

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse de la qualité technique des règles issues de l'étude DETECT-IP et  
rédaction des conduites à tenir : une étude pilote**

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2023 à 14h30  
au Pôle Recherche  
par **Loïc PREZ**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric BOULANGER**

**Assesseurs :**

**Madame la Docteur Bénédicte SIMOVIC**

**Madame la Docteur Mathilde DAMBRINE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART**

---

### ***Avertissement***

*« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs. »*

## Listes des abréviations

<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ANSM</b>	Agence nationale du médicament
<b>ARA 2</b>	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
<b>ATC</b>	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
<b>CAT</b>	Conduite à tenir
<b>CDSS</b>	Clinical Decision Support Systems
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance
<b>EIM</b>	Effet indésirable médicamenteux
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>IA</b>	Intelligence artificielle
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>LAP</b>	Logiciel d'aide à la prescription
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique
<b>PSIP</b>	Patient Safety Through Intelligent Procedures In Medication
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques des produits
<b>RP</b>	Règle de prévention
<b>RS</b>	Règle de surveillance
<b>SADM</b>	Système d'aide à la décision médicale
<b>SADP</b>	Système d'aide à la décision pharmaceutique
<b>SFPC</b>	Société Française de pharmacie clinique
<b>SIDA</b>	Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SIH</b>	Système informatique hospitalier
<b>UF</b>	Unité fonctionnelle

## Table des matières

<b>1. Introduction.....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>2. Matériels et méthode .....</b>	<b>- 9 -</b>
2.1. Type d'étude .....	- 9 -
2.2. Éthique.....	- 9 -
2.3. Phase antérieure à l'étude pilote d'écriture des règles .....	- 9 -
2.4. Évaluation pilote des règles .....	- 10 -
2.5. Phase 1 : Analyse de la qualité technique des règles .....	- 11 -
2.6. Phase 2 : rédaction des conduites à tenir .....	- 13 -
<b>3. Résultats.....</b>	<b>- 17 -</b>
3.1. Phase 1 : analyse de la qualité technique des règles .....	- 17 -
3.1.1. Description de l'échantillon d'alerte .....	- 17 -
3.1.2. Nombre de OK et KO techniques issu de 163 alertes.....	- 17 -
3.1.3. Analyse de la spécificité des OK technique et motifs des KO technique.....	- 20 -
3.2. Phase 2 : rédaction des conduites à tenir .....	- 21 -
<b>4. Discussion .....</b>	<b>- 24 -</b>
4.1. Principaux résultats .....	- 24 -
4.1.1. Phase 1 : analyse de la qualité technique des règles .....	- 24 -
4.1.2. Phase 2 : Rédaction des conduites à tenir.....	- 27 -
4.2. Forces et limites de l'étude .....	- 28 -
4.3. Perspectives .....	- 29 -
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>- 31 -</b>

**6. Bibliographie ..... - 32 -**

**7. Annexes ..... - 35 -**

# **1. Introduction**

La population ne cesse de vieillir depuis plusieurs années. Selon certaines projections, les sujets âgés de plus de 75 ans représenteront en 2040 environ 15% de la population (1).

Ces sujets âgés présentent souvent une multimorbidité et une polymédication associée (2), ce qui constitue un réel enjeu pour les prescripteurs et autres professionnels de santé. Jusqu'ici, le constat effectué est que les sujets âgés avec multimorbidités sont très souvent exclus des études randomisées (3,4). Leurs particularités et altérations physiologiques liées à l'âge ne sont donc souvent pas prises en compte dans les recommandations et sociétés savantes (5). Les prescriptions se font majoritairement par pathologie ce qui conduit inévitablement à une polymédication dont la pertinence et le risque sont difficiles à évaluer.

La polymédication, définie par l'HAS comme la prise régulière de plusieurs médicaments nécessaires au traitement de plusieurs maladies chroniques (6), est associée à un risque iatrogène augmenté chez le sujet âgé, avec des conséquences importantes en termes d'hospitalisation et de mortalité (7–11). Cette polymédication augmente le risque d'effets indésirables médicamenteux (EIM), défini comme une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation. La mauvaise utilisation du médicament chez les patients âgés peut ainsi avoir des conséquences cliniques désastreuses parfois létales, et des conséquences financières majeures en prolongeant les hospitalisations et en augmentant le risque de ré-hospitalisation (12–14).

La lutte contre la iatrogénie est donc devenue une priorité de santé publique. Les systèmes informatisés d'aide à la décision médicale (SADM pour Clinical Decision Support System, CDSS) permettent théoriquement à la fois de détecter de manière automatique les situations à risque iatrogène en se basant sur une quantité importante de données, et d'alerter en temps réel les professionnels de santé de ces situations à risque. Plusieurs revues systématiques de la

littérature suggèrent un impact faible et une sous-utilisation des SADP en pratique courante, y compris chez les personnes âgées (15,16), de par le manque de pertinence de leurs règles (17,18), mais aussi par le risque élevé d'alertes non pertinentes envoyées directement au médecin, interrompant le travail des prescripteurs, source d'un « overalerting » ou « sur-alerte » et d'une fatigue des prescripteurs, qui annulent, ignorent, ou bloquent ces alertes (19–22).

Le projet DETECT-IP est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, en simple aveugle, randomisée en grappes (clusters) avec permutations séquentielles dont l'objectif principal est de montrer que l'intégration de règles spécifiques dans le système d'aide à la décision pharmaceutique (SADP), liées à des conduites à tenir (CAT) standardisées, permet de diminuer le nombre d'EIM à type d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hyperkaliémie chez des patients âgés hospitalisés, par comparaison à la relecture par le pharmacien clinicien du dossier du patient. Elle se base sur le rationnel que l'insuffisance rénale aiguë et l'hyperkaliémie sont deux effets indésirables graves et fréquents chez les personnes âgées hospitalisées (23–28). Elle se déroule en 2 phases, comprenant une phase d'implémentation technique et procédurale, qui correspond à la phase durant laquelle les règles sont implémentées dans les SADP pour la vérification de leur bon fonctionnement, puis une phase d'intervention selon un essai randomisé en stepped-wedge ou en grappes. Pour chaque règle, des conduites à tenir standardisées et documentées sont établies. Ces conduites à tenir seront considérées comme l'intervention pharmaceutique du pharmacien clinicien auprès du prescripteur.

Notre travail constitue une étude pilote intégrée à la première phase du projet DETECT-IP.

Deux objectifs principaux ressortent de cette étude pilote :

- Analyser et valider la qualité technique des règles déployées pour le projet DETECT-IP. Notre objectif durant cette première phase sera de confirmer la pertinence des règles

préalablement rédigées, mais aussi d'établir une première analyse, en temps réel, des résultats obtenus.

- Mettre en évidence le travail conséquent et la difficulté des rédactions et de justifications des conduites à tenir établies pour chaque règle du projet DETECT-IP.



## **2. Matériels et méthode**

### **2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude pilote de cohorte prospective, descriptive monocentrique réalisée au sein du CHU de Lille.

Cette étude concerne la première phase du projet DETECT-IP. Elle est elle-même composée de 2 phases, une phase de validation des règles implémentées dans le SADP et une phase de rédaction des conduites à tenir liées à chaque règle du projet.

### **2.2. Éthique**

L'autorisation pour la réalisation de l'étude DETECT-IP a été délivrée par le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranéen IV le 9 août 2022. Dans le cadre de notre étude, nous n'avons extrait que des données liées à la cotation des règles. Aucune donnée sur les patients n'a été extraite.

