RP02b) peuvent se déclencher pour davantage de patients que ceux réellement concernés par la situation clinique ciblée, en raison de l'absence d'automatisation de certains critères (pression artérielle, fréquence cardiaque). Une vérification manuelle par le pharmacien est nécessaire pour confirmer la validité de l'alerte, ce qui signifie que le nombre de séjours avec déclenchement pour ces règles surestime potentiellement le nombre de patients réellement à risque (45). Finalement, l'absence ou la très faible fréquence de déclenchement de certaines règles, notamment celles ciblant des antibiotiques néphrotoxiques (RS06, RS09, RS13), peut s'expliquer par une gestion implicite du risque par les cliniciens, qui adaptent d'emblée leurs prescriptions chez les patients âgés ou à risque rénal. En effet, dans l'étude d'Arias Pou et al., l'implémentation du système d'aide a certes augmenté les modifications de prescription des médicaments néphrotoxiques, de 20 % à 29 % entre la phase pré-implémentation et la phase post-implémentation. Cependant, une majorité des patients exposés à ces médicaments n'ont pas bénéficié de modification, ce qui rejoint le constat exposé ci-dessus.

6.4.3 Lecture des alertes : entre charge de travail et tri actif

Le taux de lecture global au niveau du séjour (67,2 %) doit être interprété avec prudence, car il recouvre des comportements très contrastés. Parmi les séjours ayant généré au moins une alerte, moins d'un sur deux correspond à une lecture complète de l'ensemble des règles déclenchées (49,7 %), tandis que 17,5 % relèvent d'une lecture partielle et 32,8 % d'une absence totale de lecture. Cette distribution suggère que les pharmaciens opèrent un tri actif plutôt qu'une consultation systématique des alertes.

Ce phénomène de tri actif a été largement rapporté dans la littérature internationale (226–230). En effet, une méta-analyse récente a ainsi rapporté un taux de contournement (*override*) des alertes de 90 % en moyenne, confirmant l'ampleur du phénomène à l'échelle des systèmes d'aide à la décision (230). Comme le soulignent Chien et al., les médecins ayant une charge de patients élevée tendent à moins accepter les alertes, les percevant comme moins utiles et moins faciles à utiliser (216). Ancker et al., ont également montré que la probabilité d'acceptation des alertes diminue significativement avec l'augmentation du nombre d'alertes reçues, en particulier lorsqu'elles sont répétées pour un même patient (229).

Une étude récente a rapporté un résultat intéressant. En effet, dans le but d'évaluer l'acceptation et le volume d'alertes d'un système d'aide orienté vers les médecins et les pharmaciens cliniciens, il s'est avéré que les taux d'acceptation étaient de 89,8 % et 68,4 % respectivement, avec en moyenne 7,8 alertes par jour pour les médecins et 17,2 alertes par jour pour les pharmaciens (231). Ce résultat, bien que très prometteur en termes de taux d'acceptation, reflète une différence entre les deux professionnels de santé potentiellement liée au volume quotidien d'alertes. Nos résultats à Lille (10,6 alertes par séjour déclenché avec un taux de lecture inférieurs à 10 % pour les règles concernées) illustrent parfaitement ce phénomène de saturation, d'autant que le pharmacien clinicien, dans le cadre de l'essai, ne traitait pas uniquement les règles DETECT-IP, mais également un ensemble d'alertes issues de règles déjà intégrées dans son flux de travail, notamment des règles sur les AD. Cette charge de travail cumulative contribue à expliquer l'érosion de l'attention observée.

L'analyse par règle montre une hétérogénéité en termes de taux de lecture. Par exemple, RP01b, déclenchée dans 5,5 % des séjours, n'est consultée que dans 34,8 % des cas, alors que sa pertinence atteint 74,4 % lorsqu'elle est lue. À l'inverse, RP05, très rare (0,1 % des séjours), est consultée systématiquement. Cette opposition suggère que la fréquence de déclenchement influence le comportement de lecture : une alerte rare peut agir comme un signal fort incitant à l'attention, tandis qu'une alerte plus fréquente peut être davantage filtrée, y compris lorsqu'elle demeure cliniquement pertinente (229). Ces résultats plaident

pour une optimisation conjointe du volume d'alertes et de leur priorisation, afin de limiter le filtrage non souhaité des règles à forte valeur clinique.

6.4.4 Pertinence pharmaceutique : des règles globalement utiles

Avec 79,4 % des séjours lus classés comme pertinents (dont 30,2 % avec IP), le dispositif apparaît globalement performant sur le plan de l'utilité pharmaceutique dès lors que les alertes sont effectivement consultées.

Dans la littérature les taux de pertinence pharmaceutiques rapportés sont variables. Dans une étude menée au CHU de Lille par Robert et al., 38,2 % des alertes déclenchées par PharmaClass®, tous médicaments confondus, ont donné lieu à une IP, avec une pertinence jugée plus élevée pour les alertes critiques (44,8 %) que pour l'ensemble des alertes (28,6 %) (54) . Rommers et al. ont rapporté que 90,0 % des alertes générées par leur SADP, également pour tous médicaments confondus, étaient considérées comme non pertinentes par les pharmaciens (82). Dans une étude espagnole, Arias Pou et al. ont rapporté que 29 % des alertes pour IRA sous néphrotoxiques aboutissaient à une modification de prescription après implémentation, contre 20 % en phase contrôle (225). À l'inverse, Awdishu et al. ont rapporté des taux plus faibles (17 % d'ajustements appropriés), soulignant la variabilité des résultats selon le type de règles déployées (122).

Par rapport à nos résultats, plusieurs éléments propres à DETECT-IP peuvent y contribuer. D'abord, la place centrale du pharmacien clinicien dans la chaîne de décision (analyse, contextualisation, contact prescripteur) favorise l'appropriation du dispositif et limite les actions inadaptées, ce qui peut augmenter la proportion d'alertes réellement actionnables (45,97, 132). Ensuite, les règles évaluées reposent sur un travail pluridisciplinaire structuré, visant à cibler des situations à haut enjeu clinique plutôt qu'à maximiser la sensibilité au prix d'un excès de faux positifs ; cette orientation peut mécaniquement améliorer la valeur prédictive des alertes (97). Enfin, l'existence de CAT standardisées constitue un levier opérationnel important : elle harmonise l'interprétation, réduit le coût cognitif de l'analyse, et facilite la transformation d'une alerte en intervention documentée (64). Ensemble, ces caractéristiques suggèrent que la performance observée ne dépend pas uniquement de l'algorithme, mais aussi de l'organisation du circuit de validation et des outils d'accompagnement déployés autour du SADP.

Derrière la moyenne globale que nous avons rapportée, les performances varient fortement selon les règles : certaines sont « modèles » (RP02a, RP01a, RS03 : >70 % de pertinence avec bonne lecture), d'autres sont paradoxales (RP01b : peu lue mais très pertinente quand elle l'est), certaines sont très pertinentes mais rares (RP05, RS07, RS16), tandis que d'autres semblent peu contributives (RP03–RP04 : lues mais jamais pertinentes ; RP06a–RP06b : pertinence <17 %). Cette variabilité reflète la diversité des situations cliniques ciblées et la difficulté de concevoir des règles à la fois sensibles et spécifiques.

Elle confirme également que la pertinence perçue par les pharmaciens est un indicateur discriminant, qui permet d'identifier les règles réellement utiles de celles qui ne le sont pas (57,58, 45).

6.4.5 Le paradoxe des versions mal codées et phénomène d'over-alerting

Les versions mal codées de RP01b et RP02b dans les centres d'Amiens, Lunéville et Bicêtre affichent des taux de pertinence supérieurs à ceux observés pour les versions correctes dans le centre de Lille (respectivement 92,9 % et 78,9 % vs 74,4 % et 66,1 %).

Le paradoxe des versions mal codées de RP01b et RP02b constitue l'un des enseignements les plus riches de cette évaluation. Rappelons le fonctionnement attendu : ces règles de prévention visaient à détecter des patients âgés **sans IRA** chez qui une réévaluation des antihypertenseurs était souhaitable. L'erreur de codage a inversé cette condition, les faisant détecter des patients **avec IRA**, soit l'exact opposé de leur objectif. Ce paradoxe s'explique par un double mécanisme : d'une part, détecter des patients avec IRA est cliniquement pertinent en soi, ces situations justifiant une révision thérapeutique ; d'autre part, le volume maîtrisé des versions mal codées (20 à 48 alertes) a permis une analyse attentive de chaque alerte, là où le flux massif des versions correctes (256 à 812 alertes) a saturé l'attention des pharmaciens. L'enseignement est fondamental : une règle techniquement imparfaite mais de volume maîtrisé peut avoir plus d'utilité clinique réelle qu'une règle parfaite mais trop volumineuse pour être lue. Le problème des règles RP01b et RP02b n'est donc pas leur pertinence intrinsèque, mais leur volume excessif dans certaines conditions , confirmant que l'over-alerting constitue un obstacle majeur à l'efficacité des systèmes d'aide, capable de neutraliser des règles pourtant cliniquement justifiées (124,170–172,172,229,232).

L'originalité de notre observation est de montrer que ce phénomène peut concerner des règles intrinsèquement pertinentes : les versions mal codées, avec un volume maîtrisé, sont jugées utiles tandis que les versions correctes, avec un volume excessif, sont ignorées. La pertinence clinique ne suffit donc pas à garantir l'efficacité d'une règle si son volume de déclenchement n'est pas soutenable.

Face à l'over-alerting observé à Lille, l'abandon des règles RP01b et RP02b serait contre-productif car leur pertinence est avérée, tandis que leur maintien en l'état est intenable. La solution rationnelle consiste à réduire leur volume par un ajustement du paramétrage : automatisation des critères manuels, resserrement des seuils et limitation des redéclenchements. L'objectif est d'atteindre un volume d'alertes soutenable (de l'ordre de 20 à 50 par règle sur la période) permettant une lecture attentive, comme l'ont montré les versions mal codées dans les autres centres.

6.4.6 Les cinq leçons principales

Leçon n°1 : Peu de règles font l'essentiel du travail

Quatre règles génèrent 80 % du volume d'alertes et concentrent l'essentiel de l'impact clinique. Les autres règles, bien que nombreuses, n'apportent qu'une contribution marginale. Ce constat invite à **simplifier le système** en abandonnant les règles inutiles et en recentrant les efforts sur le noyau dur.

Leçon n°2 : Le tri des pharmaciens est efficace

Quand ils ouvrent une alerte, les pharmaciens trouvent quelque chose d'utile dans 8 cas sur 10. Leur comportement de lecture n'est pas aléatoire : il reflète une **connaissance implicite de la valeur des règles**, celles jugées utiles étant systématiquement ouvertes, celles perçues comme peu pertinentes étant ignorées.

Leçon n°3 : RP01b est un cas d'école de "bonne règle noyée par le volume"

Très pertinente quand elle est lue (74,4 %), mais très peu lue (34,8 %) en raison d'un volume excessif. La solution n'est pas l'abandon, mais la **réduction du déclenchement** pour permettre une attention soutenue.

Leçon n°4 : Les versions mal codées offrent un enseignement paradoxal

Techniquement erronées, mais mieux lues et jugées plus pertinentes que les versions correctes. Ce paradoxe montre que **le volume maîtrisé est un facteur clé de la qualité perçue**, parfois plus important que la perfection technique.

Leçon n°5 : L'over-alerting tue la lecture

Lille concentre 42 % des alertes avec 10,6 alertes par séjour déclenché. Le résultat est sans appel : les taux de lecture chutent à moins de 10 % pour les règles concernées. **Au-delà d'un certain seuil, le système devient contre-productif.**

6.4.7 Implications pour l'optimisation du système

Tableau 6.12, plusieurs actions peuvent être engagées, u vu de ces résultats.

Tableau 6.12 - Bilan de l'évaluation : décisions par catégorie de règles

Catégorie	Règles concernées	Décision
Règles jamais déclenchées	RP07c, RS06, RS09, RS14, RS15, RS17 (6 règles)	Abandon
Règles jamais lues	RS11, RS08, RS13 (3 règles)	Abandon
Règles lues mais jamais pertinentes	RP03, RP04 (2 règles)	Réévaluation ou abandon
Règles en sur-déclenchement fort	RS19, RS02, RP06a, RP06b (4 règles)	Révision des seuils
Règles semi-automatisées	RP01a, RP02a, RP01b, RP02b (4 règles)	Automatisation complète
Règles modèles	RS03, RS04 (2 règles)	Maintien
Pépites rares	RP05, RS07 (2 règles)	Maintien
Règles à impact modéré mais pertinent	RS16, RS01, RS05, RS10, RS12, RS18, RP07a, RP07b (8 règles)	Maintien avec surveillance

Au total, **20 règles sur 31 (64,5 %) ont démontré une utilité clinique effective** et sont candidates au maintien (avec ajustements pour certaines). Les 11 autres (35,5 %) peuvent être abandonnées ou profondément révisées sans perte d'efficacité majeure.

Ce que cette évaluation apporte à la connaissance des SADP

Au-delà des résultats spécifiques à DETECT-IP, ce travail contribue à la réflexion méthodologique sur l'évaluation des SADP en proposant :

- Une **grille d'analyse multi-niveaux** (séjour, règle, alerte) qui permet de distinguer couverture clinique, charge de travail et phénomènes de saturation
- Des **indicateurs standardisés** (taux de déclenchement, lecture, pertinence ; ratios d'efficience) facilement reproductibles
- Une **méthode de classification** des règles selon leur profil (moteurs, bon rendement, sur-déclenchement, pépites rares, inopérantes)
- Une **démonstration de l'importance du facteur volume** dans l'acceptabilité des alertes, au-delà de la seule pertinence clinique

Ces éléments constituent une base méthodologique pour les futures études évaluant l'impact de systèmes d'aide à la décision en contexte hospitalier réel.

6.5 Limites

Plusieurs choix méthodologiques ont été opérés dans ce travail et méritent d'être explicités.

Non-exploration de la validité technique des alertes

L'analyse détaillée de la validité technique des alertes (distinction entre alertes techniquement valides et invalides) n'a pas été intégrée à l'évaluation principale. Ce choix repose sur deux constats : d'une part, seuls 2 séjours parmi les 578 séjours avec déclenchement ne comportaient que des alertes techniquement invalides ; d'autre part, l'objectif principal était d'évaluer le comportement des règles en conditions réelles d'usage, incluant la perception qu'en ont les pharmaciens, indépendamment des éventuels défauts techniques ponctuels.