### **2.3. Phase antérieure à l'étude pilote d'écriture des règles**

Les règles ont été rédigées antérieurement en langage naturel par une équipe pluriprofessionnelle (gériatres, pharmaciens du CHU de Lille et du CH de Valenciennes). Ces règles théoriques sont basées sur la littérature et sur les précédents travaux déjà réalisés (Patient Safety Through Intelligent Procedures In Medication (PSIP), thèses d'université précédemment soumises, publications antérieures) (23,26,29–32). Elles sont rangées en deux catégories :

- Catégorie 1 : Règles liées à des médicaments et des événements pouvant mener à une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale aiguë durant l'hospitalisation. Nous les appellerons règles de prévention annotées RP.

- Catégorie 2 : Règles liées à la surveillance d'une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale aigüe déjà présente à l'entrée du patient. Nous les appellerons règles de surveillance annotées RS.

L'écriture des règles en langage informatique a été réalisée par deux pharmaciennes qui les ont directement implémentées dans la base de données de PharmaClass®.

Les différentes variables présentes dans une règle sont : âge / médicament 1 / médicament 2 / paramètre biologique 1 / paramètre biologique 2 / durée d'hospitalisation etc...

Toutes les variables pouvant être consultées directement par le SADP sont présentes dans la règle. Certaines données comme les données de pancarte (fréquence cardiaque, tension artérielle) ne sont pas accessibles par le SADP. Elles nécessitent donc d'être vérifiées manuellement par la personne analysant l'alerte.

Au total, 31 règles ont été rédigées comprenant 12 règles de prévention (catégorie 1), et 19 règles de surveillance (catégorie 2).

## **2.4. Évaluation pilote des règles**

Les règles ont été implémentées dans le SADP du CHU de Lille courant décembre 2021 dans une base de test. Cette base consultait les données de tous les patients hospitalisés dans un service de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO). Seules les unités fonctionnelles (UF) de cardiologie et soins intensifs étaient exclues.

Dès l'implémentation dans le SADP, nous avons d'abord analysé les alertes de manière aléatoires et ponctuelles pour observer si des problématiques techniques liées, soit aux erreurs d'écriture en langage informatique, soit au logiciel lui-même, pouvaient ressortir. Un total de 26 analyses nous a permis de corriger d'emblée certaines règles qui ressortaient de manière importante et inadaptée dans le SADP. Une situation fréquemment rencontrée était le manque de spécificité des codes ATC (Classification anatomique, thérapeutique et chimique) qui

englobait toute une catégorie de médicaments y compris des médicaments qui n'étaient pas à risque. L'exemple parlant était celui concernant une règle qui consiste à prévenir l'insuffisance rénale aiguë en cas d'association de médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2), à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). En effet, le code ATC concernant l'AINS était trop large et englobait un médicament non à risque, la PIASCLEDINE®, médicament contenant une association d'extraits végétaux, utilisé dans le traitement symptomatique de l'arthrose du genou.

## **2.5. Phase 1 : Analyse de la qualité technique des règles**

L'objectif de cette phase est d'abord de vérifier la qualité technique des règles déployées pour le projet DETECT-IP, de modifier en temps réel les erreurs potentielles de codage ou de spécificité d'une règle, mais aussi d'analyser et d'établir une première idée sur les règles ressortant le plus sur la population étudiée au CHU de Lille du 6 avril au 3 juin 2022.

Nous avons d'abord analysé et relu de manière standardisée chaque alerte générée par le SADP en lien aux règles préalablement implémentées sur la période des 2 mois.

D'abord, une connexion sécurisée via un serveur du CHU de Lille était établie sur le logiciel PharmaClass®. Parallèlement, une connexion sur le logiciel d'aide à la prescription (LAP), représenté par Sillage®, était aussi établie. L'alerte spécifique au projet DETECT-IP était consultée dans l'onglet PharmAlert. La première étape consistait en la vérification de la concordance exacte entre les critères de la règle et les données présentes dans le dossier patient issu du LAP. Si tous ces critères étaient présents, la règle était cotée en « OK TECHNIQUE » ou « TECH OK ». Si des discordances apparaissaient, la règle était cotée en « KO TECHNIQUE » ou « TECH KO ». Un motif était alors renseigné dans ce cas. Le KO pouvait être lié au SADP en lui-même du fait d'erreurs de flux avec 5 motifs possibles : patient sorti ;

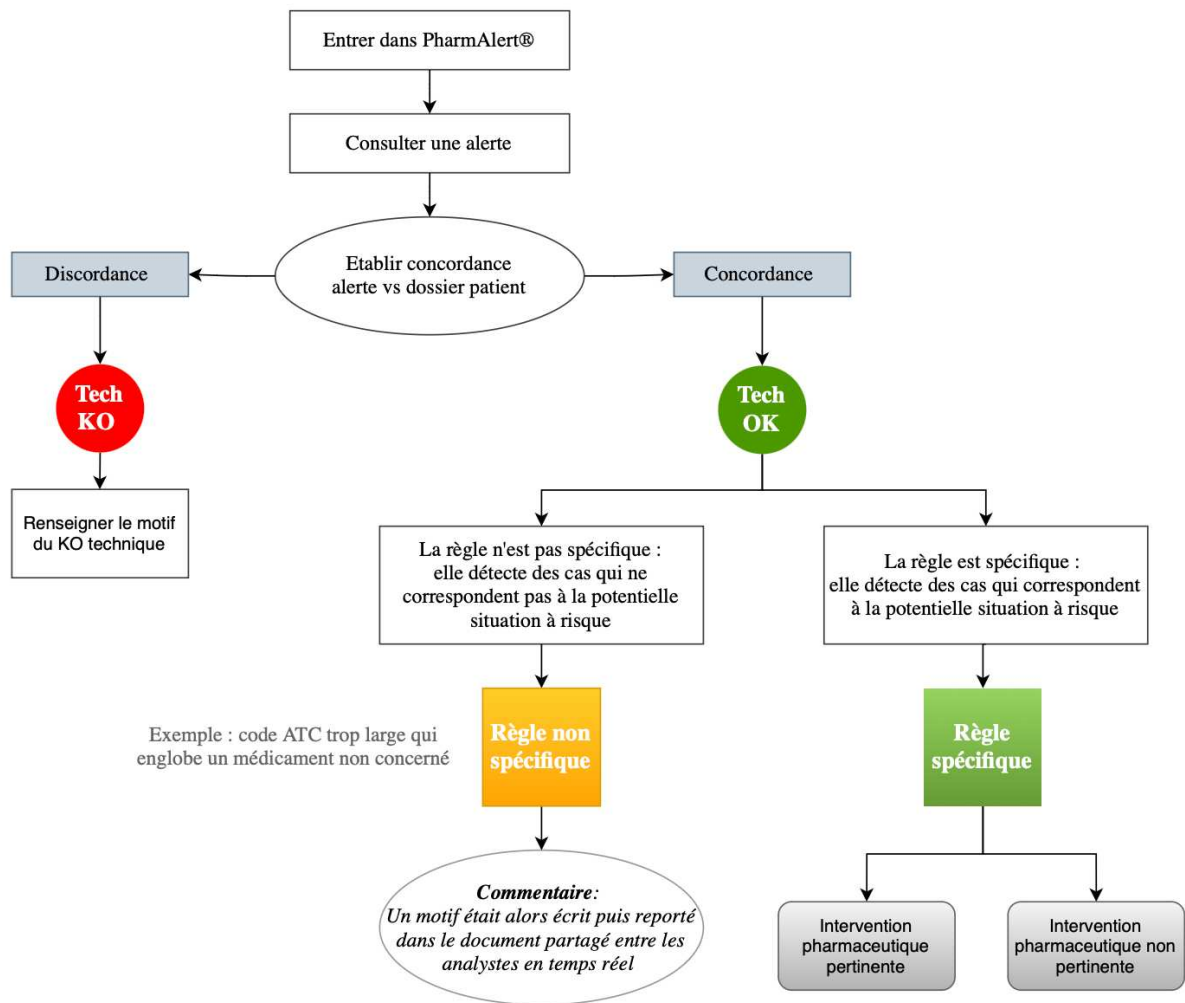
patient décédé ; patient n'étant pas admis dans la bonne unité fonctionnelle (erreur d'UF) ; traitement suspendu ou traitement arrêté, puisque le logiciel effectuait une mise à jour toutes les 45 minutes. Si le KO n'était pas lié à l'un de ces motifs, il était explicité dans la section commentaire disponible sur le SADP.

Si un « TECH OK » était coté, la deuxième étape consistait à vérifier la spécificité de la règle. Lorsque la règle détectait des cas qui correspondaient à la potentielle situation à risque, elle était alors cotée « Règle spécifique ». Lorsque la règle n'était pas spécifique, c'est-à-dire qu'elle détectait des cas qui ne correspondaient pas à la potentielle situation à risque, celle-ci était alors cotée « Règle non spécifique ». Dans ce cas, un commentaire était alors laissé pour expliquer quel était l'élément d'appréciation qui devait être ajusté pour augmenter la spécificité de la règle. Un document partagé entre les différents analystes était alors complété en temps réel pour permettre, si l'erreur venait à se répéter, de modifier la règle en conséquence.

Si la règle était spécifique, nous évaluions si oui ou non, une intervention pharmaceutique aurait été transmise au médecin prescripteur ou si un simple suivi du dossier aurait été réalisé.

La [figure 1](#) reprend sous forme de diagramme tous ces éléments.

**Figure 1 : Diagramme décisionnel d'analyse de la qualité technique des règles**



## 2.6. Phase 2 : rédaction des conduites à tenir

Les conduites à tenir représentent l'intervention pharmaceutique faite par le pharmacien clinicien auprès du prescripteur une fois l'alerte analysée. Dans le cadre du projet DETECT-IP, celles-ci seront directement implémentées dans le SADP afin de les rendre visible auprès du pharmacien clinicien, qui pourra ensuite, si cela lui semble adapté, les transmettre au prescripteur. Elles doivent donc être documentées et standardisées pour tous les centres, afin de rendre l'intervention reproductible et d'augmenter leur probabilité d'acceptation par l'équipe médicale.

Nous avons donc réalisé ce travail de documentation, justification et de proposition de rédaction durant une période d'environ trois mois entre février et mai 2023. Nous étions deux rédacteurs du CHU de Lille chargés, pour chaque règle, d'établir une première version de ces conduites à tenir, en se basant sur la littérature, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque médicament impliqué dans une règle, ainsi que les avis d'experts et consensus émis par les sociétés savantes.

Nous avons débuté par la rédaction de ces CAT sous la forme d'un tableau dans lequel était rassemblé toutes les données de documentation pouvant justifier la conduite à tenir proposée. Ce travail de documentation se basait sur une recherche bibliographique standardisée à l'aide d'équations de recherche partagées entre les rédacteurs sur Pubmed® et Embase® notamment. Ces équations se composaient de la même manière pour chaque médicament. Un exemple d'équation était "Acute Kidney Injury" (MeSH Terms) AND "médicament 1" (MeSH Terms). Les articles les plus récents et pertinents étaient sélectionnés. Une deuxième recherche de documentation était faite sur le site de l'Agence nationale du médicament (ANSM) afin d'y consulter les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Pour chaque médicament impliqué dans une règle, nous avons observé sa pharmacodynamie et sa pharmacocinétique avec sa principale élimination, les principaux effets indésirables en cas de surdosage, ainsi que les recommandations d'adaptation de posologie selon la fonction rénale. Une dernière recherche était faite enfin sur le site de la Haute autorité de Santé (HAS) et de la Food and Drug Administration (FDA) combiné aux derniers avis des sociétés savantes. Pour certains médicaments spécifiques liés à un risque d'hyperkaliémie, nous avons contacté le Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) afin de les interroger sur les recommandations et référentiels essentiels à ne pas omettre mais également sur les recommandations de prise en charge des cas spécifiques notamment lié au BACTRIM®, à l'ALDACTONE®, au SPIRONOLACTONE® et à l'EPLERENONE®. Un document complet nous a été transmis

comprenant les prises en charge proposées selon leur protocole, qui nous a permis d'affiner et de compléter nos travaux.

Toutes ces données nous ont permis d'élaborer un modèle de rédaction simplifié, sous la forme d'un tableau récapitulatif ([tableau 1](#)) comprenant le nom de la règle, la conduite à tenir disponible dans le SADP, et la source de justification en dernière colonne associée parfois à un complément de justification. C'est sous cette forme que la conduite à tenir sera implémentée dans le SADP et disponible pour le pharmacien clinicien avant l'envoi éventuel au prescripteur. Concernant la conduite à tenir proposée, elle se divisait en trois éléments, avec d'abord la consigne de vérification des autres paramètres non extraits automatiquement par le SADP comme la tension artérielle ou la fréquence cardiaque, le détail de la conduite à tenir proposée, puis les potentiels paramètres à surveiller par le pharmacien ou le prescripteur.

Nous nous sommes ensuite réunis avec la cheffe de projet de l'étude DETECT-IP ainsi qu'une autre pharmacienne spécialisée dans les SADP afin de mettre en commun nos travaux et éventuellement ajuster certaines conduites à tenir. Nous les avons ensuite cotée selon la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) publiée en juin 2004 (Annexe 1 et 2) qui range les interventions pharmaceutiques.

**Tableau 1 : Modèle de rédaction d'une conduite à tenir implémentée dans le SADP**

<b>Nom de la règle</b>	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Compléments et sources de la conduite à tenir</b>
<b>Nom de la règle dans le SADP</b>	<p>A. Conditions supplémentaires à vérifier pour les variables qui ne sont pas accessibles au SADP (ex : la tension artérielle)</p> <p>B. D'après un consensus pluridisciplinaire, il a été décidé que la CAT à transmettre à l'équipe médicale est la suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diviser en plusieurs possibilités en fonction du cas clinique</li> <li>2. Autres possibilités</li> </ol> <p>C. En parallèle : autres paramètres à surveiller si besoin</p>	<p>Description plus complète si besoin de la CAT et sources sur lesquelles se sont basées la rédaction de la CAT (RCP, bibliographie...)</p>



## **3. Résultats**

### **3.1. Phase 1 : analyse de la qualité technique des règles**

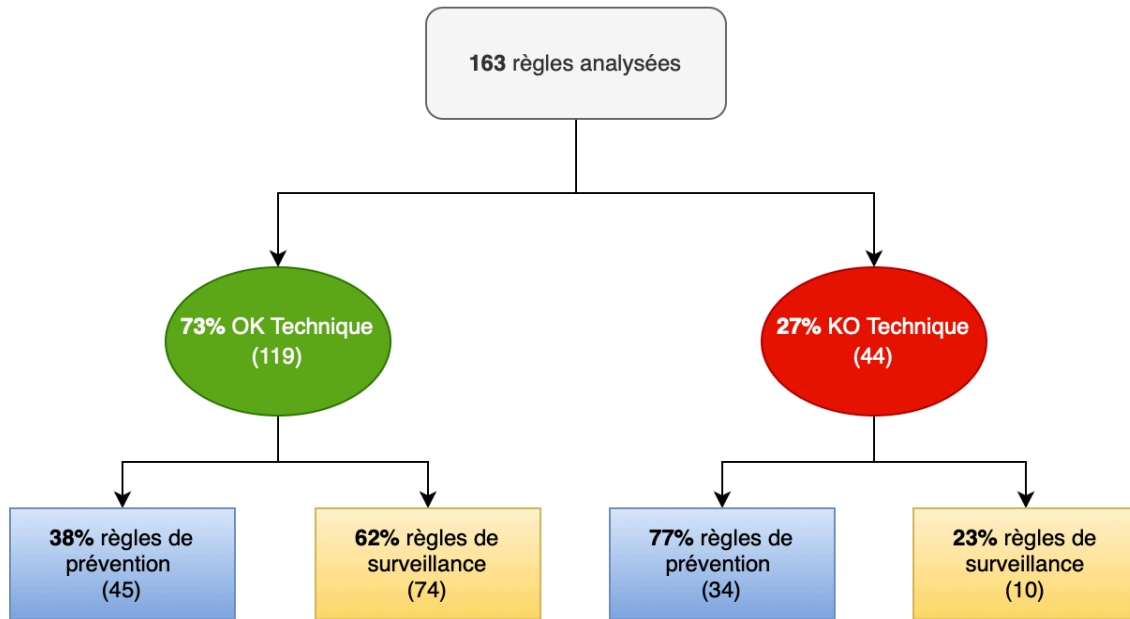
#### **3.1.1. Description de l'échantillon d'alerte**