Limitation de l'interprétation de la pertinence

L'évaluation de la pertinence pharmaceutique a été limitée à deux niveaux : la réalisation effective d'une IP et, en l'absence d'IP, la qualification de l'alerte comme "intéressante" par le pharmacien. L'impact clinique réel des IP (notamment leur acceptation par les prescripteurs et les suites données) n'a pas été analysé dans ce travail. Cet aspect fera l'objet d'une analyse ultérieure dans le cadre de l'objectif secondaire n°4 de l'essai DETECT-IP, qui mesurera le taux d'acceptation des IP et leur impact estimé via l'échelle CLEO (213)

Période d'analyse restreinte à l'intervention

L'ensemble des analyses présentées dans ce chapitre porte exclusivement sur la période d'intervention de l'essai, au cours de laquelle les règles étaient activées et les alertes transmises aux pharmaciens. Les alertes générées en arrière-plan durant la période contrôle n'ont pas été exploitées, afin de se concentrer sur le comportement du système en conditions réelles d'utilisation.

Exclusion du centre de Valenciennes

Les données du centre de Valenciennes, équipé du SADP PharmIA®, ont été exclues de l'analyse en raison de multiples incohérences identifiées lors de la phase de data curation. Seuls les quatre centres utilisant PharmaClass® (Lille, Lunéville, Bicêtre, Amiens) ont été retenus, garantissant ainsi l'homogénéité et la fiabilité des données exploitées.

Absence d'analyse des facteurs organisationnels et humains

Bien que des entretiens ergonomiques aient été réalisés dans le cadre de l'objectif secondaire n°5, leur exploitation n'a pas été intégrée à la présente analyse. L'interprétation des variations inter-centres en termes d'organisation, de charge cognitive ou de perception des alertes reste donc spéculative.

Le croisement des données quantitatives avec ces matériaux qualitatifs constituera une étape ultérieure pour éclairer les mécanismes sous-jacents aux comportements de lecture observés.

6.6 Perspectives

Les résultats de cette évaluation ouvrent plusieurs perspectives, tant pour l'optimisation du système DETECT-IP que pour la recherche future sur les SADP.

Optimisation du système : L'automatisation complète des quatre règles semi-automatisées permettra de réduire le volume d'alertes et de supprimer la charge de vérification manuelle, tandis qu'une révision des seuils des règles en sur-déclenchement fort améliorera leur spécificité. Parallèlement, l'abandon des 11 règles inutiles pourra être opéré sans perte d'efficacité, et une adaptation locale du paramétrage (notamment à Lille) visera à ramener le volume d'alertes à un niveau soutenable.

Recherche clinique : L'analyse de l'impact réel des IP, via le taux d'acceptation par les prescripteurs et l'échelle CLEO, permettra de mesurer leur effet clinique, économique et organisationnel. Le croisement des données quantitatives avec les entretiens ergonomiques éclairera les déterminants des variations inter-centres, tandis que l'évaluation médico-économique estimera le coût par événement iatrogène évité.

Recherche méthodologique : La généralisation de la grille d'évaluation multi-niveaux (séjour, règle, alerte) à d'autres contextes offrira un cadre reproductible pour l'analyse des performances des SADP. La standardisation des exports de données entre éditeurs facilitera les recherches multicentriques en réduisant le temps de *data curation*, et le développement d'outils de pilotage en temps réel type tableau de bord interactif permettra un suivi dynamique de l'activité.

Prévention de l'iatrogénie : La concentration des efforts sur les règles à fort impact confirme que quelques règles bien conçues suffisent à couvrir l'essentiel des situations à risque chez le sujet âgé. La valorisation du rôle central du pharmacien clinicien dans la chaîne de décision et la priorisation de l'utilité clinique en conditions réelles sur la perfection technique, comme l'illustre le paradoxe des versions mal codées, constituent des enseignements majeurs pour la sécurité médicamenteuse.

Ces perspectives dessinent un programme de travail cohérent pour consolider, étendre et pérenniser l'apport de DETECT-IP à la sécurité médicamenteuse des patients âgés hospitalisés.

6.7 Synthèse

L'évaluation post-implémentation des 31 règles pharmaceutiques de l'essai DETECT-IP avait pour ambition de dépasser la simple description volumétrique des alertes pour caractériser, en conditions réelles d'usage, le comportement du système selon trois dimensions essentielles : le déclenchement, la lecture et la pertinence pharmaceutique. Cette analyse a été conduite à l'échelle du séjour hospitalier, considérée comme l'unité clinique la plus pertinente.

Les résultats obtenus dessinent un portrait contrasté mais instructif du fonctionnement du dispositif. D'un côté, le système démontre une réelle utilité clinique : lorsqu'ils ouvrent une alerte, les pharmaciens jugent la situation pertinente dans près de huit cas sur dix, et un noyau restreint de quatre règles concentre l'essentiel de l'impact sur la prise en charge des patients. De l'autre côté, l'analyse révèle des fragilités structurelles : un tiers des séjours avec déclenchement reste sans aucune lecture, des écarts considérables existent entre les centres, et surtout, le cas de Lille objective un phénomène d'*over-alerting* aux conséquences délétères.

Le paradoxe des versions mal codées de RP01b et RP02b constitue l'enseignement le plus riche de ce travail. Des règles techniquement erronées mais de volume maîtrisé se sont révélées mieux acceptées et jugées plus pertinentes que leurs versions correctes, pourtant cliniquement fondées mais trop volumineuses pour être lues. Ce constat invite à déplacer le regard : la performance d'une règle ne se mesure pas seulement à sa pertinence théorique, mais aussi à sa capacité à générer un volume d'alertes soutenable, compatible avec une attention clinique soutenue.

Finalement, 20 règles sur 31 (64,5 %) ont démontré une utilité clinique effective et sont candidates au maintien, tandis que 11 règles peuvent être abandonnées sans perte d'efficacité. L'analyse multi-niveaux déployée dans ce chapitre confirme que l'évaluation post-implémentation est indispensable pour comprendre le comportement réel des règles en conditions d'usage, en révélant ce qu'aucune analyse théorique ou pré-implémentation ne peut prédire : l'impact du volume sur l'attention des cliniciens, les stratégies de tri, et les variations locales d'appropriation. Ces résultats nourriront l'optimisation continue du dispositif dans le cadre de l'essai DETECT-IP.

A retenir

- Le chapitre 6 présente l'évaluation post-implémentation des 31 règles pharmaceutiques de l'essai DETECT-IP.
- Quatre règles concentrent l'essentiel de l'activité : les règles RP02a, RP02b, RP01a et RP01b génèrent à elles seules 80 % du volume d'alertes et produisent la majorité de l'impact clinique.
- Les pharmaciens exercent un tri actif : un tiers des séjours avec alertes reste sans aucune lecture, mais lorsque les pharmaciens ouvrent une alerte, ils jugent la situation pertinente dans huit cas sur dix.
- Les versions mal codées révèlent un paradoxe instructif : des règles techniquement erronées mais diffusées avec un volume maîtrisé ont été mieux lues et jugées plus pertinentes que leurs versions correctes, pourtant trop volumineuses.
- L'over-alerting observé à Lille compromet l'efficacité du système : ce centre concentre 42 % des alertes avec 10,6 alertes par séjour déclenché, ce qui entraîne des taux de lecture inférieurs à 10 % pour les règles les plus concernées.
- Vingt règles sur trente-et-un démontrent une utilité clinique : 64,5 % des règles sont candidates au maintien (avec ajustements), tandis que onze peuvent être abandonnées sans perte d'efficacité.
- Le volume excessif neutralise effectivement la pertinence : une règle cliniquement fondée mais trop fréquente est systématiquement ignorée ; l'optimisation doit donc viser la réduction du volume autant que l'amélioration de la pertinence.

Chapitre 7

Bilan et conclusion

Chapitre 7

7.1 Remise en contexte

Ce travail de thèse porte sur une problématique essentielle : évaluer de façon structurée, reproductible et standardisée la pertinence des règles d'un système d'aide à la décision, d'une part avant leur mise en œuvre, en vérifiant leur détectabilité sur des données rétrospectives, et d'autre part après leur implantation, en observant leur fonctionnement dans des conditions réelles d'utilisation, à la fois en soins primaires et en milieu hospitalier.

Nous avons répondu à cette problématique selon les 4 axes suivants :

En premier temps, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature visant à étudier l'état des connaissances sur les SADM dédiés à la prescription des AD, tant en soins primaires qu'en milieu hospitalier. Ensuite, nous avons exploré les spécificités des données de soins primaires et leur influence sur la détectabilité des situations à risque, à partir des données standardisées du projet PriCaDa. Dans un troisième axe, nous avons proposé et testé, sur les données de l'essai DETECT-IP, des indicateurs originaux pour évaluer la pertinence pharmaceutique des règles au-delà de leur seule performance technique. Dans un dernier temps, nous avons mis en œuvre une évaluation structurée permettant d'identifier, parmi les ensembles de règles étudiés, celles réellement utiles, celles nécessitant des ajustements, et celles pouvant être abandonnées.

7.2 Bilan du travail

Notre revue systématique a mis en évidence le faible nombre d'études consacrées aux SADM pour la gestion de la prescription des AD, en particulier en soins primaires. Pourtant, la majorité de ces prescriptions est assurée par les MG, ce qui souligne l'intérêt de développer des travaux sur les SADM dans ce contexte. Ces recherches devraient cibler des PPI autres que celles déjà largement étudiées (critères de Beers, STOPP/START, etc.), afin de répondre à un besoin clinique encore insuffisamment exploré.

L'évaluation des règles de PIPAD et de celles issues des recommandations de la SFD sur les données rétrospectives de soins primaires, dans le cadre du projet PriCaDa, a montré que la détectabilité des règles est fortement conditionnée par la nature des données. En effet, les informations structurées (prescriptions, données biologiques) permettent une détection fiable, tandis que les situations cliniques reposant sur des événements aigus ou des éléments relevant du vécu du patient, souvent consignés en texte libre, restent difficilement accessibles sans recours à des méthodes de traitement du langage naturel.

Cette phase de criblage pré-implémentation s'est révélée indispensable pour éviter d'investir dans des règles inapplicables ou trop génératrices d'alertes. Elle souligne également que la qualité et la standardisation des données en texte libre joueront un rôle déterminant dans le développement futur des SADM/SADP en soins primaires. À cet égard, l'émergence d'outils d'IA capables de transcrire automatiquement les contenus de consultation en texte structuré et en codes d'actes constitue une perspective prometteuse pour améliorer la détectabilité des situations cliniques complexes et, in fine, la pertinence des alertes en soins primaires.

Au total, sur les 62 règles analysées en pré-implémentation, seules 8 (12,9 %) ont été jugées directement implémentables en l'état. La majorité d'entre elles (42 règles, soit 67,7 %) nécessitent des adaptations avant un éventuel déploiement. Enfin, 12 règles (19,4 %) ont été écartées.

Ensuite, l'analyse des données de l'essai DETECT-IP a mis en évidence une concentration de l'activité sur un petit nombre de règles : quatre règles (RP02a, RP02b, RP01a, RP01b) génèrent à elles seules 80 % du volume d'alertes et sont associées à une pertinence pharmaceutique non négligeable. Les résultats montrent que les pharmaciens exercent un tri actif et que l'ouverture ou non des règles n'est pas dépendante du nombre d'alertes. En effet, un tiers des séjours avec alertes reste sans aucune lecture, mais lorsque les alertes sont ouvertes, la situation est jugée pertinente dans près de huit cas sur dix. Le problème de codage des règles RP01b et RP02b ainsi que ses conséquences ont montré que rien n'est réellement lié au hasard. En effet, des règles erronées, trouvant l'inverse de ce qu'elles sont censées détecter, mais diffusées avec un volume maîtrisé ont été mieux lues et jugées plus pertinentes que leurs versions correctes, pourtant cliniquement fondées mais trop volumineuses. Ceci confirme la complémentarité entre les deux approches d'évaluation de la règle : à l'échelle du séjour puis à l'échelle de l'alerte.

Au total, 20 règles sur 31 (64,5 %), évaluées en post-implémentation, ont démontré une pertinence pharmaceutique effective et sont candidates au maintien (avec ajustements pour certaines), tandis que 11 peuvent être abandonnées sans perte d'efficacité majeure.

Il convient de souligner que ce résultat, en partie décevant, survient malgré l'investissement majeur de plusieurs équipes expertes et expérimentées dans l'usage et le développement de SADP en milieu hospitalier. Un travail standardisé, prolongé et collectif a été mené sur la construction des règles, associé à une phase de test qui, rétrospectivement, s'est peut-être avérée trop courte au regard de la complexité du déploiement.

Cette limite soulève une question plus large sur les mesures dites « préventives » avant déploiement. Si une phase de pré-implémentation est indispensable, elle ne saurait suffire à anticiper l'ensemble des comportements des règles en conditions réelles.

Le recul nécessaire sur le déploiement et la possibilité d'ajustements itératifs en local apparaissent comme des compléments indispensables.

À titre d'exemple, certains centres comme le CHU de Lille ont mis en place une stratégie complémentaire consistant à lancer les règles localement « hors production » pendant deux à trois mois avant activation définitive. Cette approche permet d'observer le comportement des règles sur des données réelles sans impact sur les soins, et d'ajuster finement leur paramétrage. Elle illustre la nécessité d'anticiper des moyens humains dédiés, à la fois en phase pré-implémentation et, surtout, en phase post-implémentation, car l'expérience montre que la phase préparatoire, aussi rigoureuse soit-elle, ne suffit jamais à garantir un déploiement optimal.

7.3 Difficultés rencontrées

Durant ce travail, nous avons été confrontés à plusieurs difficultés :

La grande quantité de données non structurées en soins primaires ont rendu nécessaire l'utilisation de méthodes d'extraction par règles, notamment les expressions régulières. Au regard de cette difficulté, les décisions concernant le maintien ou l'abandon des règles restent à valider par plusieurs experts, justifiant ainsi le recours à des outils d'IA, comme précédemment évoqué.

Sur le plan technique, l'exploitation des données industrielles issues des SADP a mis en évidence des incohérences importantes, telles que des statuts de lecture erronés et un appariement incohérent entre alerte et IP. Ces problèmes ont nécessité un travail approfondi de data curation et ont conduit à l'exclusion des analyses pour le centre de Valenciennes. Par ailleurs, malgré l'investissement du partenaire industriel et la collaboration étroite avec les quatre autres centres, des erreurs de rédaction de règles ont été constatées, alors même que de nombreuses réunions de vérification avaient été menées. L'erreur humaine reste très présente dans ces outils dits « numériques » ou « automatisés », et elle est très probablement souvent sous-estimée. La rigueur de notre travail permet précisément de mettre en évidence ce point : ce n'est pas parce qu'un outil est technique ou informatique qu'il échappe à l'erreur humaine, bien au contraire. Ce constat est d'autant plus important que cette dimension est fréquemment sous-estimée par les cliniciens, qui n'ont pas toujours la culture informatique nécessaire pour identifier ces risques.