Un total de 163 alertes a été analysé du 6 avril au 3 juin 2022. 22 règles sont représentées dans ces 163 alertes, et 9 n'ont pas mené à une analyse dont 3 règles de prévention et 6 règles de surveillance. Ces 9 règles concernent, pour les règles de prévention, des situations tentant de prévenir l'hyperkaliémie dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë et d'une cinétique d'augmentation de la kaliémie, en présence soit d'IEC/ARA2, soit d'ALDACTONE®, soit de BACTRIM® et d'une supplémentation potassique, mais aussi, pour les règles de surveillance, des situations impliquant des médicaments tels que le FLUCONAZOLE®, des antiviraux comme l'ACICLOVIR®, des antibiotiques divers comme la CLARITHROMYCINE®, l'AZTREONAM®, la TEICOPLANINE® ou la DAPTOMYCINE®, des aminosides néphrotoxiques comme l'AMIKACINE®, des antifongiques et antiparasitaires comme l'AMPHOTERICINE B®, ou enfin des immunosuppresseurs comme la CICLOSPORINE® ou le TACROLIMUS®.

Enfin sur ces 163 alertes, 48% (79) concernent une règle de prévention (RP, catégorie 1), et 52% (84) concernent une règle de surveillance (RS, catégorie 2).

#### **3.1.2. Nombre de OK et KO techniques issu de 163 alertes**

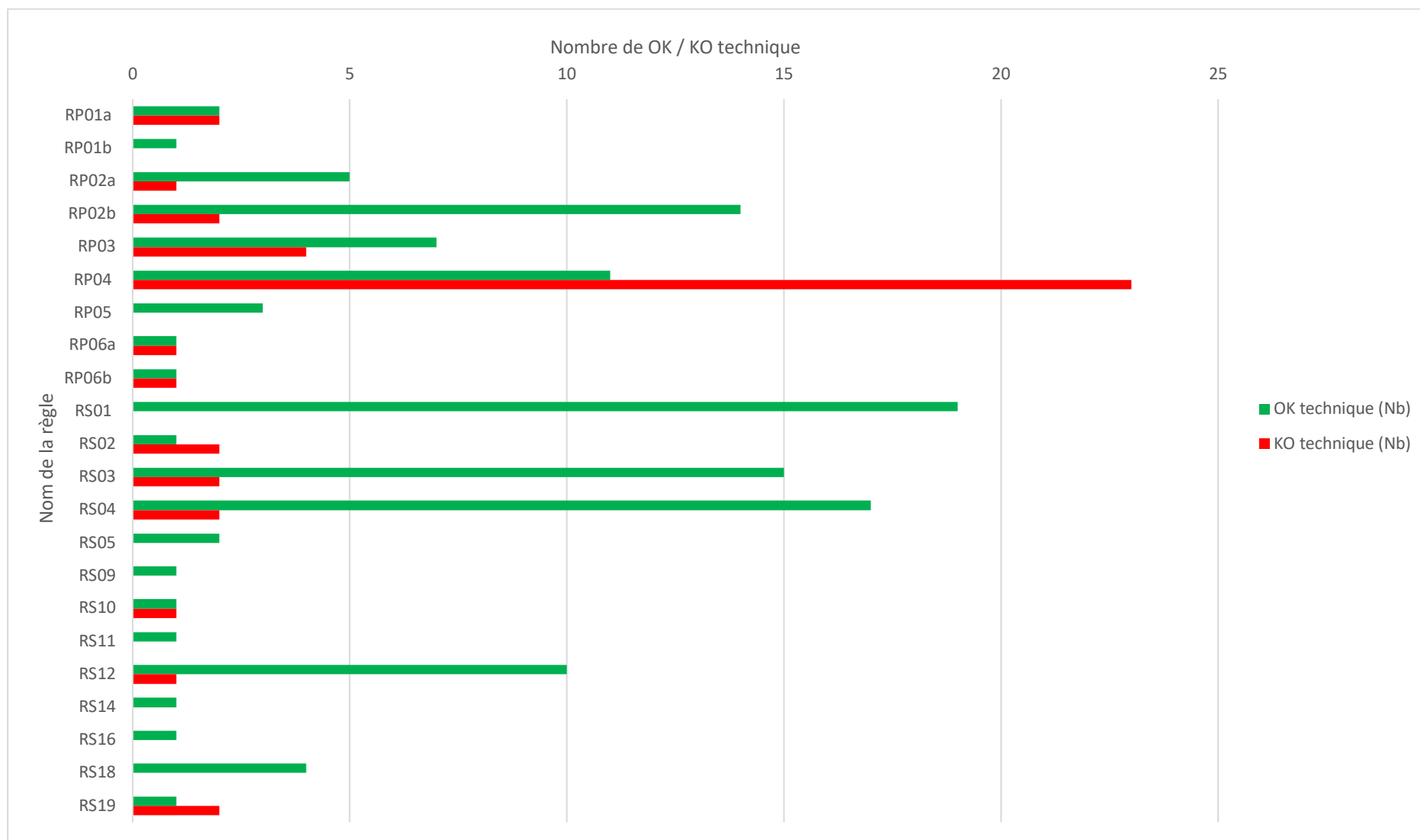
Sur les 163 alertes analysées, 73% d'entre elles ont été cotées « OK Technique » (119), et 27% ont été cotée « KO Technique » (44). Parmi les 119 alertes cotées « OK technique », 62% (74) concernent des règles de surveillance et 38% (45) concernent des règles de prévention. Concernant les KO techniques, 23% concernent des règles de surveillance et 77% concernent des règles de prévention ([figure 2](#)).



**Figure 2 : Nombre de OK et KO technique selon les catégories de règles**

La [figure 3](#) reprend les mêmes éléments mais en détaillant par règle le nombre de OK et KO techniques. Nous pouvons observer la disposition des KO techniques, dont une grande partie est expliquée par une règle de prévention (RP04), relative à la prévention de l'insuffisance rénale aiguë lors de l'association d'un IEC ou ARA2 avec un AINS. L'une des raisons à ce nombre de KO technique était lié au SADP qui ne détectait pas la suspension ou l'arrêt du traitement par AINS. Cette analyse en sous-groupe de règle confirme de nouveau les résultats présentés plus haut, avec une majorité de KO technique concernant les règles de préventions par rapport aux règles de surveillance.