En termes d'organisation, le design en stepped-wedge de l'essai DETECT-IP a posé une contrainte temporelle importante, rendant le recrutement des patients très dépendant du calendrier et nécessitant une collaboration étroite entre les équipes pour atteindre le nombre de sujets requis.

7.4 Perspectives

Les résultats de ce travail ouvrent plusieurs perspectives.

Evaluation pré-implémentation

Dans la continuité de ce premier travail de criblage pré-implémentation, une première perspective consiste à poursuivre la validation des règles jugées adaptables sur d'autres bases de données de soins primaires, afin de consolider la généralisabilité des résultats. L'EDS INCLUDE du CHU de Lille offrirait un terrain de contraste intéressant pour tester les mêmes règles sur des données hospitalières rétrospectives, et ainsi comparer la détectabilité selon le contexte de soins (180). Une validation prospective pourrait également être envisagée au sein d'un système d'aide à la décision pharmaceutique déployé en soins primaires, lorsque les infrastructures techniques le permettront.

Sur un autre plan, l'enrichissement des méthodes d'extraction constitue un levier majeur pour améliorer la détectabilité des situations cliniques complexes. Le recours à des techniques plus sophistiquées de traitement automatique du langage naturel, voire à des modèles d'IA récents, pourrait permettre de mieux exploiter la richesse des données textuelles tout en conservant une certaine explicabilité. L'intégration d'outils comme Nabla au sein du logiciel Weda®, qui génère automatiquement des comptes rendus structurés et propose un encodage CIM-10 des antécédents, constitue une évolution prometteuse pour enrichir la qualité et la standardisation des données cliniques disponibles en soins primaires (179). Dans la perspective du projet PriCaDa-2, la disponibilité de données mieux structurées permettrait de réappliquer les mêmes scripts d'extraction sur une base enrichie, et d'évaluer dans quelle mesure l'amélioration du codage amont facilite la détection automatisée des règles.

Evaluation post-implémentation

Afin d'optimiser les règles évaluées dans le cadre de DETECT-IP, il est nécessaire d'automatiser les quatre règles les plus contributrices, étant donné que nous disposons désormais de données informatisées relatives à la tension artérielle et à la fréquence cardiaque. L’intégration dans le système de ces éléments déclencheurs permettra de diminuer le nombre d'alertes pour ces règles, afin d'influencer positivement le taux de lecture. Sur un autre plan, l'analyse de l'impact réel des IP sur l'incidence des événements à risque visés permettra de confirmer ou d'infirmer les résultats de notre étude. Le croisement des données quantitatives avec les entretiens ergonomiques éclairera les véritables déterminants des variations inter-centres, essentiellement d'un point de vue organisationnel.

Sur le plan méthodologique, la grille d'analyse développée dans ce travail pourra être généralisée à d'autres contextes et à d'autres SADP, contribuant à l'émergence de méthodes d'évaluation standardisées. En effet, L'évaluation des règles à l'échelle du séjour, en complément de l'analyse par alerte, constitue une innovation méthodologique forte. Elle répond aux premiers travaux suggérant la nécessité de cette approche ; une approche que nous avons concrétisée sur des données et des interventions en vie réelle. La standardisation des exports de données entre éditeurs et le développement d'outils de pilotage en temps réel faciliteront les recherches multicentriques et le suivi dynamique de l'activité.

Pour récapituler, la concentration des efforts sur un nombre restreint de règles à fort impact confirme que quelques règles bien conçues suffisent à couvrir l'essentiel des situations à risque pour une population donnée. Il est probablement illusoire de vouloir couvrir toutes les situations potentiellement à risque, et de croire que les SADP pourront couvrir tous les champs du risque médicamenteux. Ils doivent être conçus, perçus et organisés comme des aides aux ressources humaines à haute compétence, ici les pharmaciens cliniciens, intervenant dans un écosystème complexe, celui du soin, qu'il soit hospitalier ou en soins primaires.

La valorisation du rôle central du pharmacien clinicien dans la chaîne de décision et la priorisation de la pertinence pharmaceutique en conditions réelles sur la perfection technique constituent les bases d'un système d'alerte optimisé pour assurer la sécurité médicamenteuse.

7.5 Conclusion

Ce travail de thèse s'inscrit dans la problématique plus large de l'iatrogénie médicamenteuse, qui constitue un enjeu majeur de santé publique, en particulier chez les patients âgés polymédiqués. Devant ce risque, les SADM apparaissent comme une réponse technologique prometteuse, mais leur efficacité réelle dépend étroitement de la qualité des règles qui les composent et des données sur lesquelles ils s'appuient.

Nos travaux ont été réalisés en étroite collaboration avec divers industriels développant des SADP ou SADM, ce qui nous a permis de montrer que les outils développés présentent des limites à la fois technologiques et fonctionnelles. Il est donc essentiel d'appliquer des procédures d'évaluation standardisées du déploiement des règles des SADM. Nos résultats permettent de proposer une méthodologie structurée pour évaluer la pertinence des règles d'un SADM, avec une approche innovante d'évaluation en premier lieu au niveau du séjour, puis au niveau de l'alerte. Cette approche vient en complément de celle centrée sur l'alerte proposée par l'ANAP (46). Elle peut être appliquée selon une double temporalité (pré-implémentation et post-implémentation) et sur deux terrains complémentaires (soins primaires et milieu hospitalier).

La réalisation de ces évaluations est essentielle pour déterminer précisément les apports et les limites des SADM implantés dans différents milieux de soin, et pour en évaluer le rapport coût-bénéfice. Elle nécessite toutefois des moyens humains experts dont il faut anticiper la mobilisation et les coûts.

Enfin, nos travaux montrent que les SADM restent des outils au service d'humains experts, ici les médecins et les pharmaciens. La valeur ajoutée des SADM dépend de la production de données locales, des attentes de ces personnes, des flux de travail, et un mauvais paramétrage du SADM peut provoquer des alertes inutiles et perturber le travail de ces experts. Aussi, les humains experts et leur écosystème de soins doivent rester au cœur des développements, des déploiements et des évaluations des SADM.

Au vu des constats de nos travaux, il semble évident que l'apport des outils d'IA ne sera pas de remplacer l'expertise humaine médicale ou de pharmacie clinique, mais plutôt d'assurer des fonctions cognitives de faible niveau, répétitives et fatigantes, telles que la standardisation des contenus écrits de consultation, la codification automatisée d'actes de consultation, ou l'agrégation automatisée de contenus disponibles. L'analyse experte de contextes cliniques et de risques multifactoriels chez des patients reste, et restera, le travail de l'intelligence humaine.

Bibliographie

1. Charte des bonnes pratiques d'utilisation des IAG dans les travaux pédagogiques - EDSMRE de l'Université de Lille [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: https://edsmre.univ-lille.fr/actualites/detail-actualite/charte-des-bonnes-pratiques-dutilisation-des-iag-dans-les-travaux-pedagogiques

2. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. juin 2017;73(6):759-70. doi:10.1007/s00228-017-2225-3

3. Formica D, Sultana J, Cutroneo P, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. Expert Opin Drug Saf. 3 juill 2018;17(7):681-95. doi:10.1080/14740338.2018.1491547

4. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. Br J Clin Pharmacol. oct 2015;80(4):796-807. doi:10.1111/bcp.12596

5. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. Age Ageing. 1 janv 2013;42(1):62-9. doi:10.1093/ageing/afs100

6. Hodkinson A, Tyler N, Ashcroft DM, Keers RN, Khan K, Phipps D, et al. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. déc 2020;18(1):313. doi:10.1186/s12916-020-01774-9

7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. mars 2015;44(2):213-8. doi:10.1093/ageing/afu145 PubMed PMID: 25324330; PubMed Central PMCID: PMC4339726.

8. Beuscart JB, Genin M, Dupont C, Verloop D, Duhamel A, Defebvre MM, et al. Potentially inappropriate medication prescribing is associated with socioeconomic factors: a spatial analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. Age Ageing. 6 janv 2017;ageing;afw245v1. doi:10.1093/ageing/afw245

9. Baclet N, Ficheur G, Alfandari S, Ferret L, Senneville E, Chazard E, et al. Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: a compilation derived from a systematic review. Int J Antimicrob Agents. nov 2017;50(5):640-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.08.011

10. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDIcation pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol. nov 2021;77(11):1713-24. doi:10.1007/s00228-021-03145-6 PubMed PMID: 34115158.

11. Fournier A, Anrys P, Beuscart JB, Dalleur O, Henrard S, Foulon V, et al. Use and Deprescribing of Potentially Inappropriate Medications in Frail Nursing Home Residents. Drugs Aging. déc 2020;37(12):917-24. doi:10.1007/s40266-020-00805-7

12. Snijders BMG, Kempen TGH, Aubert CE, Koek HL, Dalleur O, Donzé J, et al. Drug-related readmissions in older hospitalized adults: External validation and updating of OPERAM DRA prediction tool. J Am Geriatr Soc. déc 2023;71(12):3848-56. doi:10.1111/jgs.18575

13. Kim S. Burden of Hospitalizations Primarily Due to Uncontrolled Diabetes: Implications of inadequate primary health care in the United States. Diabetes Care. 1 mai 2007;30(5):1281-2. doi:10.2337/dc06-2070

14. Gerard E, Quindroit P, Calafiore M, Baran J, Gautier S, Genay S, et al. Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A multidisciplinary qualitative study. PloS One. 2024;19(9):e0309290. doi:10.1371/journal.pone.0309290 PubMed PMID: 39331645; PubMed Central PMCID: PMC11432865.

15. Gerard E, Bugday D, Calafiore M, Baran J, Gautier S, Henry H, et al. Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in people with type 2 diabetes: A Delphi survey and consensus meeting. PloS One. 2025;20(10):e0334836. doi:10.1371/journal.pone.0334836 PubMed PMID: 41124228; PubMed Central PMCID: PMC12543176.

16. Gerard E, Quindroit P, Lemaitre M, Robert L, Gautier S, Decaudin B, et al. Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review. PLoS ONE. 12 sept 2022;17(9):e0274256. doi:10.1371/journal.pone.0274256 PubMed PMID: 36094919; PubMed Central PMCID: PMC9467327.

17. Quindroit P, Baclet N, Gerard E, Robert L, Lemaitre M, Gautier S, et al. Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. Healthcare. 11 nov 2021;9(11):1539. doi:10.3390/healthcare9111539 PubMed PMID: 34828585; PubMed Central PMCID: PMC8622925.

18. Robert L, Ficheur G, Décaudin B, Gellens J, Luyckx M, Perichon R, et al. Hospital-Acquired Hyperkalemia Events in Older Patients Are Mostly Due to Avoidable, Multifactorial, Adverse Drug Reactions. Clin Pharmacol Ther. mars 2019;105(3):754-60. doi:10.1002/cpt.1239 PubMed PMID: 30242829.

19. Robert L, Ficheur G, Gautier S, Servais A, Luyckx M, Soula J, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury Induced By Drugs In Older Patients: A Multifactorial Event. Clin Interv Aging. 2019;14:2105-13. doi:10.2147/CIA.S217567 PubMed PMID: 31824141; PubMed Central PMCID: PMC6901120.

20. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 2 mars 2026]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique

21. Chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 2 mars 2026]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france

22. [Diabetes in general practice] - PubMed [Internet]. [cité 2 mars 2026]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38551887/

23. Agius R, Debussche X, Panjo H, Fosse-Edorh S, Rigal L. Health literacy among individuals with type 2 diabetes in France: greater social inequalities among women; the Entred 3 study. BMC Public Health. 19 mars 2025;25(1):1061. doi:10.1186/s12889-025-22118-3

24. de Germay S, Pambrun E, Pariente A, Grenet G, Bezin J, Faillie JL. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in France: Analysis of French nationwide health insurance database. Diabetes Obes Metab. mai 2024;26(5):1678-86. doi:10.1111/dom.15472 PubMed PMID: 38288619.

25. Christiaens A, Henrard S, Zerah L, Dalleur O, Bourdel-Marchasson I, Boland B. Individualisation of glycaemic management in older people with type 2 diabetes: a systematic review of clinical practice guidelines recommendations. Age Ageing. 10 nov 2021;50(6):1935-42. doi:10.1093/ageing/afab157

26. Remelli F, Ceresini MG, Trevisan C, Noale M, Volpato S. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. Aging Clin Exp Res. 20 juin 2022;34(9):1969-83. doi:10.1007/s40520-022-02165-1

27. Hou C, Zhang P, Xue Y, Guo J. The incidence and influencing factors of postoperative acute kidney injury in elderly patients with hip fractures: A meta-analyses. Khalaji A, éditeur. PLOS One. 20 juin 2025;20(6):e0322228. doi:10.1371/journal.pone.0322228

28. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primer. 15 juill 2021;7(1):52. doi:10.1038/s41572-021-00284-z

29. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. Crit Care Lond Engl. 25 juill 2013;17(4):R165. doi:10.1186/cc12844 PubMed PMID: 23886243; PubMed Central PMCID: PMC4057344.

30. Dyar N, Mattick K, Bethune R. Exploring two distinct gentamicin prescribing protocols in UK hospitals: a mixed-methods realist evaluation. BMJ Open. 23 déc 2021;11(12):e052697. doi:10.1136/bmjopen-2021-052697 PubMed PMID: 34949620; PubMed Central PMCID: PMC8704981.

31. Ergün B, Esenkaya F, Küçük M, Yakar MN, Uzun Ö, Heybeli C, et al. Amikacin-induced acute kidney injury in mechanically ventilated critically ill patients with sepsis. J Chemother Florence Italy. 5 déc 2022;1-9. doi:10.1080/1120009X.2022.2153316 PubMed PMID: 36469702.

32. Armstrong-James D, Koh M, Ostermann M, Cockwell P. Optimal management of acute kidney injury in critically ill patients with invasive fungal infections being treated with liposomal amphotericin B. BMJ Case Rep. 12 mai 2020;13(5):e233072. doi:10.1136/bcr-2019-233072 PubMed PMID: 32404321; PubMed Central PMCID: PMC7228453.