**Figure 3 : Diagramme en barre représentant le nombre de OK et KO technique par règle**



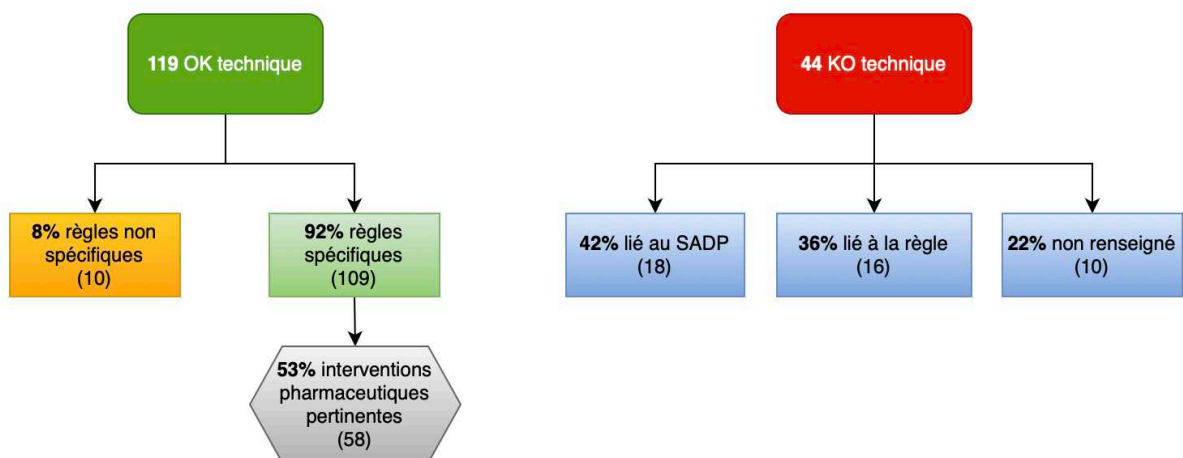
### 3.1.3. Analyse de la spécificité des OK techniques et motifs des KO techniques

Une fois l'analyse des OK et KO techniques réalisée, selon notre diagramme présenté plus haut ([figure 1](#)), nous avons défini si l'alerte était spécifique ou non spécifique, c'est-à-dire si elle correspondait à la situation à risque rapportée dans la règle en cas de OK technique. Nous avons renseigné le motif en cas de KO technique.

Sur les 119 alertes cotées OK technique, 92% (109) représentaient des règles spécifiques, c'est-à-dire qui correspondaient à la situation à risque décrite dans la règle. 8% (10) d'entre elles étaient non spécifiques. Parmi les 92% d'alertes concordant à des règles spécifiques, 53% (58) d'entre elles auraient conduites à une intervention pharmaceutique pertinente.

Concernant les KO techniques, 44 alertes ont été cotées comme telles, avec 3 principaux motifs renseignés : 42% (18) de ces KO étaient liés au fonctionnement du SADP, en lien aux motifs renseignés plus haut (traitement arrêté ou suspendu, erreur d'UF, patient décédé ou sorti de l'hôpital), 36% (16) étaient liés à la règle en elle-même dues à des erreurs de codage par exemple, et enfin le motif du KO n'était pas renseigné dans 22% des cas. La [figure 4](#) reprend ces éléments.

Figure 4 : Spécificité des OK techniques et motifs des KO techniques



### 3.2. Phase 2 : rédaction des conduites à tenir

La rédaction des conduites à tenir a nécessité une recherche de documentation afin de justifier et rendre pertinente et reproductible l'intervention pharmaceutique qu'elles représentent. Nous prendrons pour exemple deux règles qui nous semblent pertinentes en particulier chez nos sujets âgés, afin de montrer le travail de recherche effectué et les différentes étapes de rédaction pour arriver à la forme définitive présentée dans le [tableau 1](#).

Les conduites à tenir présentées en exemple concernent les règles RP03 et RP04, relatives à la prévention de l'insuffisance rénale aiguë dans les cas de prescription d'AINS seul ou d'association d'un IEC ou d'un ARA2 et d'un AINS chez un patient âgé de plus de 65 ans. Ces deux règles ont fait l'objet de plusieurs analyses lors de la phase 1 avec 11 analyses pour la RP03 et 34 analyses pour la RP04. Le [tableau 2](#) montre ces conduites à tenir rédigées sous la forme définitive, implémentées dans le SADP pour être disponibles pour le pharmacien clinicien qui analysera l'alerte, et décidera de transmettre sous la forme d'intervention pharmaceutique au prescripteur.

**Tableau 2 : Exemple de rédaction de deux conduites à tenir**

<p><b>DI-IRA-RP03_AINS</b> : <b>présence d'AINS</b></p>	<p>Conditions supplémentaires à vérifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DFG <math>\leq</math> 60ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>D'après un consensus pluridisciplinaire, il a été décidé que la CAT à transmettre à l'équipe médicale est la suivante :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proposer l'arrêt de l'AINS surtout si prescrit depuis plusieurs jours</li> <li>2. Si arrêt non souhaité sur une courte période, réévaluation systématique à J3 et surveillance des effets indésirables</li> </ol> <p>En parallèle : Monitoring de la fonction rénale</p> <p><b>Cotation SFPC :</b></p> <p><b>PLP-1.1 Non-conformité aux référentiels ou Contre-indication</b></p> <p><b>IP-2.2 Arrêt</b></p>	<p><u>Rappel de la physiopathologie</u> : les effets rénaux des AINS sont médiés par l'inhibition de la cyclooxygénase (COX) qui diminue la synthèse des prostaglandines (PG).</p> <p><u>Rappel du bon usage des AINS chez le sujet âgé</u> (ANSM juillet 2013) : chez les sujets âgés, Il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé.</p> <p>Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémique), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique.</p> <p>Cependant, de nouvelles études récentes rapportent l'efficacité des AINS dans le cadre d'une analgésie multimodale notamment en post opératoire immédiat pour une courte durée (on retient majoritairement une durée maximale de 3 jours).</p>
<p><b>DI-IRA-RP04_AINS-IEC&amp;ARAI</b> : <b>présence d'AINS &amp; d'IEC/ARAI</b></p>	<p>Conditions supplémentaires à vérifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un ratio inférieur à 1,5 entre la dernière créatinine et la plus faible des 7 dernières valeurs de créatinine (datant de moins de 7 jours)</li> </ul> <p><b>D'après un consensus pluridisciplinaire, il a été décidé que la CAT à transmettre à l'équipe médicale est la suivante :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arrêt de l'AINS</li> <li>2. Suspendre temporairement IEC/ARA2 selon évolution TA et créatinine</li> </ol> <p>En parallèle : Monitoring de la fonction rénale et de la tension artérielle</p> <p><b>Cotation SFPC :</b></p> <p><b>PLP-1.1 Non-conformité aux référentiels ou Contre-indication</b></p> <p><b>IP-2.2 Arrêt</b></p>	<p><u>Rappel de la physiopathologie</u> : les effets rénaux des AINS sont médiés par l'inhibition de la cyclooxygénase (COX) qui diminue la synthèse des prostaglandines (PG). Associés aux IEC/ARA2, augmentation de la vasodilatation de l'artère efférente glomérulaire.</p> <p>Une étude de Pharmacovigilance en France entre 2008 et 2010 a montré que l'effet indésirable lié à l'interaction entre un AINS et un IEC, ARA 2 ou diurétique le plus fréquemment rapporté était l'insuffisance rénale aigue (20,7%). Cette étude suggère que cette interaction bien connue n'est pas suffisamment prise en compte par les prescripteurs.</p> <p>Plusieurs études parlent notamment de la « Triple Whammy », qui correspond à l'association entre un inhibiteur du SRAA, AINS et diurétiques, et montrent l'augmentation du risque d'IRA.</p> <p>La littérature rapporte donc la nécessité de ne pas associer ces médicaments.</p>

Nous retrouvons dans cette forme de rédaction le nom des règles en première colonne, la conduite à tenir en elle-même avec les conditions supplémentaires à vérifier, associées ensuite à la proposition thérapeutique rangée en 2 points, puis la cotation selon la SFPC (annexe 1 et 2), et enfin la justification de cette CAT selon la documentation retrouvée.