33. Al-Alawi AM, Al-Maqbali JS, Al-Adawi M, Al-Jabri A, Falhammar H. Incidence, patterns, risk factors and clinical outcomes of intravenous acyclovir induced nephrotoxicity. Saudi

Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc. juin 2022;30(6):874-7. doi:10.1016/j.jsps.2022.03.013 PubMed PMID: 35812148; PubMed Central PMCID: PMC9257855.

34. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin–angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. Kidney Int. 1 août 2015;88(2):396-403. doi:10.1038/ki.2015.101

35. Huang WC, Wang MT, Lai TS, Lee KH, Shao SC, Chen CH, et al. Nephrotoxins and acute kidney injury – The consensus of the Taiwan acute kidney injury Task Force. J Formos Med Assoc. 1 mai 2022;121(5):886-95. doi:10.1016/j.jfma.2021.12.007

36. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant. déc 2019;34(Suppl 3):iii2-11. doi:10.1093/ndt/gfz206 PubMed PMID: 31800080; PubMed Central PMCID: PMC6892421.

37. Damianaki A, Wuerzner G. Hyperkaliémie chez le patient hypertendu : plus qu'une coïncidence ? Rev Médicale Suisse. 2023;19(841):1647-50. doi:10.53738/REVMED.2023.19.841.1647

38. Rimmer JM. Hyperkalemia as a Complication of Drug Therapy. Arch Intern Med. 1 mai 1987;147(5):867. doi:10.1001/archinte.1987.00370050063011

39. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 2013;17(1):204. doi:10.1186/cc11454

40. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. NPJ Digit Med. 2020;3:17. doi:10.1038/s41746-020-0221-y PubMed PMID: 32047862; PubMed Central PMCID: PMC7005290.

41. Vonbach P, Lutters M, Waldispühl Suter B, Voirol P, Higi L, Hufschmid Thurnherr E. Digitalisation of the drug prescribing process in Swiss hospitals – results of a survey. Eur J Hosp Pharm. mars 2023;30(e1):e101-5. doi:10.1136/ejhpharm-2022-003491

42. Curtain C, Peterson GM. Review of computerized clinical decision support in community pharmacy. J Clin Pharm Ther. août 2014;39(4):343-8. doi:10.1111/jcpt.12168 PubMed PMID: 24806361.

43. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration—2020. Am J Health Syst Pharm. 7 juin 2021;78(12):1074-93. doi:10.1093/ajhp/zxab120

44. Yan L, Reese T, Nelson SD. A Narrative Review of Clinical Decision Support for Inpatient Clinical Pharmacists. Appl Clin Inform. mars 2021;12(2):199-207. doi:10.1055/s-0041-1722916 PubMed PMID: 33730757; PubMed Central PMCID: PMC7968988.

45. Cuvelier E, Robert L, Musy E, Rousselière C, Marcilly R, Gautier S, et al. The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. Int J Med Inf. 1 nov 2021;155:104568. doi:10.1016/j.ijmedinf.2021.104568

46. ANAP. Glossaire des termes - SADP.

47. Elhaddad M, Hamam S. AI-Driven Clinical Decision Support Systems: An Ongoing Pursuit of Potential. Cureus. 6 avr 2024. doi:10.7759/cureus.57728

48. Johns E, Alkanj A, Beck M, Dal Mas L, Gourieux B, Sauleau EA, et al. Using machine learning or deep learning models in a hospital setting to detect inappropriate prescriptions: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. juill 2024;31(4):289-94. doi:10.1136/ejhpharm-2023-003857

49. Anderson AB, Grazal CF, Balazs GC, Potter BK, Dickens JF, Forsberg JA. Can Predictive Modeling Tools Identify Patients at High Risk of Prolonged Opioid Use After ACL Reconstruction? Clin Orthop. juill 2020;478(7):00-1618. doi:10.1097/CORR.0000000000001251

50. Cho J, Ra Lee A, Koo D, Kim K, Mi Jeong Y, Lee HY, et al. Development of machine-learning models using pharmacy inquiry database for predicting dose-related inquiries in a tertiary teaching hospital. Int J Med Inf. mai 2024;185:105398. doi:10.1016/j.ijmedinf.2024.105398

51. Corny J, Rajkumar A, Martin O, Dode X, Lajonchère JP, Billuart O, et al. A machine learning–based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. J Am Med Inform Assoc. 1 nov 2020;27(11):1688-94. doi:10.1093/jamia/ocaa154

52. Johns E, Guendouz A, Dal Mas L, Beck M, Alkanj A, Gourieux B, et al. Using machine learning to predict pharmaceutical interventions during medication prescription review in a hospital setting. Am J Health Syst Pharm. 7 nov 2025;82(22):1238-48. doi:10.1093/ajhp/zxaf089

53. Li W, Shang N, Zhang Z, Li Y, Li X, Zheng X. Development and validation of a machine learning model to improve precision prediction for irrational prescriptions in orthopedic perioperative patients. Expert Opin Drug Saf. 2 janv 2025;24(1):99-109. doi:10.1080/14740338.2024.2348569

54. Robert L, Cuvelier E, Rousselière C, Gautier S, Odou P, Beuscart JB, et al. Detection of Drug-Related Problems through a Clinical Decision Support System Used by a Clinical Pharmacy Team. Healthcare. 11 mars 2023;11(6):827. doi:10.3390/healthcare11060827 PubMed PMID: 36981484; PubMed Central PMCID: PMC10048130.

55. Robert L, Laraba A, Bruandet A, Royer A, Odou P, Décaudin B, et al. Utilisation d'un système d'aide à la décision pharmaceutique dans la valorisation des séjours hospitaliers : évaluation à travers 3 exemples en collaboration avec le département de l'information médicale. Therapies. 1 mai 2025;80(3):319-26. doi:10.1016/j.therap.2024.07.004

56. Robert L, Rousseliere C, Beuscart JB, Gautier S, Chazard E, Decaudin B, et al. Integration of Explicit Criteria in a Clinical Decision Support System Through Evaluation of Acute Kidney Injury Events. In: Mantas J, Stoicu-Tivadar L, Chronaki C, Hasman A, Weber P, Gallos P, et al., éditeurs. Studies in Health Technology and Informatics [Internet]. IOS Press; 2021 [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: https://ebooks.iospress.nl/doi/10.3233/SHTI210249 doi:10.3233/SHTI210249

57. Choi KS, Lee E, Rhie SJ. Impact of pharmacists' interventions on physicians' decision of a knowledge-based renal dosage adjustment system. Int J Clin Pharm. avr 2019;41(2):424-33. doi:10.1007/s11096-019-00796-5 PubMed PMID: 30864079.

58. Potier A, Dufay E, Dony A, Divoux E, Arnoux LA, Boschetti E, et al. Pharmaceutical algorithms set in a real time clinical decision support targeting high-alert medications applied to pharmaceutical analysis. Int J Med Inf. avr 2022;160:104708. doi:10.1016/j.ijmedinf.2022.104708

59. Robert L, Vidoni N, Gérard E, Chazard E, Odou P, Rousselière C, et al. Evaluation of a score for identifying hospital stays that trigger a pharmacist intervention: integration into a clinical decision support system. JAMIA Open. 5 mai 2025;8(3):ooaf030. doi:10.1093/jamiaopen/ooaf030 PubMed PMID: 40330112; PubMed Central PMCID: PMC12051848.

60. GSASA - Projet de recherche 2021 [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.gsasa.ch/fr/recherche-pharmacie-hospitaliere/projets-recherche-nationale/20655/?oid=20412&lang=fr

61. Robert L, Quindroit P, Henry H, Perez M, Rousselière C, Lemaitre M, et al. Implementation of a clinical decision support system for the optimization of antidiabetic drug orders by pharmacists. Br J Clin Pharmacol. 2023;n/a(n/a). doi:10.1111/bcp.15898

62. PharmaClass : L'enjeu n'est pas le codage, mais la pertinence des règles de détection - Keenturtle [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: https://www.keenturtle.com/pharmaclass-enjeu-pertinence-des-regles/

63. PharmIA | Analyse, contrôle et validation des prescriptions médicales et détection des situations à risque iatrogène en pharmacie clinique [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.pharmia.net/

64. Payen A, Tlili NE, Cousein E, Ferret L, Le Bozec A, Lenglet A, et al. Can the integration of new rules into a clinical decision support system reduce the incidence of acute kidney injury and hyperkalemia among hospitalized older adults: a protocol for a stepped-wedge, cluster-randomized trial (DETECT-IP). Trials. 18 nov 2024;25(1):779. doi:10.1186/s13063-024-08569-w

65. VIDAL Sentinel, le monitoring en temps réel des risques de prescriptions. [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.vidalfrance.com/vidal-sentinel

66. Le GHT Vaucluse choisit VIDAL Sentinel comme outil de priorisation de l'analyse pharmaceutique [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur:

https://www.vidalfrance.com/ressources/presse/le-ght-vaucluse-choisit-vidal-sentinel-comme-outil-de-priorisation-de-l-analyse-pharmaceutique

67. HAL. 2028-02-14 - HAL - CoreTrustSeal Requirements 2023-2025 [Application/pdf]. DataverseNL; 2025 [cité 3 mars 2026]. p. 274094. Disponible sur: https://dataverse.nl/citation?persistentId=doi:10.34894/VQ1DJA doi:10.34894/VQ1DJA

68. Thériaque [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php

69. Haute Autorité de Santé - Certification des logiciels des professionnels de santé (Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) et d'Aide à la Dispensation (LAD)) [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_671889/fr/certification-des-logiciels-des-professionnels-de-sante-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap-et-d-aide-a-la-dispensation-lad?id=c_671889&glossaryEntryId=c_1009383&#c_1009383

70. Haute Autorité de Santé - Certification par essai de type des logiciels hospitaliers d'aide à la prescription (LAP) [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499094/fr/certification-par-essai-de-type-des-logiciels-hospitaliers-d-aide-a-la-prescription-lap

71. Haute Autorité de Santé - Systèmes d'aide à la décision indexée par médicaments (SAM) [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2664184/fr/systemes-d-aide-a-la-decision-indexee-par-medicaments-sam

72. Systèmes d'aide à la décision indexée par médicament (SAM) - OMEDIT Ile de France [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.omedit-idf.fr/veille/systemes-daide-a-la-decision-indexee-par-medicament-sam/

73. 3ème journées francophones des utilisateurs de SADP - CIC-IT Lille [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://cic-it-lille.com/3eme-journees-francophones-des-utilisateurs-de-sadp/

74. Robert L, Rousselière C, Beuscart JB, Gautier S, Delporte L, Lafci G, et al. Premières journées francophones des utilisateurs de système d'aide à la décision en pharmacie clinique : retour d'expériences et perspectives. Ann Pharm Fr. 1 nov 2023;81(6):1018-30. doi:10.1016/j.pharma.2023.06.005

75. Première Belge : mise en place d'un dossier patient informatisé révolutionnaire | Cliniques universitaires Saint-Luc [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://saintluc.be/fr/communique-de-presse/premiere-belge-mise-en-place-dun-dossier-patient-informatise-revolutionnaire

76. Innovation - Pharmacie à Genève aux HUG - HUG [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.hug.ch/pharmacie/innovation

77. Desnoyer A, Blanc AL, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe C, Desmeules J, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. BMJ Open. juill 2017;7(7):e016070. doi:10.1136/bmjopen-2017-016070

78. Christian S. Conception, évaluation et impact d'une aide à la décision informatisée destinée aux pharmaciens cliniciens. 2022.

79. Armando LG, Miglio G, De Cosmo P, Cena C. Clinical decision support systems to improve drug prescription and therapy optimisation in clinical practice: a scoping review. BMJ Health Care Inform. mai 2023;30(1):e100683. doi:10.1136/bmjhci-2022-100683

80. Clinical Decision Support System Vendors by Market Share [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://www.definitivehc.com/resources/healthcare-insights/top-clinical-decision-support-system-vendors

81. Integrating Multiple Medication Decision Support Systems: How Will We Make It All Work? | PSNet [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://psnet.ahrq.gov/perspective/integrating-multiple-medication-decision-support-systems-how-will-we-make-it-all-work

82. Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar HJ, Teepe-Twiss IM. Evaluation of rule effectiveness and positive predictive value of clinical rules in a Dutch clinical decision support system in daily hospital pharmacy practice. Artif Intell Med. sept 2013;59(1):15-21. doi:10.1016/j.artmed.2013.04.001

83. Fruchart M, Quindroit P, Patel H, Beuscart JB, Calafiore M, Lamer A. Implementation of a Data Warehouse in Primary Care: First Analyses with Elderly Patients. Stud Health Technol Inform. 25 mai 2022;294:505-9. doi:10.3233/SHTI220510 PubMed PMID: 35612131.

84. Danciu I, Cowan JD, Basford M, Wang X, Saip A, Osgood S, et al. Secondary use of clinical data: The Vanderbilt approach. J Biomed Inform. déc 2014;52:28-35. doi:10.1016/j.jbi.2014.02.003

85. Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, et al. Electronic health records: new opportunities for clinical research. J Intern Med. déc 2013;274(6):547-60. doi:10.1111/joim.12119

86. Entrepôts de données de santé - Cartographie des acteurs qui en sont responsables en France [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: https://carto-eds.beta.cnil.fr/

87. Fruchart M, Quindroit P, Jacquemont C, Beuscart JB, Calafiore M, Lamer A. Transforming Primary Care Data Into the Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model: Development and Usability Study. JMIR Med Inform. 13 août 2024;12(1):e49542. doi:10.2196/49542

88. Darmon D, Sauvant R, Staccini P, Letrilliart L. Which functionalities are available in the electronic health record systems used by French general practitioners? An assessment study of 15 systems. Int J Med Inf. janv 2014;83(1):37-46. doi:10.1016/j.ijmedinf.2013.10.004

89. Lacroix-Hugues V, Darmon D, Pradier C, Staccini P. Creation of the First French Database in Primary Care Using the ICPC2: Feasibility Study. Stud Health Technol Inform. 2017;245:462-6. PubMed PMID: 29295137.

90. Overhage JM, Ryan PB, Reich CG, Hartzema AG, Stang PE. Validation of a common data model for active safety surveillance research. J Am Med Inform Assoc. janv 2012;19(1):54-60. doi:10.1136/amiajnl-2011-000376

91. Stang PE, Ryan PB, Racoosin JA, Overhage JM, Hartzema AG, Reich C, et al. Advancing the Science for Active Surveillance: Rationale and Design for the Observational Medical Outcomes Partnership. Ann Intern Med. 2 nov 2010;153(9):600-6. doi:10.7326/0003-4819-153-9-201011020-00010

92. Fruchart M. Réutilisation des données de soins premiers : spécificités, standardisation et suivi de la prise en charge dans les Maisons de Santé Pluridisciplinaires [Theses] [Internet]. Université de Lille; 2024 [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-04893586

93. Fruchart M, Lamer A, Lemaitre M, Beuscart JB, Calafiore M, Quindroit P. Description of a French Population of Diabetics Treated Followed up by General Practitioners. Stud Health Technol Inform. 18 mai 2023;302:856-60. doi:10.3233/SHTI230289 PubMed PMID: 37203517.