La règle RP03 concerne la présence d'un AINS sans insuffisance rénale aiguë présentée. La proposition de CAT consiste d'abord en l'arrêt de l'AINS, et si impossibilité ou arrêt non souhaité par le prescripteur, de le prescrire sur une courte durée (maximum 3 jours) associé à une surveillance rapprochée de la fonction rénale. Les données de justification se sont basées sur un rappel de la physiopathologie, puis sur un rappel du bon usage du médicament par l'ANSM, qui déconseille l'utilisation d'AINS chez les sujets âgés, sauf cas exceptionnels, sous réserve d'une surveillance biologique rapprochée. Enfin, il est détaillé que quelques études récentes autorisent l'utilisation de l'AINS dans les cas d'analgésie multimodale, si celui-ci est prescrit pour une courte durée de moins de 3 jours.

La règle RP04 concerne la présence d'un AINS depuis 5 jours au moins sans insuffisance rénale aiguë, associé à la prescription d'un IEC ou un ARA2. La proposition de CAT consiste d'abord en l'arrêt de l'AINS, puis la suspension temporaire de l'IEC ou ARA2 selon l'évolution de la tension artérielle et de la créatinine. Cette deuxième partie de la CAT impose une surveillance soit par le pharmacien clinicien, soit par le prescripteur. La justification se construit de la même manière que la RP03, avec un rappel de la physiopathologie, mais aussi une étude de pharmacovigilance effectuée entre 2010 et 2007, qui rapportait que l'effet indésirable le plus fréquent en cas d'association d'AINS et d'IEC ou ARA2 était l'insuffisance rénale aiguë (31,33,34).

## **4. Discussion**

### **4.1. Principaux résultats**

#### **4.1.1. Phase 1 : analyse de la qualité technique des règles**

Au total, nous avons donc analysé 163 alertes issues du SADP Pharmaclass® sur une période de près de 2 mois. Sur les 163 alertes, 22 des 31 règles sont représentées, et 9 n'ont jamais été analysées dont 3 règles de prévention, et 6 règles de surveillance.

Ces premières analyses nous permettent déjà de souligner plusieurs points et d'émettre des hypothèses. Concernant les 9 règles non représentées dans notre échantillon, 3 d'entre elles concernent des règles de prévention. L'hypothèse principale qui peut être évoquée est que les situations décrites dans ces règles sont trop spécifiques et trop précises pour qu'elles puissent être détectées sur la base des données numériques, ou que leur occurrence est rare et ne s'est pas réalisée durant l'étude pilote. La plupart rassemblent un grand nombre de conditions dans un contexte précis et restreint, ce qui limite la possibilité de présenter cette situation à risque et donc la possibilité d'analyse. Les 6 autres règles non représentées concernent des règles de surveillance d'un médicament précis en présence ou non de l'IRA ou de l'hyperkaliémie. Il est possible que les différents médicaments analysés dans ces règles soient rarement prescrits dans notre population de sujets âgés. En effet, ils concernent des médicaments divers comme des antifongiques systémiques, des classes d'antibiotiques précises, ou encore différents immunosuppresseurs. Leurs prescriptions sont rares soit du fait de pathologies peu présentées dans un service de médecine conventionnelle, soit du fait d'un bénéfice rendu parfois incertain sur ces terrains de fragilité extrême avec décision de ne pas les introduire si nécessaire. Il se peut aussi que les prescripteurs de ces médicaments soient plus sensibilisés aux interactions médicamenteuses potentielles et donc moins de situations à risque se présentent dans notre population.



Bien que ces 9 règles ne soient pas représentées dans notre échantillon, leurs analyses restent possibles dans les autres centres participant au projet DETECT-IP. Il sera donc pertinent d'effectuer ces mêmes analyses une fois les règles implémentées dans les SADP des autres centres et d'observer si elles mèneront ou non à une alerte afin de déterminer leur pertinence.

Parmi les 163 alertes analysées, 73% d'entre elles ont mené à un OK technique, et 27% à un KO technique. Parmi les OK techniques, 62% sont des règles de surveillance et 38% des règles de prévention. Parmi les KO techniques, 77% sont des règles de prévention et 23% des règles de surveillance. Ces résultats font ressortir la difficulté, malgré un travail en amont rigoureux d'écriture et d'analyse de règle, d'obtenir en temps réel une détection automatisée de situations à risque médicamenteux à partir de données informatisées présentes dans le LAP.

L'originalité du projet DETECT-IP est liée au fait que des règles de prévention ont été rédigées afin de détecter en amont une situation à risque, c'est-à-dire avant l'évènement étudié (ici l'IRA ou l'hyperkaliémie). 44 sur les 163 alertes ne sont pas valables techniquement, essentiellement représentées par ces règles de prévention, donc probablement moins performantes. L'hypothèse émise pour expliquer ces résultats est que les règles de prévention ont été rédigées spécifiquement pour le projet DETECT-IP et n'existaient pas auparavant, en comparaison aux règles de surveillance déjà utilisées par les pharmaciens cliniciens dans les SADP et donc fiables d'utilisation. Cela montre aussi toute la difficulté du travail de prévention, d'anticipation et de détection d'une situation à risque qui n'existe pas encore, en comparaison à un suivi d'une situation déjà existante.

Parmi les 119 alertes cotées OK technique, 92% d'entre elles sont considérées comme spécifiques, autrement dit lorsqu'elles correspondent à la situation à risque présentée dans la

règle. Seules 53% mèneraient à une intervention pharmaceutique pertinente à transmettre au prescripteur.

Le nombre de règles dites spécifiques représente un point fort en termes de validation de la qualité technique des règles issues du projet DETECT-IP. Il valide l'écriture des règles et leur bon fonctionnement dans le SADP. Cependant, le nombre de propositions d'interventions pharmaceutiques pertinentes semble insuffisant mais attendu. En effet, plusieurs éléments retrouvés dans la littérature confirment notre résultat avec les différentes analyses déjà réalisées sur l'utilisation des SADP (15–18,35,36). Tout l'enjeu du projet DETECT-IP est de montrer que la combinaison de règles spécifiques associées à une conduite à tenir standardisée rend plus pertinente l'intervention pharmaceutique proposée au prescripteur. L'objectif est de limiter au mieux la « sur-alerte » ou « overalerting » et donc la transmission inappropriée d'informations et d'induire une lassitude du prescripteur par des interruptions de tâches répétées (19–22,37).

Enfin, l'analyse des motifs de KO technique permet de mettre en évidence plusieurs points. Parmi les 44 alertes cotées KO technique, 42% des motifs sont liés au fonctionnement du SADP par les erreurs de flux de données potentielles, et 36% sont liés à la règle en elle-même. Dans 22% des cas, le motif du KO technique n'était pas renseigné. Ces résultats montrent de nouveau la difficulté d'une analyse fiable en temps réel d'une situation donnée par l'intermédiaire de données informatisées et numérisées, mais aussi les limites de l'informatisation et l'automatisation de la collecte de données (38). Près de la moitié des motifs de KO sont directement liés au fonctionnement du SADP. Ces motifs d'invalidités techniques sont difficilement modifiables car indépendant du projet et difficile d'accès à la modification. L'analyse systématique et standardisée des alertes a donc permis de mettre en évidence la nécessité d'une vérification des données informatisées automatisées par une personne représentée actuellement par le pharmacien clinicien.

Cependant, 36% des motifs de KO technique sont liés à l'écriture des règles en elle-même. Ces règles présentant plusieurs KO techniques avec ce type motif peuvent être modifiées et affinées, et représentent donc un levier d'amélioration quant à leur qualité technique pour le projet DETECT-IP.

#### **4.1.2. Phase 2 : Rédaction des conduites à tenir**

La phase de rédaction des conduites à tenir a duré environ 3 mois de février à mars 2023. Ce travail de rédaction s'est basé sur une recherche de justifications standardisée afin de rendre cohérente et acceptable la proposition de conduite à tenir définitive considérée comme l'intervention pharmaceutique du pharmacien clinicien auprès du prescripteur.