94. Verga-Gérard A, Afonso M, Bénard A, Chapron A, Chau K, Doussiet E, et al. Les soins primaires : une définition du champ pour développer la recherche. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. mars 2018;66(2):157-62. doi:10.1016/j.respe.2017.09.004

95. Pfistermeister B, Sedlmayr B, Patapovas A, Suttner G, Tektas O, Tarkhov A, et al. Development of a Standardized Rating Tool for Drug Alerts to Reduce Information Overload. Methods Inf Med. 2016;55(06):507-15. doi:10.3414/ME16-01-0003

96. Olakotan OO, Mohd Yusof M. The appropriateness of clinical decision support systems alerts in supporting clinical workflows: A systematic review. Health Informatics J. avr 2021;27(2):14604582211007536. doi:10.1177/14604582211007536

97. Marcilly R, Ammenwerth E, Roehrer E, Niès J, Beuscart-Zéphir MC. Evidence-based usability design principles for medication alerting systems. BMC Med Inform Decis Mak. déc 2018;18(1):69. doi:10.1186/s12911-018-0615-9

98. Tlili NE, Robert L, Gerard E, Lemaitre M, Vambergue A, Beuscart JB, et al. A systematic review of the value of clinical decision support systems in the prescription of antidiabetic drugs. Int J Med Inf. nov 2024;191:105581. doi:10.1016/j.ijmedinf.2024.105581 PubMed PMID: 39106772.

99. Precidiab [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Centre National pour la Médecine de Précision sur le Diabète. Disponible sur: https://www.precidiab.org/

100. Rawson TM, Moore LSP, Hernandez B, Charani E, Castro-Sanchez E, Herrero P, et al. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately? Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. août 2017;23(8):524-32. doi:10.1016/j.cmi.2017.02.028 PubMed PMID: 28268133.

101. Rahimi R, Moghaddasi H, Rafsanjani KA, Bahoush G, Kazemi A. Effects of chemotherapy prescription clinical decision-support systems on the chemotherapy process: A systematic review. Int J Med Inf. févr 2019;122:20-6. doi:10.1016/j.ijmedinf.2018.11.004 PubMed PMID: 30623780.

102. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 21 juill 2009;339:b2700. doi:10.1136/bmj.b2700 PubMed PMID: 19622552.

103. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 29 mars 2021;372:n160. doi:10.1136/bmj.n160 PubMed PMID: 33781993; PubMed Central PMCID: PMC8005925.

104. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

105. Hong QN, Gonzalez-Reyes A, Pluye P. Improving the usefulness of a tool for appraising the quality of qualitative, quantitative and mixed methods studies, the Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT). J Eval Clin Pract. juin 2018;24(3):459-67. doi:10.1111/jep.12884 PubMed PMID: 29464873.

106. Sudeshika T, Naunton M, Deeks LS, Thomas J, Peterson GM, Kosari S. General practice pharmacists in Australia: A systematic review. PloS One. 2021;16(10):e0258674. doi:10.1371/journal.pone.0258674 PubMed PMID: 34648595; PubMed Central PMCID: PMC8516208.

107. Abdellatif A, Bouaud J, Lafuente-Lafuente C, Belmin J, Séroussi B. Computerized Decision Support Systems for Nursing Homes: A Scoping Review. J Am Med Dir Assoc. mai 2021;22(5):984-94. doi:10.1016/j.jamda.2021.01.080 PubMed PMID: 33639117.

108. Rossi AP, Wellins CA, Savic M, Devlin JT. Use of computer alerts to prevent the inappropriate use of metformin in an inpatient setting. Qual Manag Health Care. déc 2012;21(4):235-9. doi:10.1097/QMH.0b013e31826d1ef9 PubMed PMID: 23011070.

109. Niedrig D, Krattinger R, Jödicke A, Gött C, Bucklar G, Russmann S. Development, implementation and outcome analysis of semi-automated alerts for metformin dose adjustment in hospitalized patients with renal impairment. Pharmacoepidemiol Drug Saf. oct 2016;25(10):1204-9. doi:10.1002/pds.4062 PubMed PMID: 27418265.

110. Pichardo-Lowden A, Umpierrez G, Lehman EB, Bolton MD, DeFlitch CJ, Chinchilli VM, et al. Clinical decision support to improve management of diabetes and dysglycemia in the hospital: a path to optimizing practice and outcomes. BMJ Open Diabetes Res Care. janv 2021;9(1). doi:10.1136/bmjdrc-2020-001557 PubMed PMID: 33462075; PubMed Central PMCID: PMC7816906.

111. Pichardo-Lowden AR, Haidet P, Umpierrez GE, Lehman EB, Quigley FT, Wang L, et al. Clinical Decision Support for Glycemic Management Reduces Hospital Length of Stay. Diabetes Care. 1 nov 2022;45(11):2526-34. doi:10.2337/dc21-0829 PubMed PMID: 36084251; PubMed Central PMCID: PMC9679255.

112. Ruhland DJ, Bellone JM, Wilkes E. Implementation and Assessment of an Ambulatory Prescribing Guidance Tool to Improve Patient Safety in the Geriatric Population. Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm. 1 mars 2017;32(3):169-74. doi:10.4140/TCP.n.2017.169 PubMed PMID: 28270272.

113. Li YJ, Lee WS, Chang YL, Chou YC, Chiu YC, Hsu CC. Impact of a Clinical Decision Support System on Inappropriate Prescription of Glucose-lowering Agents for Patients With Renal Insufficiency in an Ambulatory Care Setting. Clin Ther. 1 mai 2022;44(5):710-22. doi:10.1016/j.clinthera.2022.03.003

114. Gunathilake W, Gunawardena S, Fernando R, Thomson G, Fernando D. The impact of a decision support tool linked to an electronic medical record on glycemic control in people with type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 1 mai 2013;7(3):653-9. doi:10.1177/193229681300700310 PubMed PMID: 23759398; PubMed Central PMCID: PMC3869133.

115. Weiner M, Cummins J, Raji A, Ofner S, Iglay K, Teal E, et al. A randomized study on the usefulness of an electronic outpatient hypoglycemia risk calculator for clinicians of patients with diabetes in a safety-net institution. Curr Med Res Opin. avr 2020;36(4):583-93.

116. Roberts GW, Farmer CJ, Cheney PC, Govis SM, Belcher TW, Walsh SA, et al. Clinical decision support implemented with academic detailing improves prescribing of key renally cleared drugs in the hospital setting. J Am Med Inform Assoc. 2010;17(3):308-12.

117. Boussadi A, Caruba T, Karras A, Berdot S, Degoulet P, Durieux P, et al. Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals. Int J Med Inform. 2013;82(10):964-72.

118. Li Q, Kirkendall ES, Hall ES, Ni Y, Lingren T, Kaiser M, et al. Automated detection of medication administration errors in neonatal intensive care. J Biomed Inform. oct 2015;57:124-33. doi:10.1016/j.jbi.2015.07.012 PubMed PMID: 26190267; PubMed Central PMCID: PMC4715992.

119. Telford ED, Franck AJ, Hendrickson AL, Dietrich NM. A Bedside Computerized Decision-Support Tool for Intravenous Insulin Infusion Management in Critically Ill Patients. Jt Comm J Qual Patient Saf. mai 2018;44(5):299-303. doi:10.1016/j.jcjq.2017.10.005 PubMed PMID: 29759263.

120. McDonald EG, Wu PE, Rashidi B, Forster AJ, Huang A, Pilote L, et al. The MedSafer Study: A Controlled Trial of an Electronic Decision Support Tool for Deprescribing in Acute Care. J Am Geriatr Soc. 2019;67(9):1843-50.

121. Saiyed SM, Greco PJ, Fern, es G, Kaelber DC. Optimizing drug-dose alerts using commercial software throughout an integrated health care system. J Am Med Inform Assoc [Internet]. 2017;24(6). Disponible sur: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619078158&from=export

122. Awdishu L, Coates CR, Lyddane A, Tran K, Daniels CE, Lee J, et al. The impact of real-time alerting on appropriate prescribing in kidney disease: A cluster randomized controlled trial. J Am Med Inform Assoc. 2016;23(3):609-16.

123. Geerts AF, Scherpbier-de Haan ND, de Koning FH, van der Sterren TM, van Weel C, Vervoort GM, et al. A pharmacy medication alert system based on renal function in older patients. Br J Gen Pr. 2012;62(601):e525-529.

124. Heringa M, Siderius H, Floor-Schreudering A, M de Smet PAG, Bouvy ML. Lower alert rates by clustering of related drug interaction alerts. J Am Med Inform Assoc. 2017;24(1):54-9.

125. Lau B, Overby CL, Wirtz HS, Devine EB. The association between use of a clinical decision support tool and adherence to monitoring for medication-laboratory guidelines in the ambulatory setting. Appl Clin Inform. 2013;4(4):476-98. doi:10.4338/ACI-2013-06-RA-0041 PubMed PMID: 24454577; PubMed Central PMCID: PMC3885910.

126. Rowe TA, Brown T, Lee JY, Linder JA, Meeker D, Doctor JN, et al. Development and pilot testing of EHR-nudges to reduce overuse in older primary care patients. Arch Gerontol Geriatr. janv 2023;104:104794. doi:10.1016/j.archger.2022.104794 PubMed PMID: 36115068; PubMed Central PMCID: PMC9682472.

127. AGS AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Guideline Summary. Guideline Central [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.guidelinecentral.com/guideline/340784

128. Li X, Yu S, Zhang Z, Radican L, Cummins J, Engel SS, et al. Predictive modeling of hypoglycemia for clinical decision support in evaluating outpatients with diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2 nov 2019;35(11):1885-91. doi:10.1080/03007995.2019.1636016 PubMed PMID: 31234649.

129. Levinson W. Choosing Wisely Canada [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Choosing Wisely Canada. Disponible sur: https://choosingwiselycanada.org/

130. Jia P, Jia P, Chen J, Zhao P, Zhang M. The effects of clinical decision support systems on insulin use: A systematic review. J Eval Clin Pract. août 2020;26(4):1292-301. doi:10.1111/jep.13291 PubMed PMID: 31782586.

131. Clement M, Harvey B, Rabi DM, Roscoe RS, Sherifali D. Organization of Diabetes Care. Can J Diabetes. 1 avr 2013;37:S20-5. doi:10.1016/j.jcjd.2013.01.014

132. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey

ESTEBAN, 2014–2016. Diabetes Res Clin Pract. 1 juill 2020;165:108252. doi:10.1016/j.diabres.2020.108252

133. Marcilly R, Ammenwerth E, Roehrer E, Pelayo S, Vasseur F, Beuscart-Zéphir MC. Usability Flaws in Medication Alerting Systems: Impact on Usage and Work System. Yearb Med Inform. 13 août 2015;10(1):55-67. doi:10.15265/IY-2015-006 PubMed PMID: 26123906; PubMed Central PMCID: PMC4587050.

134. Logiciel médical en ligne Weda pour les professionnels de santé [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Logiciel médical en ligne Weda pour les professionnels de santé. Disponible sur: https://weda.fr

135. Scheepers-Hoeks AMJ, Grouls RJ, Neef C, Ackerman EW, Korsten EH. Strategy for development and pre-implementation validation of effective clinical decision support. Eur J Hosp Pharm. juin 2013;20(3):155-60. doi:10.1136/ejhpharm-2012-000113

136. Ward R, Hallinan CM, Ormiston-Smith D, Chidgey C, Boyle D. The OMOP common data model in Australian primary care data: Building a quality research ready harmonised dataset. PLOS ONE. 18 avr 2024;19(4):e0301557. doi:10.1371/journal.pone.0301557

137. Menéndez Torre EL, Ares Blanco J, Conde Barreiro S, Rojo Martínez G, Delgado Alvarez E. Prevalencia de diabetes mellitus en 2016 en España según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Endocrinol Diabetes Nutr. févr 2021;68(2):109-15. doi:10.1016/j.endinu.2019.12.004

138. Hajizadeh A, Lotfi T, Falzon D, Mertz D, Nieuwlaat R, Gebreselassie N, et al. Recommendation mapping of the World Health Organization's guidelines on tuberculosis: A new approach to digitizing and presenting recommendations. J Clin Epidemiol. juin 2021;134:138-49. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.02.009

139. Latoszek-Berendsen A, Tange H, Van Den Herik HJ, Hasman A. From Clinical Practice Guidelines to Computer-interpretable Guidelines: A Literature Overview. Methods Inf Med. 2010;49(06):550-70. doi:10.3414/ME10-01-0056

140. Boxwala AA, Rocha BH, Maviglia S, Kashyap V, Meltzer S, Kim J, et al. A multi-layered framework for disseminating knowledge for computer-based decision support. J Am Med Inform Assoc JAMIA. déc 2011;18 Suppl 1(Suppl 1):i132-139. doi:10.1136/amiajnl-2011-000334 PubMed PMID: 22052898; PubMed Central PMCID: PMC3241169.

141. Svátek V, Růžička M. Step-by-step mark-up of medical guideline documents. Int J Med Inf. juill 2003;70(2-3):329-35. doi:10.1016/S1386-5056(03)00041-8

142. Reich C, Ostropolets A, Ryan P, Rijnbeek P, Schuemie M, Davydov A, et al. OHDSI Standardized Vocabularies—a large-scale centralized reference ontology for international data harmonization. J Am Med Inform Assoc. 16 févr 2024;31(3):583-90. doi:10.1093/jamia/ocad247

143. Maier C, Lang L, Storf H, Vormstein P, Bieber R, Bernarding J, et al. Towards Implementation of OMOP in a German University Hospital Consortium. Appl Clin Inform. janv 2018;09(01):054-61. doi:10.1055/s-0037-1617452

144. Shah NR, Seger AC, Seger DL, Fiskio JM, Kuperman GJ, Blumenfeld B, et al. Improving Acceptance of Computerized Prescribing Alerts in Ambulatory Care. J Am Med Inform Assoc. janv 2006;13(1):5-11. doi:10.1197/jamia.M1868

145. Banerji A, Lai KH, Li Y, Saff RR, Camargo CA, Blumenthal KG, et al. Natural Language Processing Combined with ICD-9-CM Codes as a Novel Method to Study the Epidemiology of Allergic Drug Reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. mars 2020;8(3):1032-1038.e1. doi:10.1016/j.jaip.2019.12.007 PubMed PMID: 31857264; PubMed Central PMCID: PMC7064405.

146. Redjdal A, Novikava N, Kempf E, Bouaud J, Seroussi B. Leveraging Rule-Based NLP to Translate Textual Reports as Structured Inputs Automatically Processed by a Clinical Decision Support System. In: Digital Health and Informatics Innovations for Sustainable Health Care Systems [Internet]. IOS Press; 2024 [cité 11 févr 2026]. p. 1861-5. Disponible sur: https://ebooks.iospress.nl/doi/10.3233/SHTI240794 doi:10.3233/SHTI240794

147. Chen L, Gu Y, Ji X, Lou C, Sun Z, Li H, et al. Clinical trial cohort selection based on multi-level rule-based natural language processing system. J Am Med Inform Assoc JAMIA. 13 juill 2019;26(11):1218-26. doi:10.1093/jamia/ocz109 PubMed PMID: 31300825; PubMed Central PMCID: PMC7647235.

148. btourbier. Projet PriCaDa : constitution des premiers Entrepôts de Données de Santé en ambulatoire. Precidiab [Internet]. 26 janv 2022 [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.precidiab.org/actualite/projet-pricada-constitution-des-premiers-entrepots-de-donnees-de-sante-en-ambulatoire/

149. OHDSI – Observational Health Data Sciences and Informatics [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.ohdsi.org/

150. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, Reich CG, Huser V, Schuemie MJ, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): Opportunities for Observational Researchers. Stud Health Technol Inform. 2015;216:574-8. PubMed PMID: 26262116; PubMed Central PMCID: PMC4815923.

151. Cegedim Santé [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Crossway, logiciel de gestion de cabinet pour médecins. Disponible sur: https://www.cegedim-sante.com/solutions-sante-cegedim/solutions-local/crossway/

152. LOINC [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Home. Disponible sur: https://loinc.org/

153. UCUM / UCUM Specification [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://ucum.org/ucum

154. ATCDDD - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

155. RxNorm [Product, Program, and Project Descriptions] [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.nlm.nih.gov/research/umls/rxnorm/index.html

156. ICD-10 Version:2019 [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://icd.who.int/browse10/2019/en

157. Achilles Data Source Characterization [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://ohdsi.github.io/Achilles/

158. Mission 1 - Informer, protéger les droits [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/missions/mission-1-informer-proteger-les-droits

159. CNIL https://www.cnil.fr/fr/la-cnil-adopte-un-referentiel-sur-les-entrepots-de-donnees-de-sante.

160. Question | CNIL [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/2564

161. Lemaire F. La loi Jardé : ce qui change. Presse Médicale. 1 mars 2019;48(3, Part 1):238-42. doi:10.1016/j.lpm.2019.01.006

162. Le règlement général sur la protection des données (RGPD), mode d'emploi | economie.gouv.fr [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/entreprises/gerer-son-entreprise-au-quotidien/assurer-sa-cybersecurite-et-la-protection-de-ses/le

163. Le règlement général sur la protection des données - RGPD [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees

164. Gérard E. Élaboration d'une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements du diabète (hors insuline) chez le patient vivant avec un diabète de type 2 [Theses] [Internet]. Université de Lille; 2025 [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-05154604

165. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1637069/prise-de-position-de-la-societe-francophone-du-dia

166. CIM-10 FR 2021 à usage PMSI | Publication ATIH [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2021-usage-pmsi

167. Office fédéral de la statistique [Internet]. 2024 [cité 11 févr 2026]. CIM-10-GM 2024 - Index systématique - Version française | Publication. Disponible sur: https://www.bfs.admin.ch/asset/fr/32686249

168. Wan PK, Satybaldy A, Huang L, Holtskog H, Nowostawski M. Reducing Alert Fatigue by Sharing Low-Level Alerts With Patients and Enhancing Collaborative Decision Making Using Blockchain Technology: Scoping Review and Proposed Framework (MedAlert). J Med Internet Res. 28 oct 2020;22(10):e22013. doi:10.2196/22013

169. Payne TH. EHR-related alert fatigue: minimal progress to date, but much more can be done. BMJ Qual Saf. janv 2019;28(1):1-2. doi:10.1136/bmjqs-2017-007737

170. Patterson E. Navigating Alert Fatigue: A Case Study in Electronic Health Record Alert Design Optimization. In: Strudwick G, Hardiker NR, Rees G, Cook R, Lee YJ, éditeurs. Studies in Health Technology and Informatics [Internet]. IOS Press; 2024 [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: https://ebooks.iospress.nl/doi/10.3233/SHTI240188 doi:10.3233/SHTI240188

171. Hussain MI, Reynolds TL, Zheng K. Medication safety alert fatigue may be reduced via interaction design and clinical role tailoring: a systematic review. J Am Med Inform Assoc. 1 oct 2019;26(10):1141-9. doi:10.1093/jamia/ocz095

172. Footracer KG. Alert fatigue in electronic health records. J Am Acad Physician Assist. juill 2015;28(7):41-2. doi:10.1097/01.JAA.0000465221.04234.ca

173. Algorithme pharmaceutique et base de connaissances [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: https://www.anap.fr/s/article/ia-pharma-algorithme-securisation-medicaments

174. Weiskopf NG, Weng C. Methods and dimensions of electronic health record data quality assessment: enabling reuse for clinical research. J Am Med Inform Assoc. 1 janv 2013;20(1):144-51. doi:10.1136/amiajnl-2011-000681

175. Pant D, Nytrø Ø, Leventhal BL, Clausen C, Koochakpour K, Stien L, et al. Secondary use of health records for prediction, detection, and treatment planning in the clinical decision support system: a systematic review. BMC Med Inform Decis Mak. 16 mai 2025;25(1):190. doi:10.1186/s12911-025-03021-8

176. Park H, Chae MK, Jeong W, Yu J, Jung W, Chang H, et al. Appropriateness of Alerts and Physicians' Responses With a Medication-Related Clinical Decision Support System: Retrospective Observational Study. JMIR Med Inform. 4 oct 2022;10(10):e40511. doi:10.2196/40511

177. Hu C, Gong H, He Y. Data driven identification of international cutting edge science and technologies using SpaCy. Margherita A, éditeur. PLOS ONE. 12 oct 2022;17(10):e0275872. doi:10.1371/journal.pone.0275872

178. Bhasuran B, Murugesan G, Abdulkadhar S, Natarajan J. Stacked ensemble combined with fuzzy matching for biomedical named entity recognition of diseases. J Biomed Inform. déc 2016;64:1-9. doi:10.1016/j.jbi.2016.09.009

179. [FAQ] Tout savoir de Nabla dans Weda [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: https://assistance.weda.fr/faq/faq-tout-savoir-de-nabla-et-weda

180. Présentation du projet Include [Internet]. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: https://www.include-project.chu-lille.fr/

181. Song J, Wang X, Wang B, Ge Y, Bi L, Jing F, et al. Learning implementation of a guideline based decision support system to improve hypertension treatment in primary care in China: pragmatic cluster randomised controlled trial. BMJ. 23 juill 2024;386:e079143. doi:10.1136/bmj-2023-079143

182. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfì A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. Eur Geriatr Med. juin 2021;12(3):463-73. doi:10.1007/s41999-021-00481-9

183. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. JAMA Intern Med. 1 mai 2015;175(5):827. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324

184. Dalton K, O'Brien G, O'Mahony D, Byrne S. Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 1 sept 2018;47(5):670-8. doi:10.1093/ageing/afy086

185. de Wit HAJM, Mestres Gonzalvo C, Cardenas J, Derijks HJ, Janknegt R, van der Kuy PHM, et al. Evaluation of clinical rules in a standalone pharmacy based clinical decision support system for hospitalized and nursing home patients. Int J Med Inf. juin 2015;84(6):396-405. doi:10.1016/j.ijmedinf.2015.02.004 PubMed PMID: 25746461.

186. Scott IA, Pillans PI, Barras M, Morris C. Using EMR-enabled computerized decision support systems to reduce prescribing of potentially inappropriate medications: a narrative review. Ther Adv Drug Saf. sept 2018;9(9):559-73. doi:10.1177/2042098618784809

187. Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized Decision Support to Reduce Potentially Inappropriate Prescribing to Older Emergency Department Patients: A Randomized, Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. août 2009;57(8):1388-94. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02352.x

188. Peterson JF, Kuperman GJ, Shek C, Patel M, Avorn J, Bates DW. Guided Prescription of Psychotropic Medications for Geriatric Inpatients. Arch Intern Med. 11 avr 2005;165(7):802. doi:10.1001/archinte.165.7.802

189. Mattison MLP. Preventing Potentially Inappropriate Medication Use in Hospitalized Older Patients With a Computerized Provider Order Entry Warning System. Arch Intern Med. 9 août 2010;170(15):1331. doi:10.1001/archinternmed.2010.244

190. Lester PE, Rios-Rojas L, Islam S, Fazzari MJ, Gomolin IH. Impact of Computerized Physician Order Entry Alerts on Prescribing in Older Patients. Drugs Aging. mars 2015;32(3):227-33. doi:10.1007/s40266-015-0244-2

191. Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, Abernathy G, Zawahiri M, Campbell T, et al. Enhancing Care for Hospitalized Older Adults with Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. J Gen Intern Med. mai 2012;27(5):561-7. doi:10.1007/s11606-012-1994-8

192. Marcilly R, Ammenwerth E, Roehrer E, Pelayo S, Vasseur F, Beuscart-Zéphir MC. Usability Flaws in Medication Alerting Systems: Impact on Usage and Work System. Yearb Med Inform. août 2015;24(01):55-67. doi:10.15265/IY-2015-006

193. Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, Riley SG, Phillips AO. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. Nephrology. mai 2014;19(5):282-7. doi:10.1111/nep.12221

194. Soto K, Campos P, Pinto I, Rodrigues B, Frade F, Papoila AL, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. Kidney Int. nov 2016;90(5):1090-9. doi:10.1016/j.kint.2016.07.018

195. Younis A, Goldenberg I, Goldkorn R, Younis A, Peled Y, Tzur B, et al. Elevated Admission Potassium Levels and 1-Year and 10-Year Mortality Among Patients With Heart Failure. Am J Med Sci. sept 2017;354(3):268-77. doi:10.1016/j.amjms.2017.07.006

196. Johnson LS, Mattsson N, Sajadieh A, Wollmer P, Söderholm M. Serum Potassium Is Positively Associated With Stroke and Mortality in the Large, Population-Based Malmö Preventive Project Cohort. Stroke. nov 2017;48(11):2973-8. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018148

197. Cuvelier E, Robert L, Musy E, Rousselière C, Marcilly R, Gautier S, et al. The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. Int J Med Inf. nov 2021;155:104568. doi:10.1016/j.ijmedinf.2021.104568

198. Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. BMJ. 6 févr 2015;350(feb06 1):h391-h391. doi:10.1136/bmj.h391

199. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. BMJ. 9 janv 2013;346(jan08 15):e7586-e7586. doi:10.1136/bmj.e7586

200. Skalafouris C, Blanc AL, Grosgurin O, Marti C, Samer C, Lovis C, et al. Development and retrospective evaluation of a clinical decision support system for the efficient detection of drug-related problems by clinical pharmacists. Int J Clin Pharm. avr 2023;45(2):406-13. doi:10.1007/s11096-022-01505-5

201. Robert L. Contextualisation des effets indésirables liés aux médicaments à type d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale aiguë chez les personnes âgées.

202. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K. Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach. J Clin Pharm Ther. févr 2019;44(1):49-53. doi:10.1111/jcpt.12748 PubMed PMID: 30014591.

203. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case − noncase study of a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. juin 2017;83(6):1341-9. doi:10.1111/bcp.13216

204. Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, Caskey F, Blakeman T, Tomson C, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. avr 2017;7(4):e012674. doi:10.1136/bmjopen-2016-012674

205. Prez L. Analyse de la qualité technique des règles issues de l'étude DETECT-IP et rédaction des conduites à tenir : une étude pilote [Thèse pour de diplôme d'état de docteur en médecine]. Université de Lille; 2023.

206. Vo HT, Charpiat B, Chanoine S, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. juill 2021;28(4):193-200. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002642 PubMed PMID: 33883205; PubMed Central PMCID: PMC8239266.

207. Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci. 31 oct 2006;28(4):181-8. doi:10.1007/s11096-006-9027-5

208. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. BMJ. 30 sept 2021;n2061. doi:10.1136/bmj.n2061

209. Schäfer H, Lajmi N, Valente P, Pedrioli A, Cigoianu D, Hoehne B, et al. The Value of Clinical Decision Support in Healthcare: A Focus on Screening and Early Detection. Diagnostics. 6 mars 2025;15(5):648. doi:10.3390/diagnostics15050648

210. Nguyen AM, Cleland CM, Dickinson LM, Barry MP, Cykert S, Duffy FD, et al. Considerations Before Selecting a Stepped-Wedge Cluster Randomized Trial Design for a Practice Improvement Study. Ann Fam Med. mai 2022;20(3):255-61. doi:10.1370/afm.2810

211. Wang W, Ferrari D, Haddon-Hill G, Curcin V. Electronic Health Records as Source of Research Data. In: Colliot O, éditeur. Machine Learning for Brain Disorders [Internet]. New York, NY: Springer US; 2023 [cité 22 févr 2026]. p. 331-54. (Neuromethods). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-3195-9_11 doi:10.1007/978-1-0716-3195-9_11

212. Lewis AE, Weiskopf N, Abrams ZB, Foraker R, Lai AM, Payne PRO, et al. Electronic health record data quality assessment and tools: a systematic review. J Am Med Inform Assoc. 25 sept 2023;30(10):1730-40. doi:10.1093/jamia/ocad120

213. Blacketer C, Voss EA, DeFalco F, Hughes N, Schuemie MJ, Moinat M, et al. Using the Data Quality Dashboard to Improve the EHDEN Network. Appl Sci. 15 déc 2021;11(24):11920. doi:10.3390/app112411920

214. Razzaghi H, Goodwin Davies A, Boss S, Bunnell HT, Chen Y, Chrischilles EA, et al. Systematic data quality assessment of electronic health record data to evaluate study-specific fitness: Report from the PRESERVE research study. Armengol De La Hoz MÁ, éditeur. PLOS Digit Health. 27 juin 2024;3(6):e0000527. doi:10.1371/journal.pdig.0000527

215. McCoy AB, Thomas EJ, Krousel-Wood M, Sittig DF. Clinical Decision Support Alert Appropriateness: A Review and Proposal for Improvement.

216. Chien SC, Chen YL, Chien CH, Chin YP, Yoon CH, Chen CY, et al. Alerts in Clinical Decision Support Systems (CDSS): A Bibliometric Review and Content Analysis. Healthcare. 23 mars 2022;10(4):601. doi:10.3390/healthcare10040601 PubMed PMID: 35455779; PubMed Central PMCID: PMC9028311.

217. Bakker T, Klopotowska JE, Dongelmans DA, Eslami S, Vermeijden WJ, Hendriks S, et al. The effect of computerised decision support alerts tailored to intensive care on the administration of high-risk drug combinations, and their monitoring: a cluster randomised stepped-wedge trial. The Lancet. 3 févr 2024;403(10425):439-49. doi:10.1016/S0140-6736(23)02465-0 PubMed PMID: 38262430.

218. Bakker T, Klopotowska JE, Eslami S, De Lange DW, Van Marum R, Van Der Sijs H, et al. The effect of ICU-tailored drug-drug interaction alerts on medication prescribing and monitoring: protocol for a cluster randomized stepped-wedge trial. BMC Med Inform Decis Mak. déc 2019;19(1):159. doi:10.1186/s12911-019-0888-7

219. Van Hylckama Vlieg MAM, Pot IE, Visser HPJ, Jong MAC, Van Der Vorst MJDL, Van Mastrigt BJ, et al. Appropriate medication use in Dutch terminal care: study protocol of a multicentre stepped-wedge cluster randomized controlled trial (the AMUSE study). BMC Palliat Care. 3 janv 2024;23(1):6. doi:10.1186/s12904-023-01334-x

220. Vinson DR, Rauchwerger AS, Karadi CA, Shan J, Warton EM, Zhang JY, et al. Clinical decision support to Optimize Care of patients with Atrial Fibrillation or flutter in the Emergency department: protocol of a stepped-wedge cluster randomized pragmatic trial (O'CAFÉ trial). Trials. 31 mars 2023;24(1):246. doi:10.1186/s13063-023-07230-2

221. Brünn R, Basten J, Lemke D, Piotrowski A, Söling S, Surmann B, et al. Digital medication management in polypharmacy. Dtsch Ärztebl Int. 19 avr 2024. doi:10.3238/arztebl.m2024.0007

222. Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, See E, Joannidis M, James M. Acute kidney injury. The Lancet. janv 2025;405(10474):241-56. doi:10.1016/S0140-6736(24)02385-7

223. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. sept 2013;8(9):1482-93. doi:10.2215/CJN.00710113

224. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. Clin J Am Soc Nephrol. janv 2014;9(1):12-20. doi:10.2215/CJN.02730313

225. Arias Pou P, Aquerreta Gonzalez I, Idoate García A, Garcia-Fernandez N. Improvement of drug prescribing in acute kidney injury with a nephrotoxic drug alert system. Eur J Hosp Pharm. janv 2019;26(1):33-8. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001300

226. Kane-Gill SL, O'Connor MF, Rothschild JM, Selby NM, McLean B, Bonafide CP, et al. Technologic Distractions (Part 1): Summary of Approaches to Manage Alert Quantity With Intent to Reduce Alert Fatigue and Suggestions for Alert Fatigue Metrics. Crit Care Med. sept 2017;45(9):1481-8. doi:10.1097/CCM.0000000000002580

227. Phansalkar S, Van Der Sijs H, Tucker AD, Desai AA, Bell DS, Teich JM, et al. Drug—drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. J Am Med Inform Assoc. mai 2013;20(3):489-93. doi:10.1136/amiajnl-2012-001089

228. Van Der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of Drug Safety Alerts in Computerized Physician Order Entry. J Am Med Inform Assoc. 1 mars 2006;13(2):138-47. doi:10.1197/jamia.M1809

229. with the HITEC Investigators, Ancker JS, Edwards A, Nosal S, Hauser D, Mauer E, et al. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. BMC Med Inform Decis Mak. déc 2017;17(1):36. doi:10.1186/s12911-017-0430-8

230. Felisberto M, Lima GDS, Celuppi IC, Fantonelli MDS, Zanotto WL, Dias De Oliveira JM, et al. Override rate of drug-drug interaction alerts in clinical decision support systems: A brief systematic review and meta-analysis. Health Informatics J. avr 2024;30(2):14604582241263242. doi:10.1177/14604582241263242

231. Dahmke H, Fiumefreddo R, Schuetz P, De Iaco R, Zaugg C. Tackling alert fatigue with a semi-automated clinical decision support system: quantitative evaluation and end-user survey. Swiss Med Wkly. 7 juill 2023;153(7):40082. doi:10.57187/smw.2023.40082

232. Poly TN, Islam MdM, Yang HC, Li YC (Jack). Appropriateness of Overridden Alerts in Computerized Physician Order Entry: Systematic Review. JMIR Med Inform. 20 juill 2020;8(7):e15653. doi:10.2196/15653

Annexes

Annexe 1

Stratégies de recherche pour Medline (via PubMed)

Base de données	Equations
MEDLINE VIA PUBMED	((("Hypoglycemic Agents" [Pharmacological Action] NOT "Chlorhexidine" [Mesh]) NOT "Proguanil" [Mesh]) OR "Hypoglycemic agents"[MeSH] OR "Glucovance"[Supplementary Concept] OR "Rosiglitazone-metformin combination" [Supplementary Concept] OR "Semaglutide"[Supplementary Concept] OR "Acarbose"[Title/Abstract] OR "Acetohexamide"[Title/Abstract] OR "Actos"[Title/Abstract] OR "Albiglutide"[Title/Abstract] OR "Alogliptin"[Title/Abstract] OR "Alpha glucosidase inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Alpha-Glucosidase Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Amarel"[Title/Abstract] OR "Amaryl"[Title/Abstract] OR "Amylin Agonist*"[Title/Abstract] OR "Amylin Mimetic*"[Title/Abstract] OR "Amylin Receptor Agonist*"[Title/Abstract] OR "Anagliptin"[Title/Abstract] OR "Antidiabetic Agent*"[Title/Abstract] OR "Antidiabetic Drug*"[Title/Abstract] OR "Antidiabetic*"[Title/Abstract] OR "Antihyperglycemic Agent*"[Title/Abstract] OR "Aspart"[Title/Abstract] OR "Avandia"[Title/Abstract] OR "Biguanide derivate"[Title/Abstract] OR "Biguanide*"[Title/Abstract] OR "Buformin"[Title/Abstract] OR "Butoxamine"[Title/Abstract] OR "Canagliflozin"[Title/Abstract] OR "Carbutamide"[Title/Abstract] OR "Chlorpropamide"[Title/Abstract] OR "Daonil"[Title/Abstract] OR "Dapagliflozin"[Title/Abstract] OR "Detemir"[Title/Abstract] OR "Diabinese"[Title/Abstract] OR "Diamicron"[Title/Abstract] OR "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Dpp 4 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "DPP IV Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "DPP4 Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "DPP-4 Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "DPP-IV Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Dulaglutide"[Title/Abstract] OR "Dymelor"[Title/Abstract] OR "Empagliflozin"[Title/Abstract] OR "Eperzan"[Title/Abstract] OR "Ertugliflozin"[Title/Abstract] OR "Exenatide"[Title/Abstract] OR "Farxiga"[Title/Abstract] OR "Fenformin"[Title/Abstract] OR "Forxiga"[Title/Abstract] OR "Galvus"[Title/Abstract] OR "Glargine"[Title/Abstract] OR "Glibenclamide"[Title/Abstract] OR "Glibornuride"[Title/Abstract] OR "Gliclazide"[Title/Abstract] OR "Gliflozin*"[Title/Abstract] OR "Glimepiride"[Title/Abstract] OR "Glinid*"[Title/Abstract] OR "Glipizide"[Title/Abstract] OR "Gliptin*"[Title/Abstract] OR "Glitazon*"[Title/Abstract] OR "GLP 1 agonist*"[Title/Abstract] OR "GLP 1 Receptor agonist*"[Title/Abstract] OR "GLP-1 Receptor agonist*"[Title/Abstract] OR "Glucagon Like Peptide 1 analog*"[Title/Abstract] OR "Glucagon-Like Peptide-1 analog*"[Title/Abstract] OR "Glucidoral"[Title/Abstract] OR "Glucophage"[Title/Abstract] OR "Glucor"[Title/Abstract] OR "Glulisine"[Title/Abstract] OR "Glutril"[Title/Abstract] OR "Glybenclamide"[Title/Abstract] OR "Glyburide"[Title/Abstract] OR "Glycoside Hydrolase Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Glymepiride"[Title/Abstract] OR "Glyset"[Title/Abstract] OR "Humulin"[Title/Abstract] OR "Hypoglycaemic agent*"[Title/Abstract] OR "Hypoglycemic agent*"[Title/Abstract] OR "Hypoglycemic Effect*"[Title/Abstract] OR "Iletin"[Title/Abstract] OR "Insulin*"[Title/Abstract] OR "Invokana"[Title/Abstract] OR "Ipragliflozin"[Title/Abstract] OR "Islet Amyloid Polypeptide"[Title/Abstract] OR "Janumet"[Title/Abstract] OR "Januvia"[Title/Abstract] OR "Jardiance"[Title/Abstract] OR "Linagliptin"[Title/Abstract] OR "Liraglutide"[Title/Abstract] OR "Lispro"[Title/Abstract] OR "Lixisenatide"[Title/Abstract] OR "Lyxumia"[Title/Abstract] OR "Meglitinide"[Title/Abstract] OR "Metformin"[Title/Abstract] OR "Miglitol"[Title/Abstract] OR "Nateglinide"[Title/Abstract] OR "Nesina"[Title/Abstract] OR "Novolin"[Title/Abstract] OR "NovoNorm"[Title/Abstract] OR "Onglyza"[Title/Abstract] OR "Orinase"[Title/Abstract] OR "Ozempic"[Title/Abstract] OR "Ozidia"[Title/Abstract] OR "Pancreatic alpha Amylase Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Pancreatic alpha-Amylase Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Phenformin"[Title/Abstract] OR "Pioglitazone"[Title/Abstract] OR "Pramlintide"[Title/Abstract] OR "Repaglinide"[Title/Abstract] OR "Rezulin"[Title/Abstract] OR "Rosiglitazone"[Title/Abstract] OR "Saxagliptin"[Title/Abstract] OR "Semaglutide"[Title/Abstract] OR "Senaglinide"[Title/Abstract] OR "SGLT 2 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "SGLT-2 Inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Silubin"[Title/Abstract] OR "Sitagliptin phosphate"[Title/Abstract] OR "Sitagliptin"[Title/Abstract] OR "Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "Sotagliflozin"[Title/Abstract] OR "Starlix"[Title/Abstract] OR "Steglatro"[Title/Abstract] OR "Suglat"[Title/Abstract] OR "Sulfonylure*"[Title/Abstract] OR "Symlin"[Title/Abstract] OR "Tanzeum"[Title/Abstract] OR "Thiazolidinedion*"[Title/Abstract] OR "Tolazamide"[Title/Abstract] OR "Tolbutamide"[Title/Abstract] OR "Tolinase"[Title/Abstract] OR "Tradjenta"[Title/Abstract] OR "Trajenta"[Title/Abstract] OR "Troglitazone"[Title/Abstract] OR "Trulicity"[Title/Abstract] OR "Velosulin"[Title/Abstract] OR "Victoza"[Title/Abstract] OR "Vildagliptin"[Title/Abstract] OR "Xultophy"[Title/Abstract]) AND (Decision Making[Mesh:NoExp] OR "Decision Making, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp] OR "Decision Support Techniques"[Mesh:NoExp] OR "Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp] OR "Clinical Decision-Making" [Mesh] OR "Clinical Reasoning"[Mesh] OR "Clinical Decision Rules"[MeSH] OR "Decision Making, Organizational"[MeSH] OR "Decision Support Systems, Management"[Mesh] OR "Decision Support Systems, Clinical"[Mesh] OR "Medical Order Entry Systems"[Mesh] OR "CDS"[Title/Abstract] OR "CDSS"[Title/Abstract] OR "Clinical Reasoning"[Title/Abstract] OR "Computer-assisted therapies" [Title/Abstract] OR "Computer-assisted therapy" [Title/Abstract] OR "CPOE"[Title/Abstract] OR "Decision algorithm"[Title/Abstract] OR "Decision Making"[Title/Abstract] OR "Decision Support*"[Title/Abstract] OR "Decision-Making"[Title/Abstract] OR "DSS"[Title/Abstract] OR "eCDSS"[Title/Abstract] OR "e-CDSS"[Title/Abstract] OR "Medication Alert System*"[Title/Abstract]) AND ("Electronic Health Records"[Mesh] OR "Hospital Information Systems"[Mesh:NoExp] OR "Clinical Pharmacy Information Systems"[Mesh] OR "Electronic Prescribing"[Mesh] OR "Health Information Systems"[Mesh] OR "Clinical Pharmacy Information System*"[Title/Abstract] OR "Computerised Medical Record*"[Title/Abstract] OR "Computerized Medical Record*"[Title/Abstract] OR "E Prescri*"[Title/Abstract] OR "EHR"[Title/Abstract] OR "EHRs"[Title/Abstract] OR "Electronic Health Record*"[Title/Abstract] OR "Electronic Medical Record*"[Title/Abstract] OR "Electronic Prescri*"[Title/Abstract] OR "Electronic Transmission of Prescription*"[Title/Abstract] OR "EMR"[Title/Abstract] OR "EMRs"[Title/Abstract] OR "E-Prescri*"[Title/Abstract] OR "Health Information System*"[Title/Abstract] OR "Order entry"[Title/Abstract] OR "personal health record*" [Title/Abstract] OR "PHR"[Title/Abstract] OR "PHRs"[Title/Abstract])

*Les équations de recherche sur les autres bases sont disponibles sur : https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 2

Évaluation de la qualité à l'aide de l'outil d'évaluation mixte (MMAT)

Références	Questions courantes		Essais contrôlés randomisés quantitatifs					Études quantitatives non randomisées					Études descriptives quantitatives					Score MMAT (n/5)
Questions relatives aux critères de qualité méthodologique	S1	S2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	
Awdishu et al. (46)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Indéterminé	Oui											4
Weiner et al. (39)	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui											3
Boussadi et al. (41)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui						4
Gunathilake et al. (38)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui						4
Heringa et al. (48)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Non	Oui						3
Lau et al. (49)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui						4
Li et al (37)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui						4
Li et al. (42)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Non	Indéterminé						3
McDonald et al. (44)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui						4
Pichardo-Lowden et al. (33)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Oui	Oui						5
Pichardo-Lowden et al. (34)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Oui	Oui						5
Robert et al. (35)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Non	Oui						4
Roberts et al. (40)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui						4
Rossi et al. (31)	Oui	Oui						Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Indéterminé						3
Rowe et al. (50)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Non	Oui						3
Ruhland et al. (36)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Oui	Oui						5
Saiyed et al. (45)	Oui	Oui						Oui	Oui	Oui	Non	Oui						4
Geerts et al. (47)	Oui	Oui											Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	5
Niedrig et al. (32)	Oui	Oui											Oui	Oui	Oui	Non	Oui	4
Telford et al (43)	Oui	Oui											Oui	Oui	Oui	Non	Oui	4

MMAT: Mixed Methods Appraisal Tool

Oui Non Indéterminé ou non rapporté

Les études pour lesquelles la réponse à la question était « oui » sont indiquées en vert ; celles pour lesquelles la réponse était « non » sont indiquées en rouge ; celles pour lesquelles la réponse était « indéterminé » ou « non rapporté » sont indiquées en gris.

Annexe 3

Check-list PRISMA

Fichier volumineux, disponible sur :

Annexe 4

Liste des règles de prescriptions potentiellement inappropriés des antidiabétiques (15)

Identifiant de la règle	Non structuré - Narratif (Français)
ST1	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant un diagnostic de pancréatite aiguë, y compris une suspicion de pancréatite aiguë (augmentation des taux de lipase, douleurs abdominales, etc.).
ST2	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription de metformine, pendant 48 h, lorsque le patient va subir une injection de produit de contraste iodée.
ST3	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient devant subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, la veille de l'intervention, le jour de l'intervention et le lendemain de l'intervention.
ST4	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) dans un contexte aigu de troubles digestifs (nausées, diarrhée, vomissements).
ST5	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant une atteinte hépatique aiguë.
ST6	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient montrant des signes infectieux (fièvre, sepsis, prise concomitante d'un traitement antibiotique, etc.).
ST7	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une infection cutanée bactérienne à localisation pelvienne ou génitale.
ST8	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant une glycémie capillaire < 0,8g/L au moment de la prise.
ST9	Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sévère et instable (grade 3 et grade 4).
I1	Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement antidiabétique chez un patient dont le diagnostic de diabète de type 2 n'est pas certain (2 glycémies veineuses à 1,26g/l ou 1 glycémie veineuse à 2g/L).
I2	Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant plus de 75 ans.
I3	Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un dosage d'Hb1Ac < 7 %.
S1	Il est nécessaire de suivre annuellement (au moins) le DFG d'un patient sous traitement antidiabétique (hors insuline).
S2	Il est nécessaire de suivre tous les 3 mois le taux d'HbA1c d'un patient sous traitement antidiabétique (hors insuline).
S3	Il est nécessaire de suivre l'adhésion du patient à son traitement et son implication dans un programme d'éducation thérapeutique.

Annexe 4 (suite)

Liste des règles de prescriptions potentiellement inappropriés des antidiabétiques (15) (suite)

Identifiant de la règle	Non structuré - Narratif (Français)
RO1	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique chez un patient intolérant au traitement prescrit.
RO2	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) d'un patient dépendant (troubles moteurs, troubles cognitifs, score ALD, AGGIR, etc.) ne bénéficiant pas d'aide à domicile ou non institutionnalisé.
RO3	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la stratégie thérapeutique dans le cas des bi- et trithérapies comprenant un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un dosage d'Hb1Ac < 7 %
RO4	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant un antécédent de coma acido-cétosique.
RO5	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement de la classe des inhibiteurs DPP4 et analogues GLP1 chez un patient ayant une affection pancréatique.
RO6	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) s'il est clairement mentionné dans le dossier médical du patient qu'il refuse de prendre ce traitement.
RO7	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription le traitement antidiabétique (hors insuline) d'un patient ayant plus de 8 lignes de traitement médicamenteux sur sa prescription et un dosage d'HbA1c < 7 %.
RO8	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association de deux traitements antidiabétiques (hors insuline) de la même classe thérapeutique.
RO9	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique injectable s'il est difficile de mettre en place un traitement injectable chez un patient (peur de l'injection, etc.).
RO10	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique par voie orale chez un patient ayant des difficultés à déglutir les comprimés prescrits.
RO11	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine, d'un analogue du GLP-1 ou d'un inhibiteur du DPP4 chez un patient ayant un taux de créatinine multiplié par 1,5 en 7 jours.
RO12	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association analogue GLP-1 et inhibiteur DPP4.
RO13 - A	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une atteinte de l'arbre génito-urinaire (infection urinaire basse chez l'homme ou basse récidivante ≥ 4 fois en 1 an chez la femme, infection urinaire haute, trouble mictionnel, mycose génitale, etc.) ou des antécédents d'atteinte de l'arbre génito-urinaire.
RO13 - B	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une atteinte de l'arbre génito-urinaire (infection urinaire basse chez l'homme ou basse récidivante ≥ 4 fois en 1 an chez la femme, infection urinaire haute, trouble mictionnel, mycose génitale, etc.) ou des antécédents d'atteinte de l'arbre génito-urinaire.
RO14	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement favorisant la perte de poids (inhibiteur du SGLT-2 ou Analogue GLP-1) chez un patient ayant un IMC < 18 kg/m^2.
RO15	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine chez un patient atteint d'une affection pouvant entraîner une hypoxie (pathologie respiratoire, syndrome apnée du sommeil, patient sous oxygénothérapie, etc.).

Annexe 4 (suite)

Liste des règles de prescriptions potentiellement inappropriés des antidiabétiques (15) (suite)

Identifiant de la règle	Non structuré - Narratif (Français)
RO16	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association repaglinide + sulfamide hypoglycémiant.
RO17	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient soumis à un régime hypocalorique (avec perte de poids et amaigrissement).
RO18	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient décrivant ressentir des hypoglycémies symptomatiques (malaise, sueur, palpitation, faim intense, vertige, jambes en coton, etc.).
RO19	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant une affection hépatique chronique.
RO20	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un analogue du GLP-1 chez un patient ayant des antécédents de lithiase biliaire.
RO21	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (Repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un IMC > 30 kg/m^2.
RO22	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) de la classe des inhibiteurs DPP4 et analogues GLP-1 chez un patient ayant une affection pancréatique.
RO23	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine chez un patient qui va être soumis à un déshydratation et éloigné d'une prise en charge médicale rapide (sous 48 heures). Exemple : jeûne hydrique, voyage dans les pays chaud, randonnée sur plusieurs jours, longue traversée en bateau l'été…
RO24	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de traitement antidiabétique (hors insuline) chez une femme enceinte vivant avec un diabète du type 2.
RO25	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un analogue du GLP-1 chez un patient ayant un diagnostic confirmé de dénutrition.
RO26	Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) de la classe des inhibiteurs SGLT-2 chez un patient ayant une insuffisance pancréatique (risque acido-cétose).

Annexe 5

Liste des règles issues des recommandations de la Société Francophone du Diabète

Identifiant de la règle	Description de la règle
Metformine_1	Prescription de metformine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 59 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose
Metformine_2	Prescription de metformine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 29 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle la metformine n'est pas indiquée.
Repaglinide	Prescription de repaglinide chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 29 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Glimepiride_1	Prescription de glimépiride chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 59 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Glimepiride_2	Prescription de glimépiride chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 29 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle le glimépiride n'est pas indiqué.
Gliclazide	Prescription de gliclazide chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 29 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle le gliclazide n'est pas indiqué.
Acarbose_1	Prescription d'acarbose chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 59 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Acarbose_2	Prescription d'acarbose chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 29 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle l'acarbose n'est pas indiqué.
Sitagliptine	Prescription de sitagliptine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 44 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Saxagliptine_1	Prescription de saxagliptine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 44 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Saxagliptine_2	Prescription de saxagliptine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle la saxagliptine n'est pas indiquée.
Vildagliptine	Prescription de vildagliptine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 59 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Dapagliflozine	Prescription de dapagliflozine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 24 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle la dapagliflozine n'est pas indiquée.
Empagliflozine_1	Prescription d'empagliflozine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 20 et 59 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.

Annexe 5

Liste des règles issues des recommandations de la Société Francophone du Diabète (suite)

Identifiant de la règle	Description de la règle
Empagliflozine_2	Prescription d'empagliflozine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 19 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle l'empagliflozine n'est pas indiquée.
Canagliflozine_1	Prescription de canagliflozine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 59 mL/min/1,73m^2, situation nécessitant une réduction de la dose.
Canagliflozine_2	Prescription de canagliflozine chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 29 mL/min/1,73m^2, situation dans laquelle la canagliflozine n'est pas indiquée.
Liraglutide	Prescription de liraglutide chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min/1,73m^2, situation correspondant à une expérience limitée et une utilisation non recommandée.
Dulaglutide	Prescription de dulaglutide chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min/1,73m^2, situation correspondant à une expérience limitée et une utilisation non recommandée.
Semaglutide	Prescription de sémaglutide chez des patients présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min/1,73m^2, situation correspondant à une expérience limitée et une utilisation non recommandée.

Annexe 6

Tableaux de traduction en langage semi-structuré

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 7

Glossaires de codes (CIM-10, ATC et LOINC)

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 8

Tableaux de traduction en langage structuré

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 9

Résultats détaillés de l'application des 42 règles de PIPAD aux données des quatre MSP combinés

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 10

Résultats détaillés de l'application des 42 règles de PIPAD aux données des quatre MSP combinés

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 11

Liste des 31 règles évaluées dans le cadre de DETECT-IP

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 12

Liste des 31 conduites à tenir rédigées dans le cadre de DETECT-IP

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4

Annexe 13

Liste des 57 sous-règles

Identifiant de la règle	Identifiant de la sous-règle	Evènement + Médicament
RP07c	RP07c-Bactrim	*Cinétique de kaliémie + IRA + Bactrim*
RS05	RS05-Metformine	*IRA + Metformine*
	RS05-Sitagliptine	*IRA + Sitagliptine*
	RS05-Vildagliptine	*IRA + Vildagliptine*
	RS05-Saxagliptine	*IRA + Saxagliptine*
	RS05-Eucrea	*IRA + Eucrea*
	RS05-Janumet	*IRA + Janumet*
	RS05-Glucovance	*IRA + Glucovance*
	RS05-Velmetia	*IRA + Velmetia*
	RS05-Komboglyze	*IRA + Komboglyze*
	RS05-Synjardy	*IRA + Synjardy*
	RS05-Xigduo	*IRA + Xigduo*
RS06	RS06-Fluconazole	*IRA + Fluconazole*
RS07	RS07-Oseltamivir	*IRA + Oseltamivir*
	RS07-Ribavirine	*IRA + Ribavirine*
RS08	RS08-Clarithromycine	*IRA + Clarithromycine*
	RS08-Aztreonam	*IRA + Aztréonam*
	RS08-Teicoplanine	*IRA + Teicoplanine*
	RS08-Daptomycine	*IRA + Daptomycine*
RS09	RS09-Ertapeneme	*IRA + Ertapénème*
	RS09-Meropeneme	*IRA + Méropénème*
	RS09-Imipeneme-cilastatine-relebactam	*IRA + Imipénème-cilastatine-relebactam*
	RS09-Meropeneme-vaborbactam	*IRA + Méropénème-vaborbactam*
	RS09-Imipeneme	*IRA + Imipénème*
RS10	RS10-Cefalexine	*IRA + Céfalexine*
	RS10-Cefazoline	*IRA + Céfazoline*
	RS10-Cefoxitine	*IRA + Céfoxitine*
	RS10-Cefuroxime	*IRA + Céfuroxime*
	RS10-Cefotaxime	*IRA + Cefotaxime*
	RS10-Ceftazidime	*IRA + Ceftazidime*
	RS10-Ceftazidime/avibactam	*IRA + Ceftazidime/avibactam*
	RS10-Cefpodoxime	*IRA + Cefpodoxime*
	RS10-Cefepime	*IRA + Céfépime*
RS11	RS11-Ofloxacine	*IRA + Ofloxacine*
	RS11-Ciprofloxacine	*IRA + Ciprofloxacine*
	RS11-Levofloxacine	*IRA + Levofloxacine*

Annexe 13 (suite)

Liste des 57 sous-règles (suite)

Identifiant de la règle	Identifiant de la sous-règle	Evènement + Médicament
RS12	RS12-Benzylpenicilline	*IRA + Benzylpénicilline*
	RS12-Amoxicilline	*IRA + Amoxicilline*
	RS12-Amoxicilline_associee_a_l_acide_clavulanique	*IRA + Amoxicilline associé à l'acide clavulanique*
	RS12-Ticarcilline	*IRA + Ticarcilline*
	RS12-Piperacilline_associee_au_tazobactam	*IRA + Pipéracilline associé au tazobactam*
	RS12-Temocilline	*IRA + Témocilline*
RS13	RS13-Amikacine	*Néphrotoxicité + Amikacine*
	RS13-Gentamicine	*Néphrotoxicité + Gentamicine*
	RS13-Tobramycine	*Néphrotoxicité + Tobramycine*
RS15	RS15-Amphotericine_B	*Néphrotoxicité + Amphotéricine B*
	RS15-Pentamidine	*Néphrotoxicité + Pentamidine*
RS16	RS16-Aciclovir	*Néphrotoxicité + Aciclovir*
	RS16-Ganciclovir	*Néphrotoxicité + Ganciclovir*
	RS16-Valaciclovir	*Néphrotoxicité + Valaciclovir*
	RS16-Cidofovir	*Néphrotoxicité + Cidofovir*
	RS16-Valganciclovir	*Néphrotoxicité + Valganciclovir*
	RS16-Tenofovir	*Néphrotoxicité + Tenofovir*
	RS16-Foscarnet	*Néphrotoxicité + Foscarnet*
RS18	RS18-Allopurinol	*IRA + Allopurinol*
	RS18-Theophylline	*IRA + Théophylline*
	RS18-Acide_valproique	*IRA + Acide valproique*

Annexe 14

Equation de recherche sur PubMed pour les 57 sous-règles étudiées

Fichier volumineux, disponible sur :
https://nextcloud.univ-lille.fr/index.php/s/S57MTPs6jGeJCM4