Nous avons décidé de montrer l'exemple de deux conduites à tenir rédigées sous la forme définitive qui sera implémentée et présentée comme telle dans les SADP. Chaque conduite à tenir de chaque règle a donc été rédigée sous cette forme, incluant différents niveaux de recommandations, adapté à chaque situation, mais aussi la justification en regard. Une cotation selon la classification de la SFPC est aussi présente. Nous avons choisi de prendre en exemple ces deux règles qui concernent les AINS associés ou non au IEC ou ARA2 en prévention de l'insuffisance rénale aiguë pour deux raisons : d'abord, ces règles ont fait l'objet du plus grand nombre d'alerte sur notre échantillon de 163 alertes analysées, ensuite, les médicaments présents dans ces règles sont deux thérapeutiques connues extrêmement pourvoyeuses d'insuffisance rénale aiguë (34,39–42). Ces deux raisons nous ont conduites à les présenter comme exemple pour cette phase.

La nécessité de prédéfinir une méthode de recherche standardisée et exhaustive par des équations simples par médicaments, en multipliant les sources, met en évidence toute la difficulté d'obtenir des justifications pour toutes les adaptations thérapeutiques possibles. Plusieurs points ressortent et confirment cette difficulté de justification. Il nous a été en effet

difficile de trouver des recommandations claires et unanimes concernant les adaptations de posologies ou de traitement en cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'hyperkaliémie. Il existe beaucoup de données et de littérature dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique, avec des recommandations d'adaptation validées et présentes dans les résumés caractéristiques des produits (RCP). Cependant, peu de données sont décrites dans l'insuffisance rénale aiguë dans nos recherches. Concernant l'hyperkaliémie, nous avons contacté le CRPV des Hauts de France pour nous aider dans nos recherches de justification.

Ce travail est donc conséquent car il nécessite de multiplier les sources afin de produire une proposition de conduite à tenir acceptée de tous. Malgré cela, certaines règles n'ont pas de conduite à tenir et d'autres ne sont pas définitives. Cela est lié au fait que plusieurs pratiques et adaptations sont possibles par le prescripteur, et que l'expérience et les habitudes ne peuvent pas toutes être recensées.

La perspective du projet DETECT-IP est de réunir une équipe pluriprofessionnelle composée de différents prescripteurs (gériatres, cardiologues, néphrologues, pharmaciens), afin de s'accorder sur une conduite à tenir standardisée et pouvant être reproductible dans les autres centres participants.

## **4.2. Forces et limites de l'étude**

Ce travail constitue une étape clé dans le but de préparer le projet DETECT-IP. Il se base sur une méthodologie robuste à chacune des phases présentées. Il a été réalisé avec la participation conjointe d'équipes expertes, formées et habituées des SADP et notamment celui utilisé dans notre étude pilote, Pharmaclass®. L'une des forces de cette étude est l'analyse en temps réel par deux analystes des alertes sur une durée totale de 2 mois. En effet, l'objectif de notre étude pilote était de se rapprocher au maximum des conditions de réalisation et d'analyse du projet DETECT-IP afin de valider la qualité technique des règles préalablement écrites et donc de les

rendre reproductibles dans les autres centres participants. Cette mise en condition en vie réelle constitue une force de notre étude.

Le nombre de règles valides techniquement et dites « spécifiques » c'est-à-dire correspondant à la situation à risque présentée dans la règle, représente aussi un point fort quant à la validation de la qualité technique de ces règles. Cela renforce le travail de rédaction effectuée et leur utilisation pour le projet DETECT-IP.

Plusieurs limites peuvent être soulignées. D'abord, notre travail s'axe exclusivement sur le CHU de Lille. Cependant, les règles sont actuellement en phase de test dans les différents centres participants et les résultats vont prochainement être délivrés. Une analyse similaire pourra être effectuée sur ces résultats pour observer leurs concordances. Ensuite, bien que spécifique à l'analyse de situation iatrogène à risque et adopté par les pharmaciens cliniciens, le SADP Pharmaclass® n'est pas formaté spécifiquement pour la méthode de notre étude. En effet, nous avons utilisé ses fonctionnalités en dehors de leur utilité de base notamment concernant la cotation de nos règles. Cela a pu induire quelques erreurs dans l'analyse mais aussi parfois des situations sans possibilité de cotation claire, notamment dans les motifs de KO technique, ce qui peut expliquer en partie le nombre de motifs non renseignés retrouvé dans nos analyses.

### **4.3. Perspectives**

Ce travail préliminaire permettra d'améliorer la qualité du projet DETECT-IP et de démontrer l'efficacité ou non des SADP dans la prévention des évènements indésirables médicamenteux à type d'IRA ou d'hyperkaliémie chez les sujets âgés.

Cette étude, et plus largement le projet DETECT-IP, nous permettent aussi de les intégrer de manière globale dans la notion d'intelligence artificielle (IA) dans le monde de la santé. L'intelligence artificielle est un domaine de recherche en pleine expansion et semble promettre

un grand avenir. Ses applications, qui concernent toutes les activités humaines, permettent notamment d'améliorer la qualité des soins. Cependant, malgré l'aide réelle que semble apporter cette technologie notamment ici dans la détection automatisée de situations à risque et d'aide à la prescription et décision médicale, elle constitue un système dont l'humain, représenté par les pharmaciens et prescripteurs, doit pouvoir comprendre le pourquoi et le comment des décisions affichées, et de les contourner si besoin.

## **5. Conclusion**

Cette étude pilote a permis de démontrer la qualité technique des règles issues du projet DETECT-IP mais aussi le travail de rédaction des conduites à tenir relatives à ces règles. Une méthode d'analyse standardisée et robuste de 163 alertes a mis en évidence un total de 73% de règles valides techniquement et 23% de KO technique. L'analyse en temps réel de ces alertes nous a permis de comprendre les raisons de leur mauvais fonctionnement, et donc de modifier en conséquence les différentes erreurs techniques issues de la phase de rédaction des règles. La phase de rédaction des conduites à tenir a nécessité un travail de recherche de justifications volumineux avec des difficultés d'obtenir des justifications pour chaque thérapeutique présentée dans les 31 règles du projet DETECT-IP.

Un travail identique d'analyse des règles par l'intégration dans les SADP des autres centres est en cours. Ces analyses permettront de confirmer ou non nos résultats et leurs concordances, pour ensuite débiter la phase d'intervention du projet selon un essai randomisé en stepped-wedge.

## 6. Bibliographie

1. De 2,8 millions de seniors en 1870 en France à 21,9 millions en 2070 ? – France, portrait social | Insee [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3645986?sommaire=3646226#>
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 7 juill 2012;380(9836):37-43.
3. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *Am J Public Health*. 1 avr 2010;100 Suppl 1(Suppl 1):S105-112.
4. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. sept 2010;58(9):1791-6.
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*. janv 2013;42(1):62-9.
6. note\_methodologique\_polypathologie\_de\_la\_personne\_agee.pdf [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polypathologie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf)
7. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. déc 2012;62(605):e821-826.
8. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging*. 2009;26(12):1039-48.
9. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs*. sept 2005;31(9):4-11.
10. Stevens JA, Corso PS, Finkelstein EA, Miller TR. The costs of fatal and non-fatal falls among older adults. *Inj Prev J Int Soc Child Adolesc Inj Prev*. oct 2006;12(5):290-5.
11. Evans D, Pester J, Vera L, Jeanmonod D, Jeanmonod R. Elderly fall patients triaged to the trauma bay: age, injury patterns, and mortality risk. *Am J Emerg Med*. nov 2015;33(11):1635-8.
12. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. Adverse drug events occurring following hospital discharge. *J Gen Intern Med*. avr 2005;20(4):317-23.
13. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing*. nov 2012;41(6):771-6.
14. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2016;8:413-26.
15. 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.
16. 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.
17. 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.



18. 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.
19. 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.
20. Mattison MLP, Afonso KA, Ngo LH, Mukamal KJ. 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):1331-6.
21. Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck®). *Drugs Aging.* oct 2013;30(10):821-8.
22. 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.
23. 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.
24. Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med.* août 2013;29(3):565-78.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(2):e47-51.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.* 7 avr 2017;7(4):e012674.
33. Stucker F, Ponte B, De la Fuente V, Alves C, Rutschmann O, Carballo S, et al. Risk factors for community-acquired acute kidney injury in patients with and without chronic kidney injury and impact of its initial management on prognosis: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 29 déc 2017;18(1):380.
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.* août 2015;88(2):396-403.

35. 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. *Healthc Basel Switz.* 11 mars 2023;11(6):827.
36. 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.
37. 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.
38. Skalafouris C, Blanc AL, Groscurin 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.
39. Calvo Barbado DM, Saiz Fernández LC, Leache Alegría L, Celaya Lecea MC, Gutiérrez-Valencia M. Acute Kidney Injury associated with « Triple whammy » combination: a protocol for a systematic review. *F1000Research.* 2022;11:496.
40. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: « The Triple Whammy ». *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2015;35(2):197-206.
41. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the « triple whammy ». *Br J Clin Pharmacol.* févr 2005;59(2):239-43.
42. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, Hakendorf P, Woodman RJ. The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients. *Adv Ther.* nov 2017;34(11):2534-41.

## 7. Annexes

**Annexe 1 et 2 :** Cotations établies par la Société Française de Pharmacologie Clinique relatives aux interventions pharmaceutiques.

**Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse**

- ☞ **L'identification des problèmes** liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.
- ☛ **Un seul choix :** Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.
- ? **Se poser la question :** Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à OU il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non conformité aux référentiels ou Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :</b> Il existe un équivalent au livret thérapeutique.</li> <li>- <b>Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :</b> Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels.</li> <li>- <b>Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :</b> Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.</li> </ul>
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</b></li> <li>- <b>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</b></li> <li>- <b>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</b></li> <li>- <b>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</b></li> </ul>
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Posologie infra-thérapeutique :</b> le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps).</li> <li>- <b>La durée de traitement est anormalement raccourcie</b> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)</li> </ul>
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Posologie supra-thérapeutique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient.</li> <li>. Il existe une accumulation du médicament.</li> </ul> </li> <li>- <b>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance</b> ( Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).</li> </ul>
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</b></li> <li>- <b>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</b> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours).</li> <li>- <b>Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique</b> (Ex : Josir® et Xatral®).</li> </ul>
1.6	Interaction	<p><b>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament</b> et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>D'après le GTIAM de l'AFSSAPS :</b> Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée.</li> <li>- <b>Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.</b> (préciser les références bibliographiques).</li> </ul>
1.7	Effet indésirable	<b>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.</b> Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.8	Voie et/ou administration inappropriée	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</b></li> <li>- <b>La méthode d'administration n'est pas adéquate</b> (reconstitution, dilution, manipulation, durée).</li> <li>- <b>Mauvais choix de galénique.</b></li> <li>- <b>Libellé incomplet</b> (absence de dosage...)</li> <li>- <b>Plan de prise non optimal</b> (répartition horaire et moment).</li> </ul>
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables :</b> risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion.</li> <li>- <b>Problème d'observance.</b></li> </ul>
1.10	Monitoring à suivre	<b>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant</b> pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)

Elaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

**Tableau 2 : description des interventions pharmaceutiques**

un seul choix possible sur la fiche

	<b>INTERVENTION</b>	<b>DESCRIPTIF</b>
2.1	<b>Ajout (prescription nouvelle)</b>	<i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.</i>
2.2	<b>Arrêt</b>	<i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution.</i>
2.3	<b>Substitution /échange</b>	<p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local).</li> <li>- L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé.</li> <li>- L'alternative est mieux adaptée au patient.</li> </ul>
2.4	<b>Choix de la voie d'administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Relais voie injectable /voie orale :</i></li> <li>. Alternative thérapeutique <i>d'un produit différent</i> à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale.</li> <li>. Alternative voie injectable vers voie orale <i>du même produit</i> avec efficacité conservée.</li> <li>- <i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i></li> </ul>
2.5	<b>Suivi thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Suivi</i> INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique...</li> <li>- <i>Demande / arrêt du dosage d'un médicament.</i></li> <li>- <i>Demande / arrêt prélèvement biologique.</i></li> </ul>
2.6	<b>Optimisation des modalités d'administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Plan de prise :</i></li> <li>. Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie.</li> <li>. Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...).</li> <li>- <i>Précisions des modalités d'administration ou du libellé</i> (dosage...)</li> <li>(Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).</li> </ul>
2.7	<b>Adaptation posologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</li> <li>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i></li> <li>- <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i></li> </ul>



**AUTEUR : PREZ Loïc**

**Date de soutenance : 5 octobre 2023**

**Titre de la thèse : Analyse de la qualité technique des règles issues de l'étude DETECT-IP et rédaction des conduites à tenir : une étude pilote.**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Gériatrie**

**DES + FST/option : DES de Gériatrie**

**Mots-clés : iatrogénie, intervention pharmaceutique, système d'aide à la décision, sujets âgés, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë, effet indésirable médicamenteux.**

**Résumé :**

**Contexte :** La lutte contre la iatrogénie et la polymédication chez le sujet âgé est un enjeu de santé publique. Plusieurs leviers existent notamment les systèmes d'aide à la décision (SAD), qui permettent théoriquement de détecter de manière automatique les situations à risque iatrogène, et d'en alerter en temps réel les professionnels de santé. Le projet DETECT-IP est une étude prospective multicentrique dont l'objectif principal est de montrer que l'intégration de règles spécifiques dans le SADP, liées à des conduites à tenir (CAT) standardisées, permet de diminuer le nombre d'effets indésirables médicamenteux (EIM) à type d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hyperkaliémie chez des patients âgés hospitalisés. Notre travail constitue une étude pilote intégrée à la première phase du projet DETECT-IP, avec deux objectifs principaux : analyser la qualité technique des règles du projet et rédiger les CAT en regard de chacune des règles.

**Méthodes :** Notre travail se divise en 2 phases. La première constitue la phase d'évaluation de la qualité technique des règles. Chaque alerte relative à une règle était relue, analysée et cotée de manière standardisée selon une méthode préalablement établie. La deuxième phase se rapporte au travail de rédaction, justification et documentation de chaque CAT.

**Résultats :** 163 alertes ont été analysées sur la période étudiée. 73% d'entre elles ont été cotées « OK technique » dont 62% règles de surveillance et 38% règles de prévention, et 27% ont été cotées « KO technique » dont 77% règles de prévention et 23% règles de surveillance. Parmi les 119 OK technique, 92% ont été cotées comme spécifiques, et 53% d'entre elles aurait mené à une intervention pharmaceutique pertinente. Parmi les 44 KO technique, 42% des motifs étaient liés au fonctionnement du SADP, et 36% à l'écriture de la règle. Concernant la rédaction des CAT, nous avons décrit deux exemples sous leur forme définitive qui sera disponible auprès du pharmacien clinicien.

**Conclusion :** Cette étude pilote a permis de démontrer la qualité technique des règles issues du projet DETECT-IP mais aussi le travail de rédaction des conduites à tenir relatives à ces règles. L'analyse en temps réel de ces alertes nous a permis de modifier les différentes erreurs techniques issues de la phase de rédaction des règles. La phase de rédaction des conduites à tenir a nécessité un travail de recherche de justification volumineux avec des difficultés de justifications pour chaque règle.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Éric BOULANGER**

**Asseseurs :**

- **Madame la Docteur Bénédicte SIMOVIC**
- **Madame la Docteur Mathilde DAMBRINE**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART**