

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 septembre 2022  
Par Mme VERGRIETE Pauline**

---

**ANALYSE PHARMACEUTIQUE : OPTIMISATION D'UN SYSTEME D'AIDE A LA  
DECISION MEDICALE INNOVANT**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas Simon**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier  
Universitaire de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

**Madame le Docteur Laurie Ferret**

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Etienne Cousein**

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Monsieur le Docteur Frédéric Marçon**

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre  
Hospitalier Universitaire d'Amiens



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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



A Monsieur le Professeur Nicolas Simon, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Frédéric Marçon, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Laurie Ferret, je te remercie sincèrement de m'avoir intégrée à ce projet et de m'avoir encadrée pour cette thèse. Tes conseils, ton partage de connaissances, ta rigueur et ton expérience m'ont été d'une aide précieuse dans ce travail.

A Monsieur le Docteur Etienne Cousein, je vous remercie de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury, en tant qu'initiateur du projet PharmIA® qui fait l'objet de ce travail. Soyez assuré de mon respect et de mes sincères salutations.

A l'équipe du Centre Hospitalier de Valenciennes, notamment aux secteurs médicaments et UCPS, pour votre accueil chaleureux et la qualité de votre encadrement durant 1 an de stages, durant lesquels j'ai pu commencer ce travail. Ce sera un plaisir de travailler à nouveau avec vous très bientôt.

A l'équipe de Data Scientists de Quinten avec qui j'ai eu le plaisir de travailler sur les règles de PharmIA®, merci, en particulier à Jean pour ta disponibilité à chacune de mes questions existentielles, et Oussama.

A Sandrine, pour tes précieux conseils et pour m'avoir mise sur la voie pour trouver le sujet de ma thèse.

A toutes les autres équipes de PUI aux seins desquelles j'ai effectué mes stages d'internat : le CHU de Lille, les CH de Douai, Dunkerque, Tourcoing, l'Hôpital Privé des Bonnettes et le Centre Oscar Lambret. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A mes amis avec qui j'ai partagé ces quelques années sur les bancs de la fac, mais aussi fous rires, soirées, concerts, activités « première fois » et bien plus encore : Léa<sup>2</sup>, Guillaume, Jeanne, Stéphane, Marion<sup>2</sup>, Etienne, Thomas, Ophélie, Natalina, Kevin, Pierre-Luc, Ambroise, Clémence, Grégoire, Sana, Fanny, et tous ceux qui se reconnaîtront. Merci d'être vous.

Aux super cointernes que j'ai pu côtoyer pendant mes stages : Flore, Ali, Antoine, Elise, Valentine, Cylia, Quentin, Marie, Mélanie... Merci pour tous ces bons souvenirs d'internat.

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille, vos encouragements et votre amour pendant toutes ces années d'étude, je ne serais pas là aujourd'hui sans vous.

A Louise, la meilleure des petites sœurs (on ne le dit pas assez), même si ces dernières années nous ont séparées par la distance : tu tournes la page des études en même temps que moi, j'ai maintenant hâte de partager tes futures aventures lilloises.

To my TPPL fam : thanks for always being there in the background during this time of my life, finally meeting all of you in the meatspace created so many incredible memories. We'll meet again sooner or later.

A Charles : merci d'avoir été présent dans cette dernière ligne droite, ton aide en traitement de données mais surtout ton soutien et ton amour ont fait toute la différence. J'ai hâte de voir quelles aventures l'avenir nous réserve.

Remerciements.....	13
Table des matières .....	15
Liste des abréviations .....	17
Définitions .....	18
Liste des figures, tableaux et annexes.....	19
Introduction .....	21
Problématique des SADM : .....	21
L'intelligence artificielle en santé .....	24
Aide à la décision au CH de Valenciennes : .....	25
Organisation .....	25
SADM utilisés au CHV.....	25
Matériel et méthodes .....	29
Développement et optimisation des règles de détection des situations à risque .....	29
Optimisation d'une base existante : règles Thériaque .....	29
Retours d'expérience en revue des interventions pharmaceutiques .....	29
Base scientifique .....	30
Paramétrage de la priorisation des patients en dehors des alertes .....	30
Evaluation d'un jeu de règles.....	31
Données utilisées .....	31
Objectifs de l'étude et critères de jugement.....	31
Résultats .....	34
Remaniement des règles Thériaque.....	34
Overalerting.....	34
Manque d'ergonomie.....	37
Redondances .....	38
Règles expertes.....	40
Règles basées sur des retours d'expérience.....	40
Règles basées sur la littérature scientifique .....	44
Paramétrage de la détection de lignes de médicaments à risque à prioriser.....	45
Analyse rétrospective du jeu de règles .....	46
Paramètres descriptifs.....	46
Performances des règles.....	48
Analyse par règle experte.....	49
Evaluation du paramétrage métier de la priorisation .....	51
Discussion.....	52
Analyse des données rétrospectives .....	52

Règles Thériaque .....	52
Règles expertes .....	53
Paramétrage métier de la priorisation.....	55
Limites .....	57
Difficultés de codage des règles.....	58
Enjeu de la conduite à tenir .....	60
Comité de supervision des règles.....	61
Place des SADM dans l'analyse pharmaceutique et rôle du pharmacien .....	61
Partage à l'échelle nationale.....	63
Perspectives .....	65
Etapas à venir .....	65
Perspectives de l'IA.....	65
Conclusion .....	67
Bibliographie .....	68
Annexes .....	74

AOD	Anticoagulant Oral Direct
ASDEC	Association Déconseillée
APEC	A Prendre En Compte
AVK	Anti-Vitamine K
BCB	Base Claude Bernard
CDSS	Clinical Decision Support System
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHV	Centre Hospitalier de Valenciennes
CI	Contre-Indication
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DJIN	Dispensation Journalière Individuelle Nominative
EIGS	Evènement Indésirable Grave associé aux Soins
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
IA	Intelligence Artificielle
IM	Intramusculaire
IP	Intervention Pharmaceutique
IRA	Insuffisance Rénale Aigüe
IV	Intraveineux
MVP	Minimum Viable Product
NFS	Numération de la Formule Sanguine
SADM	Système d'Aide à la Décision Médicale

Evènement Indésirable Grave associé aux Soins	« Evènement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale. » (art. R. 1413-67 du décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016)
Système d'aide à la décision médicale	« Applications informatiques dont le but est de fournir aux cliniciens en temps et lieux utiles les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation, correctement filtrées et présentées afin d'améliorer la qualité des soins et la santé des patients. »(1)
Règle	Codage en langage informatique des conditions selon lesquelles un résultat sera rendu, pour assister l'utilisateur dans son activité
Overalerting	Quantité excessive d'alertes présentées à un utilisateur de SADM menant à une diminution de leur prise en compte par celui-ci
Intelligence artificielle	Procédé visant à reproduire par des systèmes artificiels des capacités cognitives de l'être humain, notamment dans le but de résoudre des problèmes complexes, reposant sur différentes approches telles que des algorithmes ou de l'auto-apprentissage
Machine-learning (apprentissage automatique)	Forme d'IA qui propose des prédictions en apprenant à partir de données préexistantes, et est capable de s'auto-améliorer au fur et à mesure de cet apprentissage.
Minimum Viable Product	Version d'un produit rassemblant seulement les fonctionnalités élémentaires lors de son lancement sur le marché afin d'apprendre un maximum sur les besoins des clients potentiels.

## Figures

Figure 1 : Organisation de l'analyse pharmaceutique au CHV.....	25
---	----

## Tableaux

Tableau 1 : règles Thériaque responsables d'overalerting en raison d'une criticité variant en fonction du contexte.....	35
Tableau 2 : règles Thériaque responsables d'overalerting en raison d'une criticité erronée dans le codage.....	37
Tableau 3 : résultats des remaniements des règles responsables d'alertes de criticité erronée liée à une mauvaise prise en compte des éléments contextuels déterminants.....	37
Tableau 4 : exemple de règle Thériaque remaniée en raison d'un manque d'ergonomie.....	38
Tableau 5 : exemple de couple de règles fusionnées.....	39
Tableau 6 : règles concernant la prise en charge de la douleur chez le patient sous TSO.....	40
Tableau 7 : règles concernant les médicaments administrés par voie IM chez le patient sous anticoagulant.....	41
Tableau 8 : règles concernant la posologie et le suivi des HBPM.....	42
Tableau 9 : règles concernant des adaptations posologiques à la fonction rénale.....	43
Tableau 10 : règles concernant des prescription de nutrition entérale ou parentérale.....	43
Tableau 11 : autres types de règles issues des revues des IP.....	43
Tableau 12 : statistiques descriptives globales des prescriptions extraites.....	46
Tableau 13 : répartition des alertes par niveau de criticité.....	46
Tableau 14 : statistiques descriptives des prescriptions extraites par classe ATC.....	47
Tableau 15 : VPP des alertes.....	48
Tableau 16 : sensibilité des alertes.....	49
Tableau 17 : nombre d'alertes et taux d'IP par règle experte.....	50
Tableau 18 : statistiques descriptives des prescriptions extraites liés au paramétrage métier de la priorisation.....	51

## Annexes

Annexe 1 : règles Thériaque remaniées en raison d'un manque d'ergonomie

Annexe 2 : règles Thériaque remaniées en raison d'une redondance

Annexe 3 : liste des médicaments conditionnant la priorisation des prescriptions dans PharmIA®



La lutte contre l'iatrogénie est un enjeu de santé publique majeur. En France, en 2009 l'étude ENEIS a estimé que 47% des événements indésirables graves liés aux soins (EIG) étaient évitables, dont la moitié liée à des produits de santé et 38% à des médicaments (2).

En 1999, le rapport de l'Institute of Medicine américain "To Err Is Human : Building a Safer Health System" a estimé à 98000 par an le nombre de décès à l'hôpital dus à des erreurs médicales aux Etats-Unis(3). Il analyse la manière dont surviennent ces événements indésirables liés à l'erreur humaine et propose des clés pour les prévenir : l'une d'elles consiste à promouvoir la qualité des soins par le recours à des systèmes d'information cliniques intégrant un dossier patient et des fonctionnalités de prescription informatisée associée à des systèmes d'aide à la décision. Dans ce contexte l'informatisation de la prescription, et plus généralement du circuit des produits de santé jusqu'à leur administration, s'est beaucoup développée outre Atlantique, mais aussi en Europe. En France, elle est encouragée par les tutelles. Cette informatisation du circuit des produits de santé en milieu hospitalier jusqu'à leur administration fait partie des exigences du Contrat de Bon Usage (CBU), remplacé en 2018 aujourd'hui par le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiences des Soins (CAQES) qui intègre lui aussi des indicateurs relatifs à l'informatisation de la prescription. Celle-ci fait également partie des indicateurs évalués lors de la certification des établissements de santé.

Cette approche a montré sa contribution à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse(3,4). La littérature montre dans la majorité des cas une diminution de la fréquence d'erreurs médicamenteuses et d'événements indésirables médicamenteux avec l'utilisation de la prescription informatisée par opposition à la prescription manuelle : une méta-analyse identifie une réduction de moitié de ces deux paramètres (risques relatifs de 0.46 et 0.47 respectivement) liée à la prescription informatisée(5), une autre étude a montré une réduction de 48% des erreurs médicamenteuses(6).

### Problématique des SADM :

Les systèmes d'aide à la décision médicale (SADM) ou CDSS (Clinical Decision Support System), couplés aux systèmes de prescription informatisée, sont destinés à assister les professionnels de santé dans leur pratique : il s'agit d'"applications informatiques dont le but est de fournir aux cliniciens en temps et lieux utiles les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation, correctement filtrées et présentées afin d'améliorer la qualité des soins et la santé des patients"(1).

L'essor de l'informatisation du circuit du médicament a rendu particulièrement fort l'enjeu de la performance des SADM couplés aux systèmes de prescription informatisée (7).

La communauté européenne et ses Etats membres ont cofinancé de nombreux travaux de recherche et développement sur les SADM depuis les années 90, menés par des consortiums rassemblant des partenaires universitaires, hospitaliers, industriels et groupes d'utilisateurs(7,8).

Les SADM ont fait la preuve de leur intérêt dans différents domaines tels que le diagnostic (notamment en assistant à la reconnaissance visuelle en imagerie(9)), le suivi de pathologies chroniques, la prévention et le dépistage, l'amélioration de l'adhésion thérapeutique(6), mais aussi la prescription médicamenteuse(7,10). Une revue de littérature de Sutton et al.(11) met en évidence une amélioration par les SADM de la sécurité dans la prise en charge du patient(12), un meilleur respect des recommandations existantes par les cliniciens(13), une optimisation des coûts (réduction de durées de séjours, suggestions de prescriptions moins onéreuses, diminution de la charge de travail pour l'utilisateur...)(12,14,15)... Ces avantages des SADM sont particulièrement intéressants dans des domaines plus spécifiques tels que le respect des recommandations en antibiothérapie(16).

Les SADM destinés à assister la prescription médicale et l'analyse pharmaceutique fonctionnent principalement sur la base de règles permettant de déclencher des alertes. Une règle informatique correspond au codage en langage informatique des conditions selon lesquelles un résultat sera rendu, pour assister l'utilisateur dans son activité. La plupart du temps dans les SADM liés à la prescription médicamenteuse, ce résultat prend la forme d'une alerte. Par exemple, une règle pourrait intégrer les conditions « détection d'une prescription de metformine » et « détection d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min » : en présence de cette situation chez un patient, un message alertant sur la contre-indication apparaîtrait.

Les SADM peuvent présenter certaines limites. Un manque d'ergonomie peut nuire à l'efficacité du système, par exemple lorsque les alertes sont proposées par un logiciel distinct du support de travail habituel, nécessitant de naviguer de l'un à l'autre et occasionnant une perte de temps(17–19). Par ailleurs, la principale limite à l'utilisation effective d'un SADM est l'"overalerting" : si l'utilisateur est submergé d'alertes de pertinence variable, elles parasitent son travail et diminuent sa vigilance vis-à-vis de leur contenu, les alertes pertinentes risquent de ne pas être vues(11,17). Les logiciels du marché, lorsqu'ils alertent sur des problématiques médicamenteuses, doivent être obligatoirement connectés à une base médicamenteuse(17). Mais la détection d'interactions médicamenteuses ne suffit pas à bien cibler les patients à risque. En effet, de nombreux autres paramètres entrent en jeu dans l'appréciation du risque iatrogène et des erreurs médicamenteuses, tels que la posologie, le contexte physiopathologique du patient, la conformité aux dernières recommandations, la confrontation avec les paramètres biologiques...(7)

Ainsi le rapport de la HAS sur les systèmes d'aide à la décision de 2010 classait les fonctionnalités des SADM en deux catégories : les fonctions de base et les fonctions avancées, ces dernières nécessitant la plupart du temps l'accès à des données contextuelles issues du dossier patient informatisé notamment, ou d'autres sources de données (7).

« Les fonctions de base concernent :

- La vérification des interactions médicament / allergies,
- L'aide au choix de médicaments figurant dans le livret thérapeutique d'un établissement et à la sélection des médicaments les moins coûteux,
- La détection des prescriptions de plusieurs médicaments ayant les mêmes effets thérapeutiques,
- La vérification des interactions médicamenteuse avec des niveaux gradués d'alertes.

Les fonctions avancées concernent :

- Des fonctions complémentaires d'adaptation des doses par exemple en présence d'insuffisance rénale, de populations fragiles (enfants ou sujets âgés) ou encore en fonction de la sensibilité de germes bactériens,
- La proposition d'alternatives en cas d'interactions médicamenteuses,
- La vérification des interactions et contre-indications entre médicaments et maladies,
- La vérification des contre-indications entre médicaments et grossesse,
- La prescription d'examens associés pour la détection d'évènements indésirables liés aux médicaments prescrits ou pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. »

De nombreux travaux ont été menés au cours des deux dernières décennies pour essayer d'améliorer la prise en compte des éléments contextuels qui déterminent la pertinence d'une alerte (7,18,20) ce qui permettrait d'améliorer les fonctions avancées des SADM. Mais l'intégration de règles faisant appel à diverses sources de données contextuelles dans les logiciels du marché est relativement récente.

Une nouvelle approche pour éviter l'overalerting du médecin consiste à alerter plutôt le pharmacien analysant la prescription(21). Ce dernier, par son expertise, filtre et oriente au médecin uniquement les plus pertinentes. C'est le cas des logiciels PharmaClass® depuis 2015, VIDAL Sentinel® depuis 2019 ou encore PharmIA®. Pour éviter de simplement transférer le risque d'overalerting du médecin vers le pharmacien, l'enjeu de pertinence et ciblage des alertes demeure essentiel.

L'une des solutions envisagées pour pallier le manque de spécificité des règles des SADM vis-à-vis des situations à risque est une approche mettant à profit l'expertise de l'utilisateur.

Certains outils permettent au pharmacien d'intégrer lui-même des règles informatiques dans le SADM (PharmaClass®, PharmIA®). En effet, faire participer le pharmacien à la conception de SADM dédiés à la prescription médicamenteuse a montré son intérêt (22). Cette possibilité donne une marge de manœuvre à l'utilisateur pour l'optimisation des alertes en lien avec le contexte du patient, mais fait reposer sur l'utilisateur l'enjeu de l'optimisation, du contrôle, de la mise à jour et de la veille scientifique sur la base de règles.

La fiabilité des règles et leur évolution en fonction des recommandations et connaissances scientifiques est un enjeu important.

### L'intelligence artificielle en santé

L'intelligence artificielle (IA) est un procédé visant à reproduire par des systèmes artificiels des capacités cognitives de l'être humain, notamment dans le but de résoudre des problèmes complexes.(23)

L'IA faible a pour but d'exécuter un objectif simple, par exemple une tâche fastidieuse pour l'être humain.

Les règles informatiques comme celles utilisées dans la plupart des SADM sont une forme d'IA faible : il s'agit de déclencher l'alerte appropriée lorsque la/les condition(s) souhaitée(s) est/sont rencontrée(s).

L'IA forte a pour objectif de résoudre des problématiques plus complexes, via des systèmes de plus en plus autonomes.

Le machine learning ou apprentissage automatique est une forme d'IA qui propose des prédictions en apprenant à partir de données préexistantes, et est capable de s'auto-améliorer au fur et à mesure de cet apprentissage.

Le deep learning ou apprentissage profond est un sous-domaine du machine learning, il s'agit d'une forme d'auto-apprentissage complexe fonctionnant comme un réseau neuronal profond(23).

L'intelligence artificielle se développe dans de nombreux domaines. Dans celui de l'aide à la décision médicale, elle est une piste intéressante. Dans le cas de l'analyse pharmaceutique, elle peut notamment contribuer à améliorer la priorisation des patients via des approches différentes des règles, par exemple en se basant sur de l'auto-apprentissage acquis au fur et à mesure de l'analyse pharmaceutique des prescriptions(24,25).

## Organisation

Le Centre Hospitalier de Valenciennes se compose de 70 services de soin et comporte 1850 lits. La majorité des prescriptions médicamenteuses y sont quotidiennement analysées par des pharmaciens. Actuellement ces prescriptions médicamenteuses et cette analyse pharmaceutique sont réalisées au sein du Dossier Patient Informatisé de Cerner Millenium® : la prescription est aujourd'hui informatisée pour 84% des lits. Les principaux services de MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) de l'établissement, représentant 51% des lits (mais ce chiffre est en augmentation avec l'extension à de nouveaux services), bénéficient de la dispensation journalière informatisée nominative : les traitements médicamenteux de chaque patient sont produits chaque jour à l'aide d'un automate conformément à la prescription informatique en cours. Cette dispensation est conditionnée par la validation de chaque ligne de traitement par un pharmacien. Ce circuit impose une organisation de l'analyse pharmaceutique autour d'horaires définis pour chaque service, liés à la production lissée des traitements sur la journée. L'efficacité de cette analyse est donc un enjeu important : faciliter cette activité afin de gagner du temps permettrait d'améliorer cette efficacité.

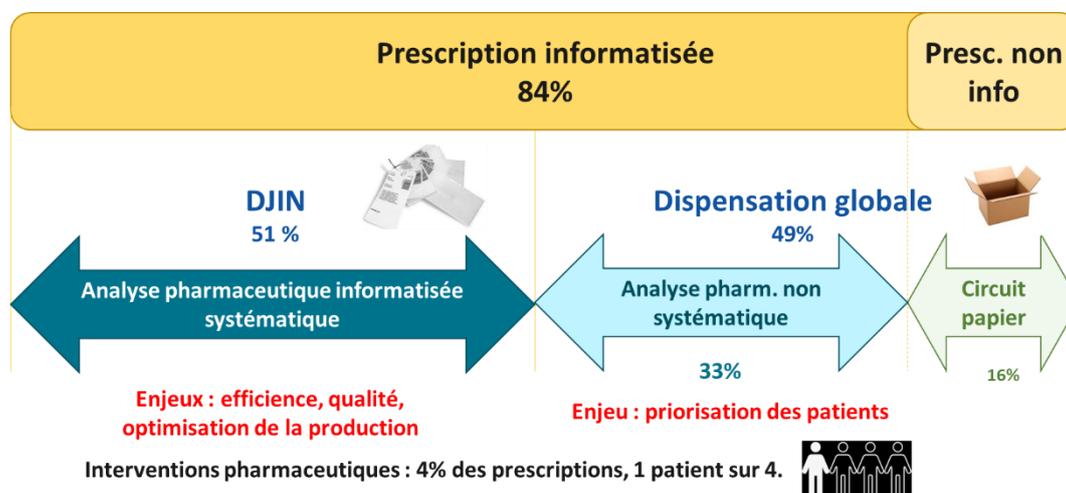


Figure 1 : Organisation de l'analyse pharmaceutique au CHV

## SADM utilisés au CHV

Le dossier patient informatisé utilisé au CHV est Cerner Millenium®. Des règles peuvent être développées au sein du logiciel. Ces règles permettent de faire apparaître des messages d'alerte sous forme de pop-up au moment de la prescription médicamenteuse et/ou au moment de

l'ouverture du dossier du patient. Ces messages sont, d'une part, destinés aux médecins prescripteurs, afin d'éviter en amont certaines prescriptions inappropriées sur le plan iatrogénique comme sur le plan de l'approvisionnement (propositions d'alternatives à des produits non référencés par exemple) sans nécessiter l'intervention du pharmacien. D'autres alertes sont destinées aux médecins et pharmaciens pour attirer leur attention sur des risques d'EI médicamenteux ou des problématiques liées au circuit de dispensation détectés dans les prescriptions. Millenium® n'est pas conçu pour que le codage de règles soit réalisable par les utilisateurs classiques. Les règles codées en interne au CHV sont créées et maintenues par une équipe dédiée. Il existe actuellement 168 règles au CHV dans Cerner Millenium®, dont 149 proposant des équivalences au livret thérapeutique.

Des travaux ont été menés dans l'établissement pour tenter d'identifier des problématiques pour lesquelles il serait pertinent d'alerter les utilisateurs via cet outil, ainsi qu'évaluer l'impact des alertes en question(26,27). Une de ces alertes détectant une bradycardie chez des patients sous bêtabloquants a montré son intérêt avec une augmentation du nombre d'IP suivies (passant de 1 à 19 sur les périodes de 6 mois étudiées avant et après implantation de l'alerte), une diminution des administrations de bêtabloquants associées à une bradycardie(26), et un taux de faux positifs de 1 à 2% selon la catégorie de bêtabloquant. Les sujets des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiantes et des hyponatrémies sous carbamazépine et oxcarbazépine dans l'établissement ont également été étudiées, menant à l'ajout d'alertes sur ces situations à Cerner Millenium®(27).

En 2017, le service de pharmacie du CHV a commencé à travailler avec le logiciel PharmaClass®, dans le cadre d'un projet de réduction de l'iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital, financé par le Fonds d'Intervention Régional de l'ARS. PharmaClass® est un SADM dont l'objectif est de cibler les situations à risque d'EIM afin d'optimiser l'analyse pharmaceutique en adressant des alertes spécifiquement au pharmacien et en lui permettant de coder lui-même des règles sans avoir de connaissances informatiques au préalable. Un travail de création et d'optimisation d'un jeu de règles a été mené pendant la période de test de PharmaClass® au CHV, en collaboration avec les CHU de Lille et Amiens. Le logiciel présente la liste des alertes levées parmi l'ensemble des prescriptions à valider, classées par niveau de criticité. Le pharmacien étant le seul destinataire de ces alertes, il sert alors de filtre pour que le médecin ne soit averti que si l'information est pertinente, via une intervention pharmaceutique. Cependant il s'agit d'un logiciel distinct du support d'analyse pharmaceutique, il doit être utilisé en parallèle de celui-ci. L'absence de possibilité de réaliser la validation pharmaceutique au sein même du SADM est un frein à l'utilisation de cette solution, l'accès aux informations sur un même écran ayant un meilleur impact chez l'utilisateur(18).

En 2019-2020, le CHV commence alors à contribuer au développement de PharmIA®, un support d'analyse pharmaceutique visant à la fois à répondre à des enjeux de performance et de qualité de l'analyse pharmaceutique. Pour cela PharmIA® propose des fonctionnalités de priorisation de cette analyse, notamment sur la base de la détection de situations à risque, et des fonctionnalités de suivi des problématiques identifiées. Dans un objectif d'amélioration de l'efficacité de l'analyse pharmaceutique, PharmIA® présente une ergonomie optimisée, adaptée à l'organisation des différents postes d'analyse pharmaceutique, et mettant en évidence des paramètres clinico-biologiques utiles à l'analyse de chaque dossier.

Pour détecter les situations à risque, PharmIA® utilise plusieurs flux de données :

- Les prescriptions médicamenteuses,
- Les paramètres démographiques du patient,
- Les données biologiques.

PharmIA® intègre des bases de règles existantes, telles que la base Thériaque (interactions médicamenteuses, posologies...), et des règles paramétrables par les utilisateurs. Elles permettent de générer des alertes classées par criticité, représentée par un code couleur dans l'interface utilisateur :

- Critique en rouge,
- Modérée en orange,
- Mineure en bleu,
- Déclassée en gris (c'est-à-dire n'apparaissant pas par défaut).

Dans le cas des règles de la base Thériaque, ces niveaux de criticité correspondent respectivement aux contre-indications, associations déconseillée, précautions d'emploi, et à prendre en compte. Les alertes générées par une même prescription apparaissent dans l'ordre de la criticité la plus importante à la plus faible.

Une autre fonctionnalité du logiciel, distincte des alertes, est un système de priorisation des prescriptions à analyser. Les utilisateurs peuvent paramétrer les critères de leur choix afin de cibler les patients nécessitant une analyse pharmaceutique prioritaire selon eux. Sur le tableau de bord listant les patients dont la prescription médicamenteuse est à analyser, cette priorisation se présente sous la forme d'un compteur indiquant le nombre de critères de risque identifiés pour chacun des patients. Cette fonction présente un intérêt pour déterminer l'ordre dans lequel chaque prescription sera analysée afin d'optimiser le temps disponible, ou aider à faire un tri des patients dans les cas où la totalité des prescriptions ne peut être analysée par le pharmacien.

PharmIA® a également pour objectif futur d'apprendre par intelligence artificielle sur le comportement des pharmaciens dans le logiciel (données contextuelles consultées, décisions lors de l'analyse des prescriptions, comportement vis-à-vis des alertes), afin d'optimiser le service rendu du logiciel.

A partir de mars 2020, la version MVP (« Minimum Viable product » ou produit minimal viable) de PharmIA® a été testée au CHV sur des données rétrospectives. A ce stade, seules les règles de la base Thériaque à l'état brut y étaient paramétrées. Ce premier test a mis en évidence un important overalerting, comme décrit précédemment, causé par ces alertes : on retrouvait en moyenne 28,3 alertes par patient. Cela a montré la nécessité d'un remaniement de ces règles pour améliorer la pertinence de PharmIA® à terme.

Une intégration totale de PharmIA® dans l'activité d'analyse pharmaceutique au sein de l'établissement est prévue autour de novembre 2022, dans une optique de sécurisation accrue de la prescription informatisée.

Pour cela, nous avons mené une réflexion sur la meilleure approche d'optimisation de ce SADM via un processus valable sur le long terme. Parmi les différentes pistes possibles, nous nous sommes intéressés au paramétrage de règles à dire d'experts à partir de différentes sources, l'optimisation des règles d'une base médicamenteuses préexistante, ainsi qu'à d'autres outils de priorisation des prescriptions non basés sur des règles.

L'objectif principal de ce travail est donc de proposer un processus d'élaboration et d'optimisation d'un jeu de règles alimentant un SADM destiné à l'analyse pharmaceutique, en explorant ces différentes approches.

L'objectif secondaire est d'évaluer la fiabilité de cette première version du jeu de règles.

## Développement et optimisation des règles de détection des situations à risque

PharmIA® peut intégrer plusieurs bases de règles commerciales ou codées en local. Au moment de la réalisation de ce travail, PharmIA® intègre la base Thériaque, ainsi que la possibilité de coder des règles en interne. Le travail des règles a donc consisté d'une part à optimiser la base Thériaque et d'autre part à développer des règles expertes selon plusieurs approches différentes.

### Optimisation d'une base existante : règles Thériaque

Dans le cadre du partenariat avec le CHV pour le développement de PharmIA®, il était envisageable de remanier une partie des règles de la base Thériaque. Ainsi la première approche pour réduire l'overalerting a consisté à optimiser cette base. Dans un travail préalable sur un recueil de données de 4 mois, les règles responsables de 90% des alertes les plus fréquentes ont été répertoriées et analysées afin d'en évaluer la pertinence et les possibilités d'amélioration. Les règles responsables d'overalerting en lien avec une mauvaise prise en compte des éléments contextuels responsables des situations à risque ont été remaniées. Le travail présenté ici est la continuité de ce premier tri.

Une extraction des règles ayant fait l'objet d'alertes sur une période de 180 jours, du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 30 juin 2021, a été réalisée. Les règles responsables de 30% du nombre total d'alertes, ont été passées en revue afin d'identifier d'éventuelles possibilités d'optimisation. Les règles pouvant faire l'objet d'ajustements ont été classées selon le type de problématique qu'elles posaient, en deux catégories : problème de codage ou problème d'ergonomie. Elles ont ensuite fait l'objet de propositions de remaniement destinées à améliorer leurs performances.

Pour chaque type de problématique identifié, des solutions ont été envisagées, de manière à être applicables à l'ensemble du jeu de règles.

### Retours d'expérience en revue des interventions pharmaceutiques

La seconde piste d'optimisation de PharmIA® a consisté à explorer la possibilité de transformer en règles les problématiques rencontrées en pratique courante. Le service de pharmacie de l'établissement organise régulièrement des revues des interventions pharmaceutiques (IP) : il s'agit de réunions permettant aux pharmaciens de discuter de situations ayant mené à des interventions pharmaceutiques lors de l'analyse pharmaceutique. Lors de ces réunions, les thématiques abordées sont souvent relatives à des situations à risque dont les pharmaciens n'avaient pas tous la maîtrise, ainsi que des propositions de conduites à tenir tirées des recommandations et de la

littérature scientifique existantes, afin d'harmoniser les pratiques. Les problématiques sont étudiées à la lumière des recommandations les plus récentes et en regard de la littérature scientifique, dont des synthèses sont faites pour les thématiques abordées.

La possibilité d'enrichir la base de règles à partir de ces réunions a été explorée. Une analyse des comptes-rendus de revues des IP allant de mars 2019 à octobre 2021 a donc été réalisée. Les situations pouvant faire l'objet de règles ont été répertoriées puis classées selon la possibilité effective de détecter les paramètres nécessaires. Les règles qui pouvaient l'être ont été codées.

### Base scientifique

Les règles créées ont également été extraites de la littérature scientifique, des recommandations de sociétés savantes, et des RCP des médicaments concernés (contre-indications, mises en gardes et précautions d'emploi, posologies...). Une partie de ces règles provient de bases développées précédemment pour d'autres travaux tels que l'intégration de règles dans le logiciel PharmaClass® précédemment utilisé au CHV. Les autres ont été développées « de novo », à partir de propositions de pharmaciens impliqués dans le projet, émises à partir de leur activité (analyse pharmaceutique, participation à des congrès, retours d'expérience suite à erreurs médicamenteuses...), étayées par la bibliographie appropriée. Une problématique peut être à l'origine d'une règle notamment si elle est peu connue des pharmaciens, et si elle est peut être codée sous forme de règle à partir de paramètres détectables par PharmIA®.

### Paramétrage de la priorisation des patients en dehors des alertes

Un système de priorisation distinct des alertes indique à l'utilisateur de PharmIA®, via une icône sur la page présentant la liste des patients d'un service, les patients dont la prescription correspond aux critères de prescription à risque devant faire l'objet d'une analyse prioritaire. La liste de ces médicaments dont l'analyse doit être priorisée est paramétrée par les utilisateurs.

Plusieurs groupes de travail ont œuvré en parallèle pour réfléchir sur cette optimisation de la priorisation des patients, à la fois au niveau ergonomique et au niveau scientifique. Une partie de ce travail de thèse s'est fait avec le groupe de travail sur le thème de la priorisation de patients. Lors d'ateliers rassemblant des pharmaciens, des Data scientists et des ergonomes, une réflexion a été menée sur les médicaments devant intégrer la catégorie des médicaments à risque pour faire l'objet d'une analyse systématique par les pharmaciens. Des pharmaciens cliniciens intégrés aux équipes de soins des services ont participé à ces ateliers pour apporter leur expertise spécialisée et chacun a listé les codes ATC correspondant aux médicaments à fort enjeu en lien avec leur spécialité, afin de les intégrer dans la liste de priorisation.

## Evaluation d'un jeu de règles

Une fois le jeu de règles développé pour les alertes et la priorisation des patients, nous avons analysé ses performances par une étude rétrospective simulant les alertes sur les données de prescription du CH de Valenciennes.

### Données utilisées

Les données de prescription du CHV ont été utilisées sur la période de janvier à juin 2021. Les interventions pharmaceutiques réalisées sur cette même période ont été requêtées.

### Objectifs de l'étude et critères de jugement

#### Objectif principal

L'objectif principal était l'évaluation de la pertinence des alertes fournies par PharmIA® intégrant le corpus de règles actuel : il s'agit de calculer le taux de problèmes réels parmi les lignes identifiées comme problématiques par les règles (lignes levant une alerte). Le paramètre choisi pour déterminer la présence d'une problématique médicamenteuse est l'existence d'une IP sur la ligne de prescription (le gold standard est l'avis du pharmacien).

Le critère de jugement principal choisi est le taux de lignes pour lesquelles une IP a été réalisée au sein des lignes faisant l'objet d'au moins une alerte. Les IP correspondant à une proposition d'équivalence au livret sont exclues de cette analyse car on considère qu'elles ne représentent pas les problématiques médicamenteuses que l'on souhaite cibler.

Cet indicateur a été calculé pour les différentes criticités d'alertes et décliné selon le type d'alerte (source Thériaque, source règle experte).

Cet indicateur se rapproche d'une forme de valeur prédictive positive (VPP) globale (autrement appelée « précision ». Il permet d'approcher le degré d'overalerting, lequel est inversement proportionnel à la VPP.

## Objectifs secondaires

- **Objectif secondaire 1 : Evaluation de la capacité du corpus de règles à couvrir les problématiques.**

On cherche ici à savoir si les alertes concernent réellement l'ensemble des problématiques rencontrées en vie réelle. Ces problématiques sont détectées par la présence d'IP (hors propositions d'équivalente au livret). Le critère de jugement pour cet objectif est le taux de lignes présentant au moins une alerte parmi les lignes sur lesquelles une IP a été réalisée par le pharmacien (hors proposition d'équivalence).

Cet indicateur a été calculé pour les différentes criticités d'alertes et décliné selon le type d'alerte (source Thériaque, source règle experte).

Cet indicateur se rapproche d'une forme de sensibilité (ou « rappel ») globale. Il permet d'approcher le degré de couverture des problématiques sur lesquelles les pharmaciens réalisent des IP.

- **Objectif secondaire 2 : Evaluation de la réduction de l'overalerting suite aux remaniements des règles Thériaque**

Le critère de jugement est le taux de réduction du nombre d'alertes produites par les règles Thériaque concernées par les remaniements suite au remaniement. Le taux a été calculé de manière globale et pour les règles de chaque catégorie de remaniement.

- **Objectif secondaire 3 : Evaluation du paramétrage métier de la priorisation**

Le critère de jugement correspond aux paramètres intrinsèques et extrinsèques du paramétrage de la priorisation des prescriptions :

- VPP globale : taux de lignes jugées comme faisant prioriser le patient et ayant fait l'objet d'une IP parmi le nombre total de lignes avec priorisation.
- Sensibilité globale » : taux de lignes jugées comme faisant prioriser le patient et ayant fait l'objet d'une IP parmi le nombre total de lignes avec IP

## Critères d'inclusion

- **Pour l'évaluation du remaniement des règles Thériaque :**

Toutes les lignes de prescription sur la période de 180 jours extraite du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 30 juin 2021 ont été incluses dans l'évaluation du remaniement des règles thériaque en termes de nombre d'alertes.

- **Pour tous les autres indicateurs (objectif principal et objectifs secondaires 1 et 3) :**

Pour l'évaluation des performances du jeu de règles, toutes les lignes de prescription analysées lors les plages d'analyse pharmaceutique, soit sur les services bénéficiant de la DJIN (dispensation journalière individuelle et nominative des médicaments), du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 30 juin 2021.

En effet, le gold standard permettant de déterminer la présence ou non d'un problème médicamenteux est l'avis pharmaceutique. La présence d'une IP témoigne de l'identification d'un problème médicamenteux par le pharmacien. Les indicateurs utilisant ce paramètre doivent donc être évalués sur des prescriptions qui ont bien été analysées par un pharmacien, c'est-à-dire sur les services qui bénéficient de la DJIN et pour lesquels l'analyse pharmaceutique est systématique.

#### Critères de non-inclusion

- **Pour l'évaluation du remaniement des règles Thériaque :**

Aucun critère de non-inclusion n'a été appliqué.

- **Pour tous les autres indicateurs (objectif principal et objectifs secondaires 1 et 3) :**

Les prescriptions réalisées dans un service où l'analyse pharmaceutique des prescriptions n'est pas systématique quotidiennement ont été exclues, soit les services ne bénéficiant pas de la DJIN au CHV, afin de s'assurer que l'absence d'IP correspond à une absence de problématique identifiée par le pharmacien et non d'une absence d'analyse de la ligne.

## Remaniement des règles Thériaque

Au cours de la période étudiée (janvier à juin 2021), 13015 règles ont été responsables de 8 283 537 alertes. Parmi elles 350 règles étaient responsables de 30% de ces alertes.

La revue de ces règles a permis d'identifier 48 règles pouvant être optimisées.

Les problématiques identifiées peuvent être regroupées selon les catégories suivantes :

- Overalerting
- Manque d'ergonomie
- Redondance

Dans de nombreux cas, on retrouvait plusieurs de ces problématiques en même temps au sein d'une même règle.

Pour chacune de ces règles, des solutions ont été proposées et appliquées.

### Overalerting

Dix règles présentaient une problématique d'overalerting.

Quatre d'entre elles, dont le niveau de criticité dans Thériaque était « précaution d'emploi » ou « à prendre en compte » présentaient une criticité jugée potentiellement plus importante dans des contextes particuliers. Pour ces règles, la solution proposée a consisté à ajouter des éléments de contexte permettant d'augmenter la criticité de l'alerte dans la situation à risque.

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p>ONDANSETRON + TRAMADOL</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>	A prendre en compte	Alerte estimée superflue si ondansétron prescrit en si besoin	Si ondansétron prescrit en "si besoin", dépriorisation de l'alerte (catégorie grisée). Sinon, laisser en à prendre en compte (bleu)
<p>DIURETIQUES HYPOKALIEMIANTS + DIURETIQUES EPARGNEURS DE POTASSIUM (SEULS OU ASSOCIES)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.</p>	Précaution d'emploi	Alerte plus critique en cas d'hypokaliémie ou d'hyperkaliémie	Si kaliémie < 3.4 ou > 4,5, classement en criticité modérée (orange). Sinon, laisser en précaution d'emploi (bleu)
<p>BETA-2 MIMETIQUES + INSULINE + SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : élévation de la glycémie par le bêta-2 mimétique.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline, le cas échéant.</p>	Précaution d'emploi	Alerte plus critique en cas d'hyperglycémie	Si glycémie > 1 g/L dans les 3 derniers jours, classement en criticité modérée (orange) Sinon, laisser en précaution d'emploi (bleu)
<p>INSULINE + BETA-BLOQUANTS (SAUF ESMOLOL) + BETA-BLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique</p>	Précaution d'emploi	Alerte plus critique en cas d'hypoglycémie	Si glycémie < 0.60g/l, classement en criticité modérée (orange) Sinon, laisser en précaution d'emploi (bleu)

Tableau 1 : règles Thériaque responsables d'overalerting en raison d'une criticité variant en fonction du contexte

A l'issue des modifications présentées ci-dessus, le nombre d'alertes total n'a pas évolué, les remaniements de cette catégorie consistant uniquement en des modifications de la criticité. Si l'on dénombre uniquement les alertes qui apparaissent de manière directe à l'utilisateur (c'est-à-dire de criticité rouge, orange ou bleue, en excluant celles déclassées en grisé), ce nombre a diminué de 55,1 % après remaniement. Cette diminution est liée à la modification de la règle sur l'interaction entre ondansétron et tramadol (nombre d'alertes hors grisées passé de 55597 à 24945).

Six autres règles étaient responsables d'overalerting lié à une mauvaise détection des éléments permettant de déterminer la criticité, menant à des alertes dont la criticité était erronée. Pour ces règles, la solution proposée a consisté à coder une nouvelle règle prenant en compte les éléments contextuels liés à la criticité des alertes correspondantes.

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p>MEDICAMENTS SEDATIFS + AUTRES MEDICAMENTS SEDATIFS</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration de la dépression centrale.L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>- Niveau de contrainte : Association déconseillée : avec l'oxybate de sodium, A prendre en compte : avec les autres médicaments sédatifs.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	Association déconseillée	Mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas Doublon (affichage pour les deux niveaux de criticité possibles faute de différenciation des différents contextes)	<p>Dériorisation de cette alerte et remplacement par 2 nouvelles alertes :</p> <p>Si prescription d'oxybate de sodium, classement en association déconseillée (orange). Sinon, classement en à prendre en compte</p>
<p>MEDICAMENTS SEDATIFS + AUTRES MEDICAMENTS SEDATIFS</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration de la dépression centrale.L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>- Niveau de contrainte : Association déconseillée : avec l'oxybate de sodium, A prendre en compte : avec les autres médicaments sédatifs.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	Précaution d'emploi	Mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas Doublon (affichage pour les deux niveaux de criticité possibles faute de différenciation des différents contextes)	Si prescription d'oxybate de sodium, classement en association déconseillée (orange). Sinon, classement en à prendre en compte
<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (<math>\geq 1</math> gramme par prise et/ou <math>\geq 3</math> grammes par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (<math>\geq 500</math> mg par prise et/ou <math>&lt; 3</math> grammes par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p>	Précaution d'emploi	Mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas	Si acide acétylsalicylique $< 1$ gramme par prise et/ou $< 3$ grammes par jour, dériorisation de l'alerte (catégorie grisée). Sinon, laisser en précaution d'emploi
<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + DIURETIQUES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (<math>\geq 1</math> gramme par prise et/ou <math>\geq 3</math> grammes par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (<math>\geq 500</math> mg par prise et/ou <math>&lt; 3</math> grammes par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p>	Précaution d'emploi	Mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas	Si acide acétylsalicylique $< 1$ gramme par prise et/ou $< 3$ grammes par jour, dériorisation de l'alerte (catégorie grisée). Sinon, laisser en précaution d'emploi

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + GLUCOCORTICOIDES (SAUF HYDROCORTISONE)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC – APEC Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 gramme par prise et/ou ≥ 3 grammes par jour).</p>	Association déconseillée	Mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas Doublet (la condition posologie de la 2nde inclut la 1ère), 1 règle suffit	Si acide acétylsalicylique < 500 mg par prise, dépriorisation de l'alerte (catégorie grisée). Si acide acétylsalicylique ≥ 500mg par prise et < 1 gramme par prise et/ou < 3 grammes par jour, classement en à prendre en compte. Sinon, laisser en association déconseillée
<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + GLUCOCORTICOIDES (SAUF HYDROCORTISONE)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC – APEC A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou &lt; 3 grammes par jour).</p>	A prendre en compte	Mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas Doublet (la condition posologie de la 2nde inclut la 1ère), 1 règle suffit	Si acide acétylsalicylique < 500 mg par prise, dépriorisation de l'alerte (catégorie grisée). Si acide acétylsalicylique ≥ 500mg par prise et < 1 gramme par prise et/ou < 3 grammes par jour, classement en à prendre en compte. Sinon, laisser en association déconseillée

Tableau 2 : règles Thériaque responsables d'overalerting en raison d'une criticité erronée dans le codage

Les résultats des remaniements des règles responsables d'alertes de criticité erronée en raison d'une mauvaise prise en compte des éléments contextuels déterminants sont présentés dans le Tableau 3. Une réduction de 91.3% des alertes classées oranges de façon injustifiée a pu être obtenue.

Criticité	Nombre d'alertes avant remaniement	Nombre d'alertes après remaniement	Variation
Orange	322 286	27 898	<b>-91.3%</b>
Bleue	79 560	340 583	<b>+328.1%</b>
Grisée	0	33 365	<b>NA</b>
Total	401 846	401 846	<b>Aucune</b>

Tableau 3 : résultats des remaniements des règles responsables d'alertes de criticité erronée liée à une mauvaise prise en compte des éléments contextuels déterminants

### Manque d'ergonomie

Par ailleurs 10 alertes présentaient une mauvaise ergonomie : le texte a alors été modifié pour une meilleure lisibilité. Dans 7 de ces cas, il s'agissait de supprimer une liste exhaustive de molécules concernées par l'alerte. Dans les autres, il s'agissait de compléter le texte par des informations complémentaires, modifier l'ordre des informations ou remettre en forme le texte.

Ces alertes et leurs remaniements sont détaillées en annexe 1.

Par exemple, il existe une alerte sur le risque accru de convulsions en cas d'association de médicaments abaissant le seuil épileptogène. Elle inclut une liste exhaustive de toutes les molécules concernées, ce qui alourdit fortement le texte. De plus, il n'est pas utile de présenter cette liste à l'utilisateur, la règle étant codée pour n'alerter que si au moins deux de ces molécules sont détectées dans la prescription. Elle a donc été supprimée du texte de l'alerte.

Alerte avant remaniement	Alerte après remaniement
<p>1. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses ansm</p> <p>L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol ainsi que les dérivés terpéniques.</p> <p>MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE ((acépromazine nsfp), (acéprométazine nsfp), alimémazine, amitriptyline, amoxapine, bupropion, chloroquine, (chlorproéthazine nsfp), chlorpromazine, ciprofloxacine, citalopram, clomipramine, cyamémazine, (désipramine nsfp), dosulépine, doxépine, dropéridol, enoxacine, escitalopram, fampridines, fluoxétine, fluphénazine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, lévofloxacine, lévomépromazine, loméfloxacine, maprotiline, méfloquine, moxifloxacine, norfloxacine, (nortriptyline), ofloxacine, (opipramol nsfp), oxomémazine, paroxétine, péfloxacine, pimozide, (penfluridol), (perphénazine nsfp), pipampérone, (pipérazine), pipotiazine, (prochlorpérazine), prométhazine, propériciazine, quétiapine, sertraline, tapentadol, terpine, (thiopropérazine nsfp), tramadol, (trifluopérazine nsfp), (triflupéridol nsfp), trimipramine, vortioxétine) ; DERIVES TERPENIQUES ((alpha-pinène nsfp), (bêta-pinène nsfp), (cajeput nsfp), camphre, cinéole (ou eucalyptol), eucalyptus, eugénol, lévomenthol, menthe, menthol racémique, niaouli, terpinéol, terpinol, thymol)</p> <p>+ (AUTRES) MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE ((acépromazine nsfp), (acéprométazine nsfp), alimémazine, amitriptyline, amoxapine, bupropion, chloroquine, (chlorproéthazine nsfp), chlorpromazine, ciprofloxacine, citalopram, clomipramine, cyamémazine, (désipramine nsfp), dosulépine, doxépine, dropéridol, enoxacine, escitalopram, fampridines, fluoxétine, fluphénazine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, lévofloxacine, lévomépromazine, loméfloxacine, maprotiline, méfloquine, moxifloxacine, norfloxacine, (nortriptyline), ofloxacine, (opipramol nsfp), oxomémazine, paroxétine, péfloxacine, pimozide, (penfluridol), (perphénazine nsfp), pipampérone, (pipérazine), pipotiazine, (prochlorpérazine), prométhazine, propériciazine, quétiapine, sertraline, tapentadol, terpine, (thiopropérazine nsfp), tramadol, (trifluopérazine nsfp), (triflupéridol nsfp), trimipramine, vortioxétine) ; DERIVES TERPENIQUES ((alpha-pinène nsfp), (bêta-pinène nsfp), (cajeput nsfp), camphre, cinéole (ou eucalyptol), eucalyptus, eugénol, lévomenthol, menthe, menthol racémique, niaouli, terpinéol, terpinol, thymol) - Nature du risque et mécanisme d'action : risque accru de convulsions.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p>2. Informations Thériaque</p> <p>L'acépromazine, l'acéprométazine, la chlorproéthazine, la désipramine, la nortriptyline, l'opipramol, la perphénazine, la prochlorpérazine, la thiopropérazine, la trifluopérazine et le triflupéridol n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016).</p> <p>L'alpha-pinène, le bêta-pinène et le cajeput n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016).</p> <p>Référence officielle : Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	<p>1. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses ansm</p> <p>L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol ainsi que les dérivés terpéniques.</p> <p>MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE ; DERIVES TERPENIQUES + (AUTRES) MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE ; DERIVES TERPENIQUES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque accru de convulsions.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p>2. Informations Thériaque</p> <p>L'acépromazine, l'acéprométazine, la chlorproéthazine, la désipramine, la nortriptyline, l'opipramol, la perphénazine, la prochlorpérazine, la thiopropérazine, la trifluopérazine et le triflupéridol n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016).</p> <p>L'alpha-pinène, le bêta-pinène et le cajeput n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016).</p> <p>Référence officielle : Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Tableau 4 : exemple de règle Thériaque remaniée en raison d'un manque d'ergonomie

## Redondances

Il existait aussi une redondance entre certaines règles qui étaient liées aux mêmes associations de médicaments : elles ont alors été fusionnées de manière à présenter toutes les informations nécessaires sur une seule alerte. Dix-huit paires ou triplets d'alertes étaient concernés. Elles sont présentées en annexe 2.

Par exemple, comme détaillé dans le Tableau 5, il existait une règle sur la majoration du risque hémorragique en cas d'association de plusieurs antiagrégants plaquettaires, et une autre sur ce même risque en cas d'association entre acide acétylsalicylique et clopidogrel, faisant tous deux partie de cette classe thérapeutique. En cas de co-prescription de ces deux molécules, les 2 alertes apparaissaient donc en même temps. Elles ont alors été fusionnées pour apporter ces informations à l'utilisateur en une seule.

Couple d'alertes avant remaniement	Alerte après remaniement
<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + CLOPIDOGREL</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - PEassociation déconseillée :. en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.précaution d'emploi :. dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>	<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + CLOPIDOGREL</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - PEassociation déconseillée :. en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.précaution d'emploi :. dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>
<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>(abciximab [...]tréprostinil)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Tableau 5 : exemple de couple de règles fusionnées

La majorité des alertes listées dans cette partie cumulaient la redondance avec une ou plusieurs des autres problématiques décrites ci-dessus (overalerting et/ou manque d'ergonomie). Elles ont donc été remaniées de manière appropriée pour chacune de ces problématiques. Par exemple, on pouvait identifier à la fois une redondance et un contenu non ergonomique dans un même couple d'alertes, la conduite à tenir était alors de les fusionner tout en optimisant le texte de l'alerte finale (suppression des listes de molécules inutiles...).

Les solutions proposées aux problématiques de redondance ont été travaillées de manière à s'appliquer à toutes les règles Thériaque y compris celles ne faisant pas partie de l'échantillon des 350 règles responsables de 30% des alertes sur lequel nous avons travaillé.

Ce travail sur les redondances a permis de réduire de 52,8% les alertes redondantes, passant de 3 449 354 alertes à 1 628 997.

Au total, sur la période du 01/01/2021 au 30/06/2021, le nombre total d'occurrences de toutes les alertes Thériaque confondues est passé de 8 283 537 à 5 234 607 suite au remaniement réalisé, soit une réduction globale de 36,8%. Cela correspond en moyenne à 46 020 alertes par jour avant remaniement et 29 081 alertes par jour après sur l'ensemble de l'établissement.

## Règles expertes

### Règles basées sur des retours d'expérience

La seconde approche explorée pour optimiser la base de règles est le retour d'expérience des pharmaciens. L'analyse des comptes-rendus de revues des interventions pharmaceutiques ayant eu lieu de mars 2019 à octobre 2021 a permis d'identifier 24 situations ayant pu mener à la construction de règles.

Ces règles portaient concernaient les sujets suivants :

- Prise en charge de la douleur chez le patient sous traitement de substitution aux opioïdes (TSO) : 3 règles

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
Le tramadol est inefficace en cas d'association avec la méthadone (compétition sur les récepteurs aux opiacés). Traiter la douleur par paracétamol +/- AINS +/- MEOPA, puis néfopam si insuffisant, puis morphine si insuffisant. Voir protocole "Prise en charge de la douleur aiguë chez le patient sous TSO" pour les modalités de titration et d'arrêt.	Prescription de tramadol + méthadone concomitantes	Voir protocole interne « Prise en charge de la douleur aiguë chez le patient sous traitement de substitution aux opioïdes (buprénorphine, méthadone) »	Orange
Le tramadol est inefficace en cas d'association avec la buprénorphine (compétition sur les récepteurs aux opiacés). Traiter la douleur par paracétamol +/- AINS +/- MEOPA, puis néfopam si insuffisant, puis si insuffisant, arrêt de la buprénorphine puis morphine 24h après. Voir protocole "Prise en charge de la douleur aiguë chez le patient sous TSO" pour les modalités de titration et d'arrêt.	Prescription de tramadol + buprénorphine concomitantes		Orange
Le fentanyl d'action rapide n'est pas recommandé chez le patient sous TSO : majoration du risque addictogène. Voir protocole "Prise en charge de la douleur aiguë chez le patient sous TSO" pour les modalités de titration et d'arrêt.	Prescription de fentanyl d'action rapide + méthadone ou buprénorphine concomitantes		Rouge

Tableau 6 : règles concernant la prise en charge de la douleur chez le patient sous TSO

- Médicaments administrés par voie intramusculaire (IM) chez le patient sous anticoagulant :  
6 règles

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
Risque hémorragique lors d'une injection intramusculaire chez le patient sous AVK. Si la balance bénéfique/risque est en faveur de cette injection, précautions à respecter : mesure de l'INR (reporter l'injection si > 4), injection dans les 12h précédant la prochaine prise d'AVK, aiguille la plus fine possible, 5 min de compression du point d'injection, surveillance.	Médicament en IM + AVK	OMEDIT Pays de la Loire, Fiche pratique « Injection intramusculaire de psychotropes chez un patient sous anticoagulant »(29) SFCO 2015, « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. »(30)	Orange
Risque hémorragique lors d'une injection intramusculaire chez le patient sous AOD. Si la balance bénéfique/risque est en faveur de cette injection, précautions à respecter : injection au moins 4h après la dernière prise d'AOD et dans les 12h précédant la prochaine, aiguille la plus fine possible, 5 min de compression du point d'injection, surveillance.	Médicament en IM + AOD		Orange
Risque hémorragique lors d'une injection intramusculaire chez le patient sous héparine. Si la balance bénéfique/risque est en faveur de cette injection, précautions à respecter : à dose préventive, injection au moins 4h après la dernière administration d'héparine et dans les 12h précédant la prochaine, aiguille la plus fine possible, 5 min de compression du point d'injection, surveillance.	Médicament en IM + héparine en préventif (énoxaparine ≤ 6000 UI/j OU tinzaparine ≤ 4500 UI/j OU héparine calcique ≤ 10000 UI/j OU daltéparine ≤ 150 UI/kg)		Orange
Risque hémorragique lors d'une injection intramusculaire chez le patient sous héparine. Si la balance bénéfique/risque est en faveur de cette injection, précautions à respecter : à dose curative à raison d'1 administration d'héparine/jour, injection dans les 12h précédant la prochaine, aiguille la plus fine possible, 5 min de compression du point d'injection, surveillance.	Médicament en IM + héparine en curatif 1/j (tinzaparine > 4500 UI/j OU daltéparine > 150 UI/kg)		Orange
Risque hémorragique lors d'une injection intramusculaire chez le patient sous héparine. Si la balance bénéfique/risque est en faveur de cette injection, précautions à respecter : à dose curative à raison de 2 administrations d'héparine/jour, sauter celle du matin et injection dans les 12h précédant celle du soir, aiguille la plus fine possible, 5 min de compression du point d'injection, surveillance.	Médicament en IM + héparine en curatif 2/j (énoxaparine > 6000 UI/j OU héparine calcique > 10000 UI/j)		Orange
Chez le patient sous anticoagulant, il est possible dans certains cas d'administrer les vaccins par voie sous-cutanée au lieu de l'intramusculaire pour limiter le risque hémorragique : cf revue des IP du 30/07/2021 « Anticoagulation et injection intramusculaire ». Dans le cas des vaccins anti-Covid19, injection intramusculaire recommandée malgré tout (baisse de l'immunogénicité et risque de réaction cutanée avec la voie SC).	Vaccin par voie IM + anticoagulant	Infovac France(31)	Orange

Tableau 7 : règles concernant les médicaments administrés par voie IM chez le patient sous anticoagulant

- Posologie et suivi des héparines de bas poids moléculaire : 4 règles

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
<p>A partir de 100 kg, proposer un suivi de l'activité anti-Xa pour détecter un éventuel surdosage.</p> <p>Valeurs de référence de l'activité anti-Xa attendue au pic (4h après injection) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoxaparine : Traitement curatif (1 injection par jour) : 1,0 -2,0 UI/mL Traitement curatif (2 injections par jour) : 0,6 – 1,2 UI/mL Traitement préventif (1 injection par jour) : 0,2 – 0,4 UI/mL</li> <li>- Daltéparine : Traitement curatif (2 injections par jour) : 0,6 – 1,0 UI/mL Traitement préventif (1 injection par jour) : 0,2 – 0,4 UI/mL</li> <li>- Nadroparine : Traitement curatif (1 injection par jour) : 1,2 – 1,5 UI/mL Traitement préventif (1 injection par jour) : 0,2 - 0,4 UI/mL</li> <li>- Tinzaparine : Traitement curatif (2 injections par jour) : 0,6 – 1,0 UI/mL Traitement curatif (1 injection par jour) : 0,5 – 1,5 UI/mL</li> </ul>	<p>Prescription d'HBPM + poids &gt; 100 kg + absence de prescription de dosage d'anti-Xa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations canadiennes "Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux"(32)</li> <li>- Conduite à tenir actée en interne en revue des IP (8/10/2021)</li> <li>- RCP</li> <li>- 3 articles mentionnant les valeurs de référence de l'activité anti-Xa chez le patient sous HBPM(33–35)</li> </ul>	Orange
<p>Activité anti-Xa supérieure au seuil de surdosage (... UI/mL) : suspendre l'HBPM jusqu'au retour à la normale de l'activité anti-Xa.</p> <p>Valeurs de référence de l'activité anti-Xa attendue au pic (4h après injection) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoxaparine : Traitement curatif (1 injection par jour) : 1,0 -2,0 UI/mL Traitement curatif (2 injections par jour) : 0,6 – 1,2 UI/mL Traitement préventif (1 injection par jour) : 0,2 – 0,4 UI/mL</li> <li>- Daltéparine : Traitement curatif (2 injections par jour) : 0,6 – 1,0 UI/mL Traitement préventif (1 injection par jour) : 0,2 – 0,4 UI/mL</li> <li>- Nadroparine : Traitement curatif (1 injection par jour) : 1,2 – 1,5 UI/mL Traitement préventif (1 injection par jour) : 0,2 - 0,4 UI/mL</li> <li>- Tinzaparine : Traitement curatif (2 injections par jour) : 0,6 – 1,0 UI/mL Traitement curatif (1 injection par jour) : 0,5 – 1,5 UI/mL</li> </ul>	<p>Prescription d'HBPM + dosage anti-Xa supérieur aux bornes correspondantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCP</li> <li>- 3 articles mentionnant les valeurs de référence de l'activité anti-Xa chez le patient sous HBPM(33–35)</li> </ul>	Rouge
<p>Pour un poids &gt; 150 kg, il est recommandé de limiter la posologie d'énoxaparine à 15000 UI toutes les 12h.</p>	<p>Enoxaparine &gt; 15000 UI x 2/j</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations canadiennes "Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux"(32)</li> <li>- Conduite à tenir actée en interne en revue des IP (8/10/2021)</li> </ul>	Orange
<p>Pour une dose de tinzaparine &gt; 18000 UI, il est recommandé de l'administrer en 2 sites d'injection différents.</p>	<p>Tinzaparine &gt; 18000 UI</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations canadiennes "Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux"(32)</li> <li>- Conduite à tenir actée en interne en revue des IP (8/10/2021)</li> </ul>	Orange

Tableau 8 : règles concernant la posologie et le suivi des HBPM

- Adaptations posologiques à la fonction rénale : 4 règles

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
Adaptations posologiques IR du Stagid différentes de celles des autres spécialités à base de metformine (Glucophage et génériques). DFG de 45 à 59 mL/min : max 3900 mg/j de Stagid soit 5 cp	Prescription de Stagid (déte�té par son UCD) > 3900 mg + DFG de 45 à 59 mL/min	RCP, GPR	Rouge
Adaptations posologiques IR du Stagid différentes de celles des autres spécialités à base de metformine (Glucophage et génériques). DFG de 30 à 44 mL/min : max 1950 mg/j de Stagid soit 2 cp	Prescription de Stagid (déte�té par son UCD) > 1950 mg + DFG de 30 à 44 mL/min de 45 à 59 mL/min		Rouge
Pour un DFG de 15 à 30 mL/min, la dose maximale de paracétamol est de 3 g par jour.	DFG 15 à 30 + dose totale/j de paracétamol > 3 g/j	RCP, GPR 2020, discussion entre pharmaciens et 2 néphrologues du CHV	Rouge
Pour un DFG < 15 mL/min ou patient hémodialysé, la dose maximale de paracétamol est de 2 g par jour.	DFG < 15 + dose totale/j de paracétamol > 2 g/j		Rouge

Tableau 9 : règles concernant des adaptations posologiques à la fonction rénale

- Prescription de nutrition entérale ou parentérale : 1 règle

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
Une poche de nutrition parentérale s'administre sur 24h maximum (risque septique).	Prescription NP < 1 fois/24h	RCP	Orange

Tableau 10 : règles concernant des prescription de nutrition entérale ou parentérale

- Autres : 6 règles

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
La lidocaïne par voie intraveineuse s'administre à une concentration maximale de 5 mg/mL. Proposer de diluer le produit.	Prescription de lidocaïne à > 5 mg/mL + voie intraveineuse	RCP	Rouge
Une supplémentation en calcium supérieure à 2 g/j n'a pas démontré son intérêt. Proposition de diminution de la posologie avec surveillance de la calcémie.	Prescription de calcium (A12AA04) à posologie > 2 g/j	RCP, FDA	Orange
Le nifuroxazide est contre-indiqué chez l'enfant < 18 ans en raison d'une absence d'études menées chez l'enfant et du risque immunoallergique rare mais grave. Proposition : utilisation d'autres antidiarrhéiques et hydratation.	Nifuroxazide + âge < 18 ans	RCP	Rouge
La posologie du Zarzio chez le patient de poids < 60 kg est de 30 MUI/j.	Zarzio à une poso > 30 MUI/j + poids < 60 kg	Référentiel de l'AFSOS(36)	Rouge
La posologie du Zarzio chez le patient de poids > 90 kg est de 48 MUI/j.	Zarzio à une poso < 48 MUI/j + poids > 90 kg		Rouge
L'association d'un collyre de brimonidine avec un antidépresseur imipraminique, la mirtazapine ou la miansérine est contre-indiquée (risque de diminution de l'effet hypotenseur + majoration risque de somnolence et sécheresse buccale). Si cette association est quand même nécessaire, surveiller la tension et comprimer le canal lacrymal pendant 1 minute après administration pour limiter le passage systémique.	Collyre de brimonidine + antidépresseur imipraminique, mirtazapine ou miansérine	Monographie française + internationale (BCB, Dorosz), Réponse CRPV 09/08/2017	Rouge

Tableau 11 : autres types de règles issues des revues des IP

## Règles basées sur la littérature scientifique

Vingt-deux règles ont été établies à partir de différentes sources de la littérature scientifique, dont 6 directement tirées des résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
L'élévation des CPK à partir de 5 fois la normale doit faire envisager un arrêt du traitement par daptomycine ou statine.	Prescription de daptomycine ou statine + CPK > 5 x LSN	RCP	Rouge
En l'absence de signes cliniques, une hypothyroïdie avec TSH < 10 ne nécessite pas de traitement et une dose faible de lévothyroxine (< 1,3 µg/kg/j) doit donner lieu à une réévaluation.	(TSH < 10 + prescription de lévothyroxine) OU prescription de lévothyroxine à une dose < 1,3 µg/kg	Recommandations HAS 2007 « Hypothyroïdies frustes chez l'adulte » Revue des IP régionale octobre 2017	Orange
En cas de signes de surdosage en colchicine (diarrhées, nausées, vomissements, hypotension, cytopénie...), arrêt de la colchicine.	Prescription de colchicine + antidiarrhéique OU antinauséux OU amines vasopresseives OU cytopénie	RCP	Rouge
Lithémie efficace : entre 0,5 et 0,8 mEq/L (dosage le matin pour la forme LI, le soir pour la forme LP). Adapter la posologie en cas de lithémie trop basse ou trop élevée.	Prescription de lithium + lithémie hors limites	RCP	Rouge
L'insuffisance rénale étant susceptible de causer un surdosage en lithium, il est recommandé de doser la lithémie en cas d'IRA avec DFG < 40 mL/min. Pour la forme LI 250 mg, dosage le matin (12 heures après la prise du soir) ; pour la forme LP 400 mg, dosage le soir (24 heures après la prise).	IRA < 40 mL/min + prescription de lithium + pas de dosage de la lithémie dans les 48h	RCP	Orange
La déplétion hydrosodée étant susceptible de causer un surdosage en lithium, il est recommandé de doser la lithémie en cas d'hyponatrémie. Pour la forme LI 250 mg, dosage le matin (12 heures après la prise du soir) ; pour la forme LP 400 mg, dosage le soir (24 heures après la prise).	Hyponatrémie + prescription de lithium + pas de dosage de la lithémie dans les 48h	RCP	Rouge
Médicaments anticholinergiques inappropriés chez le sujet âgé : risque accru de démence.	Âge ≥ 75 ans + prescription d'un ou plusieurs des médicaments anticholinergiques concernés	Liste Laroche(37)	Rouge
Antihypertenseurs d'action centrale, inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine déconseillés chez la personne âgée.	Âge ≥ 75 ans + prescription d'un ou plusieurs antihypertenseurs concernés	Liste Laroche(37)	Bleue
Posologie de digoxine recommandée chez le sujet âgé : 0,125 mg/j (ou digoxinémie entre 0,5 et 1,2 ng/mL).	Âge ≥ 75 ans + prescription de digoxine à dose > 0,125 mg/j	Liste Laroche(37)	Orange
Benzodiazépines à longue demi-vie non recommandées chez le sujet âgé. Proposition : benzodiazépine ou apparenté à demi-vie courte (oxazépam, lorazépam, zopiclone...).	Âge ≥ 75 ans + prescription de benzodiazépine à longue demi-vie	Liste Laroche(37)	Orange
Pipéracilline seule : infection documentée ou oubli du tazobactam ?	Prescription de pipéracilline seule	RCP	Rouge
Insuffisance rénale avec DFG de 30 à 60 mL/min : maximum 0,5 mg/j de colchicine.	Prescription de colchicine avec posologie > 0,5 mg/j + DFG ≥ 30 et < 60 mL/min	GPR	Rouge

Contenu de l'alerte	Conditions de déclenchement de l'alerte	Références	Niveau de criticité
Insuffisance rénale avec DFG < 30 mL/min : colchicine Cl.	Prescription de colchicine + DFG < 30 mL/min	GPR	Rouge
Dose maximale d'héparine calcique par injection : 15000 UI (0,6 mL). Répartir la dose totale en 2 ou 3 injections par jour.	Héparine calcique à dose > 15000 UI/injection	RCP	Rouge
Patient âgé de plus de 80 ans : dose recommandée de dabigatran à 110 mg x 2/j.	Âge > 80 ans + dabigatran à dose > 110 mg x 2/j	RCP	Rouge
Traitement concomitant par vérapamil : dose recommandée de dabigatran à 110 mg x 2/j.	Vérapamil + dabigatran à dose > 110 mg x 2/j	RCP	Rouge
Leucocytes entre 3 et 3,5 G/L ou PNN entre 1,5 et 2 : NFS à contrôler au moins 2 fois/semaine jusqu'à stabilisation. Leucocytes < 3 G/L ou PNN > 1,5 G/L : arrêt de la clozapine."  <i>NB : 2 règles distinctes, avec et sans prise en compte des PNN dans le codage</i>	Clozapine + GB < 3,5 G/L (± PNN < 2 G/L)	RCP	Rouge
L'association du miconazole avec les AVK et AOD est contre-indiquée : risque hémorragique par inhibition du métabolisme de l'anticoagulant. Proposition : switch par amphotéricine B (Fungizone), ou surveillance rapprochée de l'INR pour les AVK.	Prescription de miconazole + AVK ou AOD	Kian-Guan et al. 2015(38)	Rouge
L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'antécédents de convulsions par abaissement du seuil épiléptogène. Proposition : diminution de la posologie.	Prescription d'acide tranexamique + un ou plusieurs anticonvulsivants	RCP Lecker et al.2016(39)	Rouge
Insuffisance rénale avec DFG de 45 à 60 mL/min : maximum 2000 mg/j de metformine en 2 ou 3 prises	DFG ≥ 45 et < 60 mL/min + metformine à dose > 2000 mg/j	RCP	Rouge
Insuffisance rénale avec DFG de 30 à 45 mL/min : maximum 1000 mg/j de metformine en 2 ou 3 prises	DFG ≥ 30 et < 45 mL/min + metformine à dose > 2000 mg/j	RCP	Rouge

Tableau 12 : règles basées sur la littérature scientifique

### Paramétrage de la détection de lignes de médicaments à risque à prioriser

A l'issue des ateliers de travail sur la priorisation des patients, une liste de médicaments pour lesquels une analyse pharmaceutique doit être systématiquement réalisée a été établie.

La liste des codes ATC des médicaments concernés est détaillée en annexe 3. Elle a été renseignée dans un fichier de paramétrage qui a ensuite été intégré dans PharmIA®.

Les familles concernées sont les médicaments torsadogènes, tératogènes, les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques forts, et les antibiotiques. Certaines classes sont définies comme prioritaires dans tous les cas, d'autres dans certains services uniquement.

Paramètres descriptifs

L'extraction des lignes de prescriptions effectuées sur la période étudiée de 6 mois (janvier à juin 2021) avec la base Thériaque remaniée et un jeu de 46 règles à dire d'expert comportait 288 318 lignes de prescriptions. Le Tableau 13 présente le nombre d'alertes selon l'origine de la règle (Thériaque ou règle experte) ainsi que les lignes priorisées comme à valider en priorité selon le fichier de paramétrage (cf. paragraphe « Paramétrage de la priorisation des patients en dehors des alertes »). Le nombre d'alertes Thériaque est ici supérieur aux 8 283 537 retrouvés précédemment dans l'évaluation du remaniement de ces règles. En effet, dans l'extraction analysée ici, chaque alerte est comptée autant de fois que de jours pendant laquelle elle apparaissait sur la prescription (contre une seule fois par ligne de prescription concernée dans l'extraction du remaniement des règles). Par exemple, si une alerte concerne une situation qui demeure pendant 5 jours chez un patient, elle a été comptabilisée 5 fois.

Paramètre	Nombre et taux de lignes concernées	
	n	%
Lignes avec au moins 1 alerte Thériaque	205 305	71,21%
Lignes avec au moins 1 alerte experte	2901	1,01%
Lignes avec IP (hors proposition d'équivalence)	1056	0,37%

Tableau 13 : statistiques descriptives globales des prescriptions extraites

Le Tableau 14 présente le taux d'alertes de chaque couleur pour les 2 jeux de règles différents.

Niveau de criticité	Taux d'alertes Thériaque n = 26 522 245	Taux d'alertes expertes n = 15 431
Rouge (critique)	11,5%	27,6%
Orange (modéré)	5,5%	63,9%
Bleu (faible)	83,0%	8,5%

Tableau 14 : répartition des alertes par niveau de criticité

La plupart des alertes Thériaque sont classées bleues et ciblent donc des situations de faible criticité. Les 2/3 des alertes expertes ciblent des situations de criticité modérée (orange) et un peu plus du quart concernent des situations de criticité élevée.

Le Tableau 15 présente la répartition des alertes pas classe thérapeutique selon la classification ATC niveau 1.

Classe ATC	Répartition du nombre de lignes de prescription <i>n = 288 318</i>	Répartition du nombre d'alertes Thériaque <i>n = 26 522 245</i>	Répartition du nombre d'alertes expertes <i>n = 15 431</i>	Taux de lignes prioritisées comme médicament à risque <i>n = 35879</i>	Taux de lignes comportant ≥ 1 IP hors équivalence <i>n = 1056</i>	Taux de lignes comportant ≥ 1 alerte Thériaque <i>n = 205305</i>	Taux de lignes comportant ≥ 1 alerte experte <i>n = 2901</i>
A Système digestif et métabolisme	19,9%	23,5%	2,0%	18,5%	0,3%	73,3%	0,2%
B Sang et organes hématopoïétiques	20,8%	19,0%	23,5%	2,4%	0,3%	73,9%	1,5%
C Système cardio-vasculaire	11,2%	14,1%	11,2%	8,9%	0,4%	75,7%	1,4%
D Dermatologie	0,5%	0,8%	0,0%	0,1%	0,1%	79,0%	0,0%
G Système génito-urinaire et hormones sexuelles	0,8%	1,2%	0,5%	0,7%	0,8%	82,4%	1,0%
H Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	2,2%	3,1%	35,1%	0,0%	0,5%	79,5%	8,9%
J Anti-infectieux (usage systémique)	4,5%	4,3%	1,0%	96,3%	0,5%	76,1%	0,4%
L Antinéoplasiques et agents immunomodulants	0,3%	0,4%	0,0%	6,0%	0,8%	78,0%	0,0%
M Système musculo-squelettique	2,4%	0,8%	4,1%	0,0%	0,4%	45,5%	2,1%
N Système nerveux	33,4%	28,1%	22,2%	8,5%	0,4%	66,3%	0,7%
P Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	0,1%	0,1%	0,0%	87,5%	0,5%	72,1%	0,0%
R Système respiratoire	2,9%	3,1%	0,5%	0,1%	0,7%	77,2%	0,2%
S Organes sensoriels	0,4%	0,6%	0,1%	0,0%	0,8%	81,5%	0,1%
V Divers	0,4%	0,6%	0,0%	0,0%	0,3%	78,7%	0,0%
NA	0,2%	0,2%	0,0%	0,0%	0,4%	83,1%	0,0%

Tableau 15 : statistiques descriptives des prescriptions extraites par classe ATC

N.B : une même alerte peut se déclencher plusieurs fois sur la prescription d'un même séjour.

On ne constate pas de déséquilibre dans cette répartition : les classes les plus représentées en terme de nombre de lignes de prescription (soient les classes N, A et B qui représentent à elles trois 52% des lignes) sont aussi celles qui présentent le plus d'alertes Thériaque (57% des alertes) et vice-versa.

## Performances des règles

### Valeurs prédictives positives des alertes

Le gold standard choisi dans cette évaluation est l'analyse du pharmacien. La présence d'une IP signe la détection d'une problématique médicamenteuse. Les taux de lignes pour lesquelles une IP a été réalisée au sein des lignes faisant l'objet d'au moins une alerte (à l'exclusion des IP correspondant à une proposition d'équivalence au livret), correspond à une approche de la valeur prédictive positive (VPP) de ces règles. Les résultats selon le type d'alertes sont présentés dans le Tableau 16.

Type d'alerte		VPP (= taux d'IP parmi les alertes concernées)	
Toutes	n = 205537	0,4%	n <sub>IP</sub> = 722
Alertes expertes	n = 2901	1,1%	n <sub>IP</sub> = 33
Rouges	n = 892	1,7%	n <sub>IP</sub> = 14
Oranges	n = 1675	0,9%	n <sub>IP</sub> = 15
Bleues	n = 346	1,4%	n <sub>IP</sub> = 5
Alertes Thériaque	n = 205 400	0,4%	n <sub>IP</sub> = 718
Rouges	n = 184 638	0,4%	n <sub>IP</sub> = 646
Oranges	n = 69481	0,4%	n <sub>IP</sub> = 280
Bleues	n = 188 906	0,4%	n <sub>IP</sub> = 705

Tableau 16 : VPP des alertes

### Sensibilité des alertes

La sensibilité des règles correspond à leur capacité à détecter les lignes sur lesquelles une problématique a été identifiée par le pharmacien, détectée ici par la présence d'une IP sur la ligne. Le taux de lignes présentant au moins une alerte parmi les lignes sur lesquelles une IP a été réalisée par le pharmacien (hors proposition d'équivalence) correspond à une approche de la sensibilité de ces règles. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 17.

Type d'alerte		Sensibilité (= taux d'alertes parmi les lignes avec IP)	
Toutes	Lignes avec IP : n = 1056	68,4%	n <sub>alerte</sub> = 722
Alertes expertes		3,1%	n <sub>alerte</sub> = 33
Rouges		1,3%	n <sub>alerte</sub> = 14
Oranges		1,4%	n <sub>alerte</sub> = 15
Bleues		0,5%	n <sub>alerte</sub> = 5
Alertes Thériaque		68,0%	n <sub>alerte</sub> = 718
Rouges		61,2%	n <sub>alerte</sub> = 646
Oranges		26,5%	n <sub>alerte</sub> = 280
Bleues		66,8%	n <sub>alerte</sub> = 705

Tableau 17 : sensibilité des alertes

### Analyse par règle experte

Parmi les 46 règles testées, 32 ont déclenché des alertes mais 14 n'en ont déclenché sur aucune des 288 318 lignes (soit 43.8%).

Règle experte	Nombre de lignes ayant déclenché l'alerte	Nombre de lignes avec IP hors équivalence déclenchant l'alerte	Taux de lignes à ≥ 1 IP parmi les lignes déclenchant l'alerte	Source de l'alerte
Tramadol inefficace associé à la méthadone	13	2	15,4%	Retours d'expérience
Paracétamol et DFG de 15 à 30 mL/min : posologie à adapter	51	2	3,9%	Retours d'expérience
Colchicine et signes de surdosage	213	7	3,3%	Littérature
Paracétamol et DFG < 15 mL/min : posologie à adapter	31	1	3,2%	Retours d'expérience
Volume d'héparine calcique limité à 0.6 mL (15000 UI) par injection	32	1	3,1%	Littérature
Sujet obèse sous HBPM : surveillance anti-Xa recommandée	683	10	1,5%	Retours d'expérience
Classes d'antihypertenseurs déconseillés chez le sujet âgé	346	5	1,5%	Littérature
Fentanyl d'action rapide + TSO non recommandé	171	2	1,2%	Retours d'expérience
Hypothyroïdie fruste : traitement non nécessaire	563	3	0,5%	Littérature
Anticholinergiques déconseillés chez le sujet âgé	193	1	0,5%	Littérature
Acide tranexamique CI si antécédents de convulsions	18	0	0%	Littérature
Colchicine CI si DFG < 30 mL/min	1	0	0%	Littérature
Clozapine et NFS nécessitant arrêt ou contrôle renforcé	2	0	0%	Littérature
Clozapine et NFS nécessitant arrêt ou contrôle renforcé (codage corrigé)	1	0	0%	Littérature
Colchicine et DFG de 30 à 59 mL/min : posologie à adapter	8	0	0%	Littérature

Règle experte	Nombre de lignes ayant déclenché l'alerte	Nombre de lignes avec IP hors équivalence déclenchant l'alerte	Taux de lignes à ≥ 1 IP parmi les lignes déclenchant l'alerte	Source de l'alerte
Daptomycine ou statine à arrêter si élévation des CPK	85	0	0%	Littérature
CI collyre de brimonidine + antidépresseur imipraminique	2	0	0%	Retours d'expérience
Déséquilibre de la lithémie : posologie du lithium à adapter	7	0	0%	Littérature
CI miconazole + AVK ou AOD	24	0	0%	Littérature
Pipéracilline seule : potentiel oubli du tazobactam	12	0	0%	Littérature
HBPM et activité anti-Xa supérieure au seuil attendu	54	0	0%	Retours d'expérience
Benzodiazépines à demi-vie longue non recommandés chez le sujet âgé	234	0	0%	Littérature
Digoxine per os chez le sujet âgé : posologie à adapter	15	0	0%	Littérature
Posologie maximale de calcium per os journalière	29	0	0%	Retours d'expérience
Nutrition parentérale en perfusion de 24h maximum par poche	10	0	0%	Retours d'expérience
Haute dose de tinzaparine : injection en 2 sites distincts	10	0	0%	Retours d'expérience
Injection IM non recommandée chez le patient sous AOD	18	0	0%	Retours d'expérience
Injection IM non recommandée chez le patient sous AVK	1	0	0%	Retours d'expérience
Injection IM non recommandée chez le patient sous héparine à dose curative (1 injection/jour)	2	0	0%	Retours d'expérience
Injection IM non recommandée chez le patient sous héparine à dose préventive	71	0	0%	Retours d'expérience
Tramadol inefficace associé à la buprénorphine	6	0	0%	Retours d'expérience
Vaccin en IM chez le patient sous anticoagulant : recommandations	54	0	0%	Retours d'expérience
Posologie dabigatran à adapter si associé au vérapamil	0	0	NA	Littérature
Posologie dabigatran à adapter si âge > 80 ans	0	0	NA	Littérature
Lidocaïne par voie IV concentrée à 5 mg/mL maximum	0	0	NA	Retours d'expérience
Hyponatrémie et lithium : risque de surdosage en lithium	0	0	NA	Littérature
Metformine et DFG de 30 à 44 mL/min : posologie à adapter	0	0	NA	Littérature
Metformine et DFG de 45 à 59 mL/min : posologie à adapter	0	0	NA	Littérature
Nifuroxazide CI chez l'enfant < 18 ans	0	0	NA	Retours d'expérience
Stagid® et DFG de 30 à 44 mL/min : posologie à adapter	0	0	NA	Retours d'expérience
Stagid® et DFG de 45 à 59 mL/min : posologie à adapter	0	0	NA	Retours d'expérience
Zarzio® et poids < 60 kg : posologie à adapter	0	0	NA	Retours d'expérience
Zarzio® et poids > 90 kg : posologie à adapter	0	0	NA	Retours d'expérience
Posologie d'énoxaparine limitée à 15000 UI/12h	0	0	NA	Retours d'expérience
Injection IM non recommandée chez le patient sous héparine à dose curative (2 injections/jour)	0	0	NA	Retours d'expérience
IRA et lithium : risque de surdosage en lithium	0	0	NA	Littérature

Tableau 18 : nombre d'alertes et taux d'IP par règle experte

## Evaluation du paramétrage métier de la priorisation

<b>Paramètre</b>	<b>Valeur</b>
Nombre de lignes	288 318
Nombre de lignes avec au moins 1 IP (hors équivalence)	1056
Nombre de lignes avec au moins 1 critère de priorisation de l'analyse	35 879
Nombre de lignes avec au moins 1 critère de priorisation de l'analyse et 1 IP (hors équivalence)	159

*Tableau 19 : statistiques descriptives des prescriptions extraites liés au paramétrage métier de la priorisation*

On obtient ainsi une VPP globale des éléments de priorisation de l'analyse de 0,4% et une sensibilité de 15,1%.

## Analyse des données rétrospectives

### Règles Thériaque

Le remaniement des règles issues de la base Thériaque a permis une nette amélioration du service rendu par cette fonction.

On constate en effet une importante réduction de l'overalerting, avec une diminution directe du nombre d'alertes se déclenchant sur une même période, de manière globale (36.8%) et en particulier au niveau des règles remaniées en raison d'une redondance ou d'une criticité variant en fonction du contexte (réduction de moitié). Les alertes restantes sont donc plus susceptibles d'être lues et prises en compte par l'utilisateur.

Si l'on s'intéresse au détail de la fréquence des alertes par niveau de criticité, qui varie dans le cas des alertes remaniées en raison d'erreurs de criticité dans leur codage, on constate non seulement une réduction non négligeable du nombre total d'occurrences, mais aussi que la grande majorité des alertes de criticité orange (modérée), ont été rétrogradées à un niveau bleu, (faible), et d'autres alertes de cette catégorie ont été grisées (c'est-à-dire toujours consultables si souhaité, mais n'apparaissant plus par défaut). On évite ainsi d'alerter inutilement l'utilisateur : en sachant que la criticité indiquée correspond réellement au niveau de risque décrit (par exemple « association déconseillée » dans le cas d'interactions médicamenteuses classées en orange), il est plus susceptible de prendre en compte l'information et éventuellement réaliser une IP en conséquence. En effet, les informations de type précaution d'emploi d'un médicament sont généralement peu consultées pendant l'analyse pharmaceutique, contrairement aux associations déconseillées et contre-indications(40).

Dans le cas des alertes remaniées pour des raisons d'ergonomie, la fréquence de survenue n'a pas été modifiée par le remaniement, mais leur qualité a été améliorée d'une autre façon. En effet, le texte initial étant jugé indigeste, mal structuré ou pouvant être amélioré par un ajout d'information, les corrections apportées contribuent à les rendre plus pertinentes pour l'utilisateur. Cela pourra être mis en évidence une fois PharmIA® utilisée en routine dans l'analyse pharmaceutique grâce à une analyse des retours utilisateurs : ceux-ci auront la possibilité de cocher la proposition de leur choix sur l'utilité de chaque alerte qu'ils rencontreront.

Cependant, on observe un déséquilibre entre la sensibilité et la VPP globales des règles Thériaque. La première est relativement élevée et la seconde très faible. Cela traduit probablement le fait qu'elles sont très peu ciblées sur les éléments pertinents pour identifier le caractère

problématique d'une situation et couvrent énormément de situations différentes, au point que la majorité des prescriptions déclenche une ou plusieurs alertes. La probabilité pour les prescriptions de faire l'objet d'une alerte Thériaque est donc élevée ; ainsi la probabilité pour une prescription problématique de faire l'objet d'au moins une alerte (sensibilité) est élevée aussi, pour autant lorsque l'alerte sort elle est rarement pertinente au point de faire l'objet d'une IP (VPP faible). L'utilisateur est beaucoup trop fréquemment alerté car ces prescriptions ne font que rarement l'objet d'IP. En résumé, les prescriptions problématiques sont fréquemment détectées par les règles Thériaque, mais l'overalerting est si élevé qu'il nuira à la prise en compte de ces alertes.

### Règles expertes

Le jeu de règles analysé montre de faibles VPP (1,1%) et sensibilités (3,0%) globales. Dans la majorité des cas, les alertes se sont déclenchées sur des prescriptions n'ayant pas fait l'objet d'IP. La sensibilité est encore plus faible que celle des règles Thériaque, ce qui s'explique probablement par leur nombre, étant beaucoup moins nombreuses : 5 234 607 alertes causées par 13 015 règles Thériaque vs. 15 431 alertes causées par 46 règles expertes. La sensibilité des alertes expertes est donc potentiellement sous-estimée par rapport à celle des alertes Thériaque.

De nombreuses lignes avec alerte issue de règle experte ne présentent pas d'IP, soit parce que le pharmacien n'a pas jugé pertinent d'alerter sur la problématique concernée, soit parce qu'il n'a pas détecté celle-ci. Cela signe potentiellement un manque de précision des paramètres qui vont déterminer la pertinence de l'IP : les règles devront donc être affinées pour améliorer leurs performances, en améliorant la VPP sans nuire à la sensibilité de façon inacceptable. Si l'on s'intéresse à des études comparables(41–43) ayant utilisé le même critère de décision (c'est-à-dire l'IP ou le contact du prescripteur par le pharmacien), on retrouve des VPP globales de l'ordre de 10 à 23% et des sensibilités globales de l'ordre de 8 à 12%. Ces chiffres sont meilleurs que ceux observés sur notre jeu de règles, mais ils reflètent également la difficulté de cibler efficacement les prescriptions problématiques sans entraîner trop d'overalerting.

Concernant le détail de l'analyse pour chaque règle experte, on constate qu'une grande partie des règles (30%) n'a déclenché d'alertes sur aucune ligne. Cela soulève la question de la pertinence de ces règles : pour certaines d'entre elles on peut supposer un problème de codage, qui sera donc à optimiser. On peut également envisager que certaines situations soient rares au point de ne pas être survenues sur toute la période d'analyse, ou encore un problème lié à la qualité de l'extraction de données.

Il est par ailleurs impossible avec les données actuelles de calculer des paramètres telles que VPP et sensibilité individuellement, car le lien potentiel entre l'alerte et les éventuelles IP

réalisées sur la ligne n'est pas connu. Le taux de lignes sur lesquelles une IP a été réalisé parmi les lignes ayant déclenché l'alerte a pu être calculé : on observe que de manière générale, une faible proportion des lignes avec alerte ont fait l'objet d'IP. Cela ne signifie cependant pas forcément que la règle couvre mal les situations problématiques. En effet, le choix du gold-standard pour déterminer la présence d'une situation problématique influence les résultats et peut faire l'objet de discussion. Ici, pour l'évaluation globale du jeu de règles, le gold-standard choisi était l'avis du pharmacien, la présence d'une problématique était donc détectée par la présence d'une IP. Toutefois, la plupart des règles ont été codées de manière strictement conforme avec les conditions recherchées : par exemple, le code d'une règle alertant d'une contre-indication de la colchicine liée au DFG contient exactement les conditions « prescription de colchicine » + « DFG < 30 mL/min » (contrairement à certaines règles utilisant des moyens détournés tels que rechercher la prescription d'antiépileptiques pour s'approcher de la condition « antécédents de convulsions »). Pour ces règles, on peut raisonnablement estimer que l'alerte se déclenche dans toutes les situations concernées : on pourrait alors supposer que le faible taux d'IP signifie seulement que le pharmacien n'a pas réalisé d'IP sur la problématique, soit involontairement, soit après avoir jugé qu'alerter le prescripteur n'était pas judicieux. Ainsi, si pour ces règles simples on objective la présence d'une situation à risque en prenant pour référence sa détection, signée par la présence d'une alerte, on estime que la sensibilité de ces règles est de 100%. Dans ce cas, l'indicateur « taux de lignes avec IP parmi les lignes avec alerte » représente non pas la capacité de la règle à détecter à raison les situations à risque, mais celle du pharmacien à réaliser une IP dans la situation en question. Il s'agit d'un indicateur de sensibilisation du pharmacien.

Si l'on s'intéresse à la VPP globale, celle du jeu de règles expertes est meilleure que celle des règles Thériaque, mais elle reste faible. Ces règles sont donc à optimiser : cela devra être un des rôles du comité de supervision des règles, décrit plus bas, qui permettra d'améliorer leurs performances par un meilleur arbitrage de leurs conditions, par exemple en déterminant des seuils de valeurs biologiques conditionnant le déclenchement des alertes, dans l'optique d'alerter le pharmacien uniquement dans les situations méritant réellement une IP, dans le but de réduire l'overalerting(41). Concernant les seuils de valeurs biologiques, il faut déterminer s'il est préférable de les fixer sur les intervalles de normalité ou de s'en éloigner pour ne détecter que des cas plus graves. Ce paramètre nécessite un arbitrage en fonction du nombre d'alertes déclenchées selon le seuil et de l'avis expert sur la pertinence clinique et le risque de s'éloigner de la borne de normalité. La solution de l'arbitrage collégial et pluridisciplinaire apparaît la plus sécurisante pour encadrer ces choix(44).

L'arbitrage entre sensibilité et VPP est un enjeu complexe dans la conception d'un jeu de règles dans un SADM : si on détecte les situations de façon large et imprécise, la sensibilité est bonne, autrement dit peu de situations à risque sont omises. Mais cela n'est pas satisfaisant si la VPP est faible car cela est signe d'overalerting : les situations à risque réel risquent de ne pas être prises en compte car noyées dans un flux d'alertes non pertinentes(45,46). En ciblant mieux les critères qui rendent l'intervention pertinente on augmente la VPP, mais il faut prendre garde à doser ce ciblage de manière à conserver la possibilité pour les règles de couvrir l'ensemble des situations potentiellement graves que l'on souhaite adresser.

On remarque aussi qu'une importante part de ces règles n'ont pas du tout déclenché d'alerte sur les prescriptions analysées, ou avec une faible fréquence. Il existe plusieurs explications possibles : les situations détectées par ces règles peuvent s'avérer rares au point de ne pas apparaître au cours des 6 mois analysés. En effet, cela correspond principalement aux règles créées à partir de cas exposés en revue des IP, or le principe même de ces réunions étant de présenter des cas de prescriptions susceptibles de présenter des difficultés à l'analyse pharmaceutique, il s'agit souvent de situations relativement rares, donc moins susceptibles de faire l'objet d'alertes PharmIA® durant la période analysée, et également peu couvertes par les alertes de la base Thériaque. Les règles élaborées à partir de données de la littérature et des RCP des médicaments semblent plus susceptibles de mener à des IP.

L'absence de déclenchement d'alertes pour certaines règles peut aussi s'expliquer par d'éventuels problèmes de codage, empêchant ce déclenchement dans des situations où les conditions étaient pourtant réunies. Cette observation implique la nécessité de revenir sur ce codage afin de déceler les éventuelles erreurs, les corriger, puis simuler les règles sur des exemples de prescriptions concernées pour vérifier que l'alerte apparaît bien quand cela est souhaité. Réciproquement, il serait aussi intéressant d'évaluer les règles de manière plus fine, en analysant un échantillon de prescriptions sur lesquelles des alertes se sont déclenchées afin de vérifier si celles-ci étaient justifiées au regard des données du dossier patient informatisé, et inversement extraire des prescriptions dont on sait qu'elles répondent aux conditions d'une alerte, et vérifier si celle-ci se déclenche bien. En cas de présence ou d'absence injustifiée d'une alerte, cela peut indiquer un problème dans le codage de la règle.

### [Paramétrage métier de la priorisation](#)

Les performances de cette fonctionnalité sont sur le même modèle que les règles Thériaque : la sensibilité est bonne (14,8%) mais la VPP très faible (0,5%). Il existe un manque de finesse dans la détection des situations réellement à risque, avec la prise en compte de nombreuses prescriptions ne présentant au final pas de problématique menant à IP. Cela entraîne là aussi un

overalerting. Ces résultats remettent en question la pertinence du paramétrage choisi pour cette fonctionnalité : il paraît plus efficace d'alerter sur les situations à risque uniquement via des règles expertes plus finement ciblées. Si cette fonction est conservée, il est nécessaire de l'améliorer par des arbitrages qui pourront être discutés en comité de supervision des règles au regard des chiffres issus de cette évaluation et de l'avis des experts sollicités.

Toutefois, il n'est pas toujours possible de créer des règles permettant de bien détecter une situation problématique. En effet, il peut être nécessaire pour être pertinent d'accéder à des données qui ne sont pas structurées, ou mal renseignées, ou issues de données non disponibles. Par exemple pour aborder finement des problématiques relatives aux antibiotiques, il est important d'accéder à des données relatives à l'indication de l'antibiotique, ou encore les résultats de l'antibiogramme. Ces données sont difficiles à exploiter. Ainsi, il est difficile d'aborder ce type de problématiques par des règles levant des alertes. Pour autant, on sait que des problématiques peuvent fréquemment survenir. Aussi, dans ces cas-là, une fonctionnalité de ciblage de classes thérapeutiques à risque, sans éléments de contexte, peut être une bonne approche pour organiser l'analyse pharmaceutique. Le pharmacien souhaitera analyser les prescriptions de médicaments à risque en priorité même s'il n'a pas d'éléments plus précis pour déceler les anomalies.

En pharmacie clinique, notamment dans le domaine de l'analyse pharmaceutique, il existe des scores pour détecter les situations à risque et ainsi cibler les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'intervention d'un pharmacien à l'hôpital, qui peuvent servir de base à un tel paramétrage de priorisation des patients. On peut citer par exemple la grille élaborée par l'OMEDIT Normandie(47) avec des critères tels que l'âge, la fonction rénale, la présence de diabète ou autres comorbidités, la polymédication... Cependant, ces scores sont généralement peu discriminants et ne permettent pas d'identifier tous les patients à risque iatrogène. Il est donc nécessaire d'évaluer la capacité du système à cibler correctement les situations à risque afin d'ajuster ces critères de ciblage par la suite(48,49).

Une telle évolution impliquera également la prise en compte d'autres éléments de la prescription ne se limitant pas aux codes et classes ATC des médicaments ciblés, tels que le poids du patient, des débits de perfusion...Par exemple, en néonatalogie, une analyse systématique par le pharmacien clinicien des prescriptions de médicaments injectables chez les nourrissons de faible poids serait souhaitable pour contrôler l'adéquation entre les doses et débits prescrits : un tel paramétrage de PharmIA® permettrait de cibler ces prescriptions.

On peut cependant se poser la question de la limite à partir de laquelle il est préférable de cibler les situations souhaitées à l'aide de règles à dire d'experts plutôt que via le paramétrage métier de priorisation. Les alertes expertes permettent en effet plus de précision grâce à la possibilité de

proposer différentes conduites à tenir adaptées à chaque situation ciblée. Ces différents outils sont en réalité complémentaires, et un SADM hybride associant différentes approches dans la détection des risques iatrogènes semble être une solution intéressante(50).

## Limites

Il faut tenir compte du fait que certaines règles Thériaque remaniées ne sont pas encore mises en production (notamment celles avec un seuil biologique restant à déterminer) donc pas évaluées. Il existe donc encore une marge de progression à explorer quand ces règles seront actives.

Il faut aussi noter que l'extraction des interventions pharmaceutiques réalisées sur la période donnée n'a pas pu être effectuée à partir de PharmIA® : elle provient donc d'une requête sur les prescriptions du logiciel Cerner Millennium®, reliée ensuite à l'extraction des alertes PharmIA® sur le même échantillon de prescription. Cette requête n'a pas fait ressortir la totalité des IP effectuées sur la période extraite, ce qui entraîne probablement une sous-estimation de la VPP des règles.

Il existe une limite à cet indicateur : le lien entre l'IP et l'alerte n'est pas réalisé, on ne sait donc pas si l'alerte qui a permis de prioriser la ligne concerne bien le problème sur lequel le pharmacien est intervenu. De plus, les critères analysés sont « au moins 1 alerte sur la ligne » et « au moins une IP sur la ligne », on ne sait donc pas non plus quelle alerte est en lien avec l'IP et vice-versa pour les lignes qui en comportent plusieurs. Il s'agit d'une évaluation globale et non règle par règle, mais cet indicateur permet d'évaluer au moins la capacité à alerter sur des lignes sur lesquelles un problème valant IP est effectivement présent.

On saura exactement si les règles expertes sont performantes en les évaluant une par une avec plus de précision. La VPP sera évaluée de façon quotidienne une fois PharmIA® utilisé en routine puisque les utilisateurs pourront tracer s'ils ont jugé l'alerte utile. A terme il sera également possible de réaliser des IP liées aux alertes, le lien entre IP et alerte sera donc réellement connu.

Il faut également se poser la question du choix de la présence d'une IP comme gold-standard pour considérer une prescription comme à risque, comme évoqué précédemment dans l'analyse des performances de chaque règle experte(41). Cela entraîne probablement une sous-estimation du nombre de prescriptions réellement concernées par des problématiques méritant d'être signalées au prescripteur : une absence d'IP peut signifier que le pharmacien a validé la ligne sans avoir détecté la problématique (par méconnaissance du risque, par inexpérience, par simple omission...). Un certain nombre d'alertes ont donc potentiellement été considérées à tort comme injustifiées (faux positifs au lieu de vrais positifs) dans notre évaluation du jeu de règles. Cependant, cette hypothèse justifie d'autant plus l'aide potentielle apportée par les SADM

proposant des alertes pour l'analyse pharmaceutique : celles-ci devraient inciter le pharmacien à réaliser des IP justifiées dans des situations où il n'aurait pas détecté la problématique par lui-même. Cette hypothèse devra être vérifiée après une période d'utilisation de PharmIA® en routine dans l'établissement : le nombre d'IP aura-t-il effectivement augmenté grâce aux alertes ?

Pour évaluer plus précisément le jeu de règles étudié ici, une analyse des retours des utilisateurs de PharmIA® devra être réalisée. En effet, à chaque alerte rencontrée au cours de l'analyse pharmaceutique des prescriptions, le pharmacien a la possibilité de l'évaluer en sélectionnant si l'alerte est juste, juste mais triviale, ou non justifiée. Il peut également ajouter un commentaire en texte libre s'il le souhaite. Une analyse de ces retours sur l'ensemble des prescriptions d'une période donnée sera utile afin d'optimiser davantage la base de règles à dire d'experts et Thériaque : cela permettra de les rendre plus pertinentes et adaptées à la pratique des pharmaciens utilisateurs, avec une meilleure maîtrise de l'overalerting. Une telle évaluation faisait partie des objectifs initiaux de ce travail, mais n'a pu être mise en place à ce jour suite à l'important retard de mise en place de PharmIA® en routine dans l'établissement lié à sa contractualisation avec le CHV.

### Difficultés de codage des règles

La qualité des données et du codage des règles sont des enjeux importants dans l'élaboration de règles pertinentes.

Une des étapes les plus importantes et complexes dans le processus de création de règles à dire d'experts est le codage en langage informatique des conditions dans lesquelles l'alerte doit se déclencher. La traduction d'une recommandation en langage informatique nécessite de choisir dans les données les variables qui représenteront chacun des éléments d'intérêt. Ces données structurées doivent donc être disponibles dans le dossier patient informatisé, accessibles au SADM et fiables.

Parfois les éléments recherchés existent tels quels dans les données (par exemple une donnée biologique), parfois non : le choix des moyens détournés employés pour détecter les conditions souhaitées est donc un enjeu majeur. Par exemple, si on souhaite détecter un signe clinique, il est impossible de le coder directement, mais il est possible de détecter la prescription de médicaments indiqués dans le traitement de ce symptôme (antidiarrhéiques si l'on veut détecter une diarrhée, des anticonvulsivants pour détecter des antécédents d'épilepsie...)(51). A l'avenir il sera potentiellement possible d'utiliser les codes CIM10 renseignés sur le séjour hospitalier pour coder des règles dans PharmIA®, afin de détecter avec plus de précision des pathologies lorsqu'elles sont liées au motif d'hospitalisation du patient, mais cette fonction n'est pas encore disponible à

ce jour. Dans d'autres situations il n'est parfois tout simplement pas possible de détecter l'élément recherché.

Par exemple, pour détecter les médicaments concernés par l'alerte, il est possible d'utiliser leur code ATC (relatif à une dénomination commune internationale ou à une classe pharmaceutique, toutes spécialités confondues), leur code UCD (relatif à une spécialité pharmaceutique et à une de ses présentations) ou encore leur DCI en toutes lettres. Cela permet généralement d'être exhaustif (ATC et DCI) ou au contraire spécifique (UCD) dans le panel de produits détectés par la règle en fonction de ce qui est souhaité. L'utilisation de classifications plutôt que de libellés permet à la règle d'être utilisable dans n'importe quel établissement et permet à la règle d'être pérenne, contrairement à une règle basée sur un libellé, qui devra être remise à jour en cas de modification de celui-ci. En revanche, les produits de nutrition entérale, bien qu'ils soient souvent prescrits informatiquement et peuvent faire l'objet d'interventions pharmaceutiques, ne sont pas des médicaments et ne font pas partie des classifications ATC et UCD. Pour les détecter dans les données, une solution envisageable serait d'intégrer dans le code de la règle la référence commerciale de chaque produit concerné (par exemple tous ceux appartenant au livret thérapeutique de l'établissement), mais cette solution n'est pas optimale car potentiellement fastidieuse, non transposable d'un établissement à l'autre et peu fiable en cas de changements de marché.

Cette problématique de changements de marchés, et plus largement l'existence fréquente de plusieurs spécialités pharmaceutiques pour une même DCI, doivent être prises en compte dans le codage. Il est nécessaire d'être le plus exhaustif possible dans la liste des médicaments inclus dans le code afin de détecter avec une sensibilité suffisante les prescriptions concernées par l'alerte.

Selon les logiciels utilisés, toutes les données pouvant être utiles dans le codage d'une règle ne sont pas forcément intégrées dans le système. Dans le cas de PharmIA®, certaines règles envisagées n'ont pas pu être mises en place pour cette raison, ou de manière non optimale. C'était le cas notamment des doses rapportées au poids, utiles pour de nombreuses règles potentielles portant sur des posologies non respectées : par exemple une règle détectant un surdosage en paracétamol chez le patient de poids inférieur à 50 kg nécessite cette donnée pour vérifier si la posologie ne dépasse pas les 60 mg/kg par jour. Il serait cependant envisageable de décomposer une telle règle en plusieurs, en associant différentes fourchettes de poids aux fourchettes de dose correspondantes. On peut également citer les valeurs absolues des taux de leucocytes qui ne font pas partie du panel de paramètres biologiques détectables et qui sont nécessaires pour coder une règle sur la surveillance de la NFS chez le patient sous clozapine : seules les valeurs relatives en

pourcentage sont disponibles, et il n'est pas possible d'intégrer au code le calcul permettant de passer de l'une à l'autre.

### Enjeu de la conduite à tenir

Après avoir prévu les conditions et le codage d'une règle avec pertinence, il est nécessaire de rédiger le texte qui apparaîtra à l'utilisateur quand l'alerte se déclenchera. La problématique identifiée doit être décrite avec clarté, puis une conduite à tenir doit être proposée. En effet, en l'absence de conduite à tenir dans l'alerte, l'utilisateur sera plus susceptible de l'ignorer, n'ayant pas forcément connaissance de celle-ci ou n'ayant pas suffisamment de temps ou de ressources pour rechercher l'information par lui-même. De plus, proposer une même action à tous les utilisateurs confrontés à l'alerte contribue à une harmonisation des pratiques (au niveau des suggestions faites aux prescripteurs via les IP, et par conséquent des prescriptions elles-mêmes), tout en incitant à respecter les recommandations en vigueur ou les protocoles internes à l'établissement.

La détermination de ces conduites à tenir est donc un enjeu important dans l'élaboration des règles à dire d'experts : elles doivent être validées institutionnellement afin d'assurer leur pertinence et leur conformité aux recommandations des sociétés savantes le cas échéant. En l'absence de directives déjà clairement définies par de telles recommandations, par le RCP des médicaments, etc., il peut être nécessaire de définir une conduite à tenir commune à partir des avis de différents professionnels de l'établissement concernés : une discussion doit alors avoir lieu, par exemple entre les pharmaciens responsables de l'élaboration des règles, des pharmaciens cliniciens et des médecins spécialistes du sujet sur lequel porte la règle. Les modalités de validation des conduites à tenir doivent être déterminées en amont. Cette mission peut par exemple faire partie du rôle d'un comité de supervision des règles(20).

Cependant il n'existe pas toujours de proposition pertinente à inclure. Dans l'optimisation des règles du logiciel PharmIA®, cela s'observe notamment au niveau du travail effectué sur les règles de la base Thériaque. Parfois, l'adaptation de ces règles a seulement pour objectif de limiter l'overalerting du pharmacien en ajoutant des conditions au codage. Par exemple, il existe une règle Thériaque correspondant initialement à l'association d'une insuline et d'un beta2-mimétique, alertant sur le risque d'augmentation de la glycémie. La seule conduite à tenir dans ce cas serait d'augmenter la posologie de l'insuline si la glycémie augmente, mais réaliser une IP avec cette proposition n'aurait que peu d'intérêt pour le prescripteur, l'insuline étant de toute façon adaptée à la glycémie pour tout patient en recevant à l'hôpital. On peut alors proposer une modulation du niveau de criticité en fonction d'un seuil de glycémie défini, dans le seul but d'alerter le pharmacien

avec une moindre intensité dans le cas où ce taux est normal (à défaut de simplement désactiver l'alerte, ce qui est réglementairement impossible concernant les règles Thériaque).

### Comité de supervision des règles

Le développement d'un jeu de règles à dire d'expert ainsi que l'optimisation des règles Thériaque nécessite d'être supervisé : afin de valider les règles élaborées et discuter de manière collégiale de points tels que la délimitation des conditions de déclenchement des alertes (par exemple la détermination de seuils biologiques, ou de données à prendre en compte pour détecter certaines pathologies), les conduites à tenir à proposer dans l'alerte, un comité de supervision des règles pourra être réuni.

Une réflexion a été menée pour déterminer le processus optimal à mettre en place pour cette supervision. Les prérequis identifiés étaient les suivants :

- Légitimité scientifique des acteurs
- Variété des acteurs(44)
- Validation institutionnelle
- Veille sur les résultats
- Veille scientifique
- Organisation fonctionnelle

Le comité se composera donc idéalement de pharmaciens et de médecins spécialistes concernés par les règles nécessitant leur expertise. A ce jour, il n'a pas encore pu être réuni en raison du délai d'obtention des premiers résultats d'évaluation du jeu de règles initial. Ceux-ci sont en effet nécessaires pour servir de base de réflexion à la discussion prévue.

### Place des SADM dans l'analyse pharmaceutique et rôle du pharmacien

Les SADM destinés à la sécurisation de la prescription médicamenteuse peuvent avoir un impact positif sur des critères tels que la performance des prescripteurs ou la sécurité des patients, mais cet avantage est conditionné par des critères tels que le niveau d'overalerting, l'ergonomie de l'outil, la proposition de conduites à tenir pertinentes, la qualité des données accessibles à l'algorithme(11,52)...

Les travaux menés sur les SADM d'analyse pharmaceutique tels que celui-ci montrent que les alertes associées à de règles à dire d'expert sont un bon complément aux bases médicamenteuses (telles que la base Thériaque) dans la détection des risques iatrogènes au sein des prescriptions informatisées. Ces bases constituent un socle de sécurité nécessaire, et les règles expertes

permettent d'aller plus loin et de personnaliser la façon dont l'utilisateur est alerté en fonction des besoins propres à chaque établissement.

Cette possibilité a un impact positif : en effet, il existe plusieurs types de règles variant selon le type de données sur lesquelles elles se basent. La possibilité de personnalisation d'un jeu de règles permet notamment de traiter de sujets non couverts par les bases intégrées dans les logiciels du marché, ou provenant de bases pour l'instant extérieures à ces logiciels. On peut citer par exemple le site GPR(53), proposant entre autres des adaptations posologiques de médicaments selon la fonction rénale du patient à partir de la littérature existante, sur lequel on peut s'appuyer pour l'élaboration de nombreuses règles expertes sur le sujet.

La possibilité d'optimiser les règles tirées des bases existantes, comme c'est le cas de PharmIA®, permet de pallier leur manque de finesse dans la détection des éléments qui les rendent pertinentes. Par exemple, l'interaction des héparines avec l'acide acétylsalicylique comporte plusieurs niveaux de criticité dépendant de différents critères : la dose par prise et journalière de l'acide acétylsalicylique, la posologie de l'héparine (dose curative ou préventive) et l'âge du sujet. Il s'agit d'une « association déconseillée » dans le cas d'héparine à dose curative et/ou sujet âgé associée à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire (à partir d'1 g par prise ou 3 g par jour), antalgique ou antipyrétique (à partir de 500 mg par prise), mais seulement d'une interaction « à prendre en compte » dans les autres situations. Les alertes correspondantes dans les SADM ne tiennent pas compte de cette nuance et classent par défaut l'alerte dans la criticité la plus élevée (ici « association déconseillée »), y compris dans les situations où le niveau de l'interaction est en réalité plus bas, d'où l'intérêt d'avoir pu optimiser cette règle en lui permettant de présenter un niveau de criticité adapté aux conditions de la prescription.

PharmIA® a donc pour objectif de fonctionner à partir de plusieurs sources de règles différentes : les bases médicamenteuses existantes telles que Thériaque ou d'autres à l'avenir comme GPR pour cerner l'essentiel des problématiques, et les règles expertes pour détecter des situations plus spécifiques non traitées dans ces bases.

Aujourd'hui, plusieurs systèmes d'aide à la décision médicale destinés à assister à l'activité d'analyse pharmaceutique offrent aux pharmaciens la possibilité d'optimiser les systèmes par la création de règles. Le travail de création et d'optimisation de règles pour le logiciel PharmIA®, décrit ici, illustre le rôle important du pharmacien dans le développement de ce type de jeux de règles. Son expertise est nécessaire au recueil et au choix d'informations scientifiques fiables et actualisées, afin d'en extraire des règles pertinentes et adaptées à la pratique des utilisateurs, et de traduire celles-ci en langage informatique via des paramètres détectables par le système.

Il existe un enjeu majeur au niveau de la veille bibliographique et plus généralement de la supervision des bases de règles pour assurer leur actualisation au regard des recommandations les plus récentes, leur pertinence et leur adéquation au besoin de l'établissement. Mais cette activité chronophage repose pour l'instant sur les utilisateurs, et il existe un enjeu sur la manière dont elles doivent être entretenues, validées et partagées.

### Partage à l'échelle nationale

La possibilité pour les utilisateurs des différents SADM existants de les alimenter en règles expertes soulève le sujet du partage de ce travail à l'échelle nationale.

Un des aspects à prendre en compte dans l'élaboration de bases de règles à dire d'experts est la veille scientifique. En effet, il est indispensable de s'assurer que ces règles sont toujours conformes aux recommandations de société savantes, AMM (Autorisations de Mise sur le Marché), études, etc., les plus récentes(11). En cas de nouvelles recommandations ou autres changements, il faut alors modifier ou créer de nouvelles règles en conséquence. On peut imaginer une organisation à l'échelle nationale pour assurer cette mission de manière suivie et exhaustive.

Dans le cas des bases de règles, il est également important de conserver une transparence sur la façon dont elles ont été élaborées, notamment concernant les sources bibliographiques utilisées et les modalités de validation institutionnelle. Les autres utilisateurs peuvent alors juger de l'adéquation ou non de ces modalités dans leur établissement.

Le degré d'expertise nécessaire est également une question à prendre en compte, aussi bien dans le partage de règles expertes que de modalités de priorisation assistée par IA. Des SADM capables d'adresser des sujets pointus peuvent se révéler utiles dans des contextes nécessitant une analyse poussée des prescriptions, par exemple lorsque l'utilisateur est un pharmacien clinicien rattaché à un service de soins, donc à une spécialité médicale définie, mais des règles trop spécialisées ne sont pas forcément adaptées à tous les profils d'utilisateurs. Un pharmacien dont l'activité d'analyse pharmaceutique est plus généraliste n'aura pas forcément le besoin et la spécialisation adéquats pour utiliser des règles relevant d'une hyperspécialisation, des alertes trop spécifiques risquent de le surcharger. De même, un interne et un senior n'auront pas forcément les mêmes compétences. La question se pose donc de prioriser ou non les mêmes dossiers de la même façon selon le statut de l'utilisateur. Des fonctionnalités dans les logiciels permettant un tel arbitrage (par exemple un tri des alertes ou des paramètres de priorisation différents en fonction de l'utilisateur) pourraient présenter un intérêt certain.

De nombreux établissements travaillant sur des bases de règles destinées à différents SADM, il existe une réflexion pour déterminer comment un partage de ces bases élaborées par chacun

d'entre eux est possible. Il est probable que chaque établissement ne soit pas intéressé par la totalité des règles développées par les autres, en fonction de facteurs tels que les spécialités médicales retrouvées dans l'établissement, la place de l'analyse pharmaceutique dans celui-ci, la complexité des pathologies prises en charge... En effet, la possibilité de personnaliser un jeu de règles en fonction des besoins de l'établissement augmente leur sensibilité et leur spécificité(51). Afin de permettre un tri dans les jeux de règles proposé, la question du partage du paramétrage de ces règles est soulevée : chaque établissement pourrait ainsi analyser celui-ci et déterminer l'adaptation ou non de chaque règle à son activité, et éventuellement le corriger le cas échéant.

On peut aussi imaginer des bases de règles plus globales, consultables au niveau national, et adaptables aux différents SADM du marché, afin de mettre en commun l'expertise de chacun. On peut citer le projet PharmLABS®(55), dont l'objectif est de permettre aux utilisateurs de SADM, quel qu'en soit l'éditeur, de partager des règles ou procédures avec les autres membres. La question de la manière dont les informations doivent être renseignées pour garantir transparence, rigueur scientifique et facilité d'utilisation et de partage a été longuement discutée lors d'ateliers de travail des membres. L'importance notamment d'indiquer aux autres membres le mode de validation institutionnelle du contenu proposé et ses références bibliographiques sont les paramètres qui revêtent un intérêt particulier.

La réflexion sur les modalités de partage de règles fait également l'objet de travaux au niveau national par le groupe des utilisateurs de systèmes d'aide à la décision médicale créé à l'initiative du CHU de Lille, qui a récemment constitué un groupe de travail sur le partage des règles des SADM. C'est également un sujet de réflexion au sein du groupe « E-pharmacie » de la Société Française de Pharmacie Clinique.

L'évaluation des SADM revêt un enjeu majeur sur le plan scientifique, et est importante pour l'adoption de ces systèmes par les utilisateurs particulièrement attachés à la fiabilité de leurs outils d'analyse pharmaceutique. De plus en plus de centres utilisent des SADM mais tous n'ont pas nécessairement une structuration de la recherche telle qu'ils accèdent facilement à des ressources permettant de construire et mener une évaluation rigoureuse de leurs outils. Un groupe de travail sur l'évaluation et la valorisation des SADM a également été créé par le groupe des utilisateurs des SADM pour réfléchir à ces questions et partager des éléments méthodologiques au niveau national.

### Etapes à venir

Suite à ce premier travail d'optimisation, de création et d'évaluation d'un jeu de règles, l'identification des problématiques permettra de mener à un remaniement de celui-ci. Les règles à dire d'experts nécessitant des améliorations pourront être corrigées, et de nouvelles règles à dire d'experts pourront être élaborées dans l'optique de cibler les problématiques faisant le plus souvent l'objet d'interventions pharmaceutiques. D'autres pistes menant à la création de nouvelles règles pourront également être explorées, telles que des mises à jour de recommandations de sociétés savantes, ou encore le ciblage de thématiques guidé par des choix institutionnels propres à l'établissement. L'évaluation du jeu de règles peut servir de point de départ pour orienter de futures règles à dire d'expert dans les directions appropriées : les deux approches à adopter sont de cibler, d'une part, les sujets sur lesquels les pharmaciens réalisent déjà des interventions pharmaceutiques de manière fréquente, et d'autre part des risques iatrogènes plus spécifiques et moins courants.

Le futur comité de supervision devra analyser les résultats de ce travail. Des ajustements du jeu de règles pourront être ainsi être réalisés. Par ailleurs, le démarrage imminent de l'usage de PharmIA® en routine dans notre établissement permettra de débiter le recueil de retours utilisateurs. Ces perspectives permettront d'entrer dans le processus de management continu de la qualité du jeu de règles.

### Perspectives de l'IA

L'intelligence artificielle, comme dans de nombreux autres domaines médicaux, est un outil intéressant à intégrer dans les SADM destinés à l'analyse pharmaceutique(24). Il existe différents projets sur le sujet, par exemple à Strasbourg(25). Dans ce dernier, l'intelligence artificielle utilisée fonctionne en auto-apprentissage à partir des interventions pharmaceutiques réalisées par les pharmaciens. Le système détermine petit à petit les situations dans lesquelles les IP sont fréquentes, afin de cibler les prescriptions sur lesquelles il est le plus pertinent d'alerter le pharmacien.

A ce jour, PharmIA® dispose déjà d'une fonction ajustant les paramètres contextuels selon l'utilisation qu'en font les pharmaciens : il s'agit de mettre en évidence pour chaque ligne de prescription les données clinico-biologiques à prendre en compte lors de l'analyse pharmaceutique, et inversement les médicaments pouvant être impactés par chacun de ces paramètres.

A terme, un auto-apprentissage destiné à proposer des règles en fonction des IP fréquentes tel que décrit précédemment devrait être intégré à PharmIA®.

Ce travail illustre la complémentarité des différentes approches existantes dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse via l'utilisation de systèmes d'aides à la décision médicale pour l'analyse pharmaceutique. L'intelligence artificielle, la priorisation basée sur des listes de médicaments à risque et le développement de règles reposant sur une expertise pharmaceutique en font partie.

Le domaine médical, et en particulier celui de la pharmacie clinique, entre dans une nouvelle ère où de tels outils vont continuer à se développer : pour les intégrer de manière pertinente dans notre activité, il apparaît donc nécessaire d'adresser de nombreux sujets tels que les questions de partage des règles élaborées par les différents utilisateurs ou la complémentarité des apports de l'intelligence artificielle et de l'expertise de professionnels de santé spécialistes. Des questions d'ordre réglementaire sont également à soulever : les SADM dont il est question ici sont des dispositifs médicaux, ils nécessitent donc un marquage CE dont les critères devront s'adapter à ces outils en évolution constante. Dans le domaine médical comme dans de nombreux autres dans lesquels l'intelligence artificielle s'implante progressivement, les années à venir seront sources de riches enseignements, dont il faudra tenir compte pour une utilisation de plus en plus pertinente de tels outils, et pour en tirer les meilleurs bénéfices.

1. Berner ES. Clinical Decision Support Systems: State of the Art. :26.
2. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Rapport final. :206.
3. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System [Internet]. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cité 12 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
4. Roumeliotis N, Sniderman J, Adams-Webber T, Addo N, Anand V, Rochon P, et al. Effect of Electronic Prescribing Strategies on Medication Error and Harm in Hospital: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* oct 2019;34(10):2210-23.
5. Nuckols TK, Smith-Spangler C, Morton SC, Asch SM, Patel VM, Anderson LJ, et al. The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 4 juin 2014;3:56.
6. Radley DC, Wasserman MR, Olsho LE, Shoemaker SJ, Spranca MD, Bradshaw B. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2013;20(3):470-6.
7. HAS. Etude des systèmes d'aide à la décision médicale [Internet]. 2010 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/etude\\_sadm\\_etat\\_des\\_lieux\\_1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/etude_sadm_etat_des_lieux_1.pdf)
8. Beuscart R, McNair P, Brender J, PSIP consortium. Patient safety through intelligent procedures in medication: the PSIP project. *Stud Health Technol Inform.* 2009;148:6-13.
9. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* déc 2017;37(7):2113-31.
10. Sola Bonada N. Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la. *Farm Hosp.* 1 nov 2016;(6):457-76.

11. 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*. 6 févr 2020;3(1):1-10.
12. Calloway S, Akilo HA, Bierman K. Impact of a clinical decision support system on pharmacy clinical interventions, documentation efforts, and costs. *Hosp Pharm*. oct 2013;48(9):744-52.
13. Kwok R, Dinh M, Dinh D, Chu M. Improving adherence to asthma clinical guidelines and discharge documentation from emergency departments: implementation of a dynamic and integrated electronic decision support system. *Emerg Med Australas EMA*. févr 2009;21(1):31-7.
14. Helmons PJ, Suijkerbuijk BO, Nannan Panday PV, Kosterink JG. Drug-drug interaction checking assisted by clinical decision support: a return on investment analysis. *J Am Med Inform Assoc*. 1 juill 2015;22(4):764-72.
15. McMullin ST, Lonergan TP, Ryneerson CS, Doerr TD, Veregge PA, Scanlan ES. Impact of an evidence-based computerized decision support system on primary care prescription costs. *Ann Fam Med*. oct 2004;2(5):494-8.
16. Neugebauer M, Ebert M, Vogelmann R. A clinical decision support system improves antibiotic therapy for upper urinary tract infection in a randomized single-blinded study. *BMC Health Serv Res [Internet]*. 6 mars 2020 [cité 12 mai 2021];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059328/>
17. Ash JS, Sittig DF, Campbell EM, Guappone KP, Dykstra RH. Some Unintended Consequences of Clinical Decision Support Systems. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007;2007:26-30.
18. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. déc 2003;10(6):523-30.
19. Marcilly R, Colliaux J, Robert L, Pelayo S, Beuscart JB, Rousselière C, et al. Improving the usability and usefulness of computerized decision support systems for medication review by clinical pharmacists: A convergent, parallel evaluation. *Res Soc Adm Pharm [Internet]*. 24 août 2022 [cité 11 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741122002789>

20. Beuscart R, McNair P, Darmoni SJ, Koutkia V, Maglaveras N, Beuscart-Zephir MC, et al. Patient safety: detection and prevention of adverse drug events. *Stud Health Technol Inform.* 2009;150:968-71.
21. 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.
22. 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.
23. Wotton D. Intelligence artificielle, machine learning, deep learning : kézako ? [Internet]. L:EDigitalab. 2017 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ledigitalab.com/2017/10/02/intelligence-artificielle-machine-learning-deep-learning-kezako/>
24. Gosselin L, Thibault M, Lebel D, Bussièrès JF. Utilisation de l'intelligence artificielle en pharmacie : une revue narrative. *Can J Hosp Pharm.* 2021;74(2):135-43.
25. Johns E. L'intelligence artificielle au service de la pharmacie clinique. Université de Strasbourg;
26. Cousein E. Rôle du pharmacien hospitalier dans la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé. Université de Lille 2 – Droit et Santé; 2014.
27. Lehmann L. Système d'aide à la décision clinique basé sur l'analyse des données. Université de Lille 2 – Droit et Santé; 2014.
28. Barbier A, Rousselière C, Robert L, Cousein E, Décaudin B. Elaboration d'un guide méthodologique sur l'implantation d'un système d'aide à la décision pharmaceutique : retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire français. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2 juill 2022 [cité 11 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450922000839>
29. OMEDIT Pays de la Loire. Injection intramusculaire de psychotropes chez un patient sous anticoagulant [Internet]. 2021 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/04/20210430\\_Injection-IM-psychotropes-chez-patient-anticoagule\\_V1.pdf](https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/04/20210430_Injection-IM-psychotropes-chez-patient-anticoagule_V1.pdf)

30. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale [Internet]. 2015 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_festion\\_p\\_eri\\_operatoire\\_2015\\_argumentaire.pdf](https://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_p_eri_operatoire_2015_argumentaire.pdf)
31. Infovac France. Abécédaire des questions-réponses les plus fréquentes sur la vaccination COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2020/1747-2021-coronavirus-abcedaire-infovac/file>
33. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. janv 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
34. Wei MY, Ward SM. The Anti-Factor Xa Range For Low Molecular Weight Heparin Thromboprophylaxis. *Hematol Rep*. 23 nov 2015;7(4):5844.
35. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*. juin 2009;43(6):1064-83.
36. AFSOS. Neutropénie fébrile - Prophylaxie [Internet]. 2021 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/07/Neutropenie-et-cancer\\_AFSOS.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/07/Neutropenie-et-cancer_AFSOS.pdf)
37. Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne*. 1 juill 2009;30(7):592-601.
38. Kian-Guan L, Davies LJ. Increased Bleeding Tendency from Interaction between Rivaroxaban and Topical Miconazole: Case Report. *Proc Singap Healthc*. 1 juin 2015;24(2):121-2.
39. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. janv 2016;79(1):18-26.
40. Guzek M, Zorina OI, Semmler A, Gonzenbach RR, Huber M, Kullak-Ublick GA, et al. Evaluation of drug interactions and dosing in 484 neurological inpatients using clinical decision support software and an extended operational interaction classification system (Zurich Interaction System). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2011;20(9):930-8.

41. 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.
42. Jha AK, Laguet J, Seger A, Bates DW. Can Surveillance Systems Identify and Avert Adverse Drug Events? A Prospective Evaluation of a Commercial Application. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2008;15(5):647-53.
43. Silverman J, Stapinski C, Huber C, Ghandi T, Churchill W. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 sept 2004;61:1599-603.
44. 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. *Stud Health Technol Inform.* 27 mai 2021;281:640-4.
45. Wadhwa R, Fridsma DB, Saul MI, Penrod LE, Visweswaran S, Cooper GF, et al. Analysis of a Failed Clinical Decision Support System for Management of Congestive Heart Failure. *AMIA Annu Symp Proc.* 2008;2008:773-7.
46. 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.
47. OMEDIT Normandie. Guide d'utilisation - Outils de priorisation en Pharmacie Clinique [Internet]. 2018 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/12223/guide-d-utilisation-outils-de-priorisation-en-pharmacie-clinique-version-avril-2018-1-.pdf>
48. Stevenson JM, Williams JL, Burnham TG, Prevost AT, Schiff R, Erskine SD, et al. Predicting adverse drug reactions in older adults; a systematic review of the risk prediction models. *Clin Interv Aging.* 1 janv 2014;9:1581-93.
49. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* févr 2016;7(1):11-22.
50. 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 JAMIA.* 27 sept 2020;27(11):1688-94.

51. Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting Adverse Events Using Information Technology. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2003;10(2):115-28.
52. Taheri Moghadam S, Sadoughi F, Velayati F, Ehsanzadeh SJ, Poursharif S. The effects of clinical decision support system for prescribing medication on patient outcomes and physician practice performance: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 10 mars 2021;21:98.
53. Accueil [Internet]. SiteGPR. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
54. Melton BL. Systematic Review of Medical Informatics–Supported Medication Decision Making. *Biomed Inform Insights*. 30 mars 2017;9:1178222617697975.
55. PharmLABS Support [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmlabs.helpjuice.com/>
56. Flynn A. Using artificial intelligence in health-system pharmacy practice: Finding new patterns that matter. *Am J Health Syst Pharm*. 17 avr 2019;76(9):622-7.

## Annexe 1 : règles Thériaque remaniées en raison d'un manque d'ergonomie

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p>ANALGESIQUES MORPHINIQUES AGONISTES + (AUTRES) ANALGESIQUES MORPHINIQUES AGONISTES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	A prendre en compte	Texte de l'alerte pouvant être complété par une information supplémentaire sur cette association de médicaments	Ajout du texte : "L'association de tramadol ou codéine aux opioïdes forts a peu d'intérêt thérapeutique : pas de meilleure efficacité et augmentation des risques d'effets indésirables. Proposition : associer uniquement du paracétamol et/ou néfopam avec tramadol ou codéine, ou si insuffisant paracétamol et/ou néfopam avec opioïdes forts."
<p>1. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses ansm</p> <p>L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol ainsi que les dérivés terpéniques.</p> <p>MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE ((acépromazine nsfp), [...] vortioxétine) ; DERIVES TERPENIQUES ((alpha-pinène nsfp), [...] thymol) + (AUTRES) MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE ((acépromazine nsfp), [...] vortioxétine) ; DERIVES TERPENIQUES ((alpha-pinène nsfp), [...] thymol)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque accru de convulsions.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p>2. Informations Thériaque</p> <p>L'acépromazine, l'acéprométazine, la chlorproéthazine, la désipramine, la nortriptyline, l'opipramol, la perphénazine, la prochlorpérazine, la thiopropérazine, la trifluopérazine et le triflupéridol n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016). L'alpha-pinène, le bêta-pinène et le cajepout n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	A prendre en compte	La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.	Liste de molécules supprimée.
<p>MEDICAMENTS SEDATIFS</p> <p>Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.</p> <p>Voici la liste de ces substances actives : ((acépromazine nsfp), [...] zuclopenthixol)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	NA	La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.	Liste de molécules supprimée.

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p><b>MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UN SYNDROME SEROTONINERGIQUE</b></p> <p>Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Ces médicaments sont essentiellement représentés par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. le linézolide</li> <li>. le bleu de méthylène</li> <li>. le millepertuis</li> <li>. la péthidine et le tramadol</li> <li>. la plupart des antidépresseurs</li> <li>. la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine,</li> <li>. certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine)</li> <li>. les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine)</li> <li>. avec indications d'autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan)</li> <li>. les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs</li> </ul> <p>Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire exceptionnellement entraîner le décès.</p> <p>Ces symptômes peuvent être d'ordre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. digestifs (diarrhée),</li> <li>. neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie),</li> <li>. moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),</li> <li>. végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma).</li> </ul> <p>Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.</p> <p>Le niveau de risque est très variable selon les associations. Le tableau est sévère, voire fatal, notamment avec les IMAO non sélectifs (se reporter aux interactions contre-indiquées dans le Thesaurus).</p> <p>(amitriptyline, [...] venlafaxine)</p> <p><b>MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UN SYNDROME SEROTONINERGIQUE</b> (amitriptyline, [...] venlafaxine) + (AUTRES) MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UN SYNDROME SEROTONINERGIQUE (amitriptyline, [...] venlafaxine)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p>2. Informations Thériaque</p> <p>Le bupropion rejoint la classe des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (Thesaurus interactions ansm du 01/10/2019).</p> <p>L'atomoxétine et la sibutramine n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016). La toloxatone n'apparaît plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 10/01/2014).</p> <p>Cette interaction constitue une information générale, il est nécessaire de bien prendre en compte ceci :</p> <p>Le niveau de risque est très variable selon les associations. Le tableau est sévère, voire fatal, notamment avec les IMAO non sélectifs (se reporter aux interactions contre-indiquées dans le Thesaurus).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	<p>A prendre en compte</p>	<p>La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.</p>	<p>Liste de molécules supprimée.</p>

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p>1. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses ansm</p> <p>HYPONATREMIANTS (altizide, [...] (xipamide nsfp)) + (AUTRES MEDICAMENTS) HYPONATREMIANTS (altizide, [...] (xipamide nsfp))</p> <p>Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque d'hyponatrémie.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p>2. Informations Thériaque</p> <p>Le cyclothiazide, le torasémide et le xipamide n'apparaissent plus dans le Thesaurus (Thesaurus interactions ansm du 12/08/2016).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	A prendre en compte	La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.	Liste de molécules supprimée.
<p>MEDICAMENTS OTOTOXIQUES</p> <p>L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléo-vestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.</p> <p>Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.</p> <p>(amikacine, [...] vancomycine)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	NA	La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.	Liste de molécules supprimée.
<p>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION + DIURETIQUES HYPOKALIEMIANTS</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un IEC en cas de déplétion hydrosodée préexistante.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie. Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé. Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.</p>	Précaution d'emploi	La partie "conduite à tenir" est peu lisible.	Mise en forme de la partie conduite à tenir avec retours à la ligne.

Alerte initiale	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée
<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p>L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.</p> <p>Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>(acéclofénac, [...] zofénopril).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	NA	La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.	Liste de molécules supprimée.
<p><b>HYPOKALIEMIANTS</b></p> <p>L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémisants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).</p> <p>(altizide, [...] (xipamide nsfp)).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	NA	La liste des molécules concernées rend l'alerte peu lisible et est superflue.	Liste de molécules supprimée.
<p>Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire une poussée aiguë de glaucome une constipation une sécheresse de la bouche etc...</p> <p>Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques les antiparkinsoniens anticholinergiques les antispasmodiques atropiniques le disopyramide les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.</p> <p><b>MEDICAMENTS ATROPINIQUES</b>  <b>+ (AUTRES) MEDICAMENTS ATROPINIQUES</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	A prendre en compte	Les informations essentielles ne sont pas correctement mises en valeur dans le texte.	Remise en forme du texte avec un ordre adapté.

## Annexe 2 : règles Thériaque remaniées en raison d'une redondance

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Overalerting (criticité erronée dans le codage) + mauvaise ergonomie + redondance	<p>(ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + HEPARINES (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET AGE)) ou (HEPARINES + ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).</p> <p><b>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b></p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>(abciximab, [...] tréprostinil)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations, liste de molécules superflue et mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas.	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + Si acide acétylsalicylique < 375 mg par jour, laisser en à prendre en compte. Sinon, classement en association déconseillée.	<p>(ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + HEPARINES (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET AGE)) ou (HEPARINES + ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES)</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).</p> <p><b>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b></p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>
Overalerting (criticité erronée dans le codage) + mauvaise ergonomie + redondance	<p><b>MEDICAMENTS SEDATIFS + AUTRES MEDICAMENTS SEDATIFS</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - APEC association déconseillée : avec l'oxybate de sodium. à prendre en compte : avec les autres médicaments sédatifs.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p><b>MEDICAMENTS SEDATIFS</b></p> <p>Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.</p> <p>Voici la liste de ces substances actives : ((acépromazine nosp), [...] zuclopenthixol)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	Association déconseillée	2 alertes concernant les mêmes associations, liste de molécules superflue et mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas.	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + Si oxybate de sodium, laisser en criticité modérée (orange). Sinon, classement en à prendre en compte.	<p><b>MEDICAMENTS SEDATIFS + AUTRES MEDICAMENTS SEDATIFS</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - APEC association déconseillée : avec l'oxybate de sodium. à prendre en compte : avec les autres médicaments sédatifs.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p> <p><b>MEDICAMENTS SEDATIFS</b></p> <p>Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Mauvaise ergonomie + redondance	<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + TICAGRELOR</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - PEassociation déconseillée : en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.précaution d'emploi : dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>	Association déconseillée	2 alertes concernant les mêmes associations et liste de molécules superflue	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules	<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + TICAGRELOR</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - PEassociation déconseillée : en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.précaution d'emploi : dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>
	<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>(abciximab [...] tréprostinil)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>
Mauvaise ergonomie + redondance	<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + CLOPIDOGREL</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - PEassociation déconseillée : en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.précaution d'emploi : dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>	Association déconseillée	2 alertes concernant les mêmes associations et liste de molécules superflue	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules	<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + CLOPIDOGREL</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p> <p>- Niveau de contrainte : ASDEC - PEassociation déconseillée : en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.précaution d'emploi : dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>
	<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>(abciximab [...] tréprostinil)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Overalerting (criticité variable en fonction du contexte) + mauvaise ergonomie + redondance	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b> <b>+ AUTRES HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations, listes de molécules superflues et alerte plus critique en cas d'hyperkaliémie	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + Si kaliémie > 4,5, classement en criticité modérée (orange). Sinon, laisser en à prendre en compte	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b> <b>+ AUTRES HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>
	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>(acéclofénac, [...] zofénopril).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>
Mauvaise ergonomie + redondance	<p><b>HEPARINES</b> <b>+ ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : augmentation du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations et liste de molécules superflue	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules	<p><b>HEPARINES</b> <b>+ ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : augmentation du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>
	<p><b>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b></p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>(abciximab [...] tréprostiniil)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p><b>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES</b></p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. Pour l'acide acétylsalicylique, se reporter aux interactions qui lui sont propres.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Mauvaise ergonomie + redondance	<p>MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UNE HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE + MEDICAMENTS ABAISSANT LA PRESSION ARTERIELLE</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations et liste de molécules superflue + plus critique en cas d'hypotension	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + si PAS < 100 mmHg, classer en modéré (orange), sinon laisser en à prendre en compte (bleu)	<p>MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UNE HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE + MEDICAMENTS ABAISSANT LA PRESSION ARTERIELLE</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>
	<p>MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UNE HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE</p> <p>Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.</p> <p>((acépromazine nsfp), [...] zuclopenthixol)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p>MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'UNE HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE</p> <p>Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>
Mauvaise ergonomie + redondance	<p>DIHYDROPYRIDINES + BETA-BLOQUANTS (SAUF ESMOLOL) + BETA-BLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations et liste de molécules superflue	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules	<p>DIHYDROPYRIDINES + BETA-BLOQUANTS (SAUF ESMOLOL) + BETA-BLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>
	<p>BETA-BLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</p> <p>A l'heure actuelle, 4 bêta-bloquants ont l'indication "insuffisance cardiaque" : le carvedilol, le bisoprolol, le métoprolol et le nébivolol.</p> <p>Les interactions médicamenteuses des bêta-bloquants, lorsqu'ils sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque, peuvent avoir des conséquences cliniques plus sévères que celles rencontrées lors de leur prescription dans d'autres indications. Ainsi, certaines associations médicamenteuses, couramment réalisées dans les indications classiques des bêta-bloquants, doivent être reconsidérées à la lumière de cette indication très particulière, avec un niveau de recommandation souvent plus contraignant.</p> <p>(bisoprolol, [...] nébivolol)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p>BETA-BLOQUANTS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</p> <p>A l'heure actuelle, 4 bêta-bloquants ont l'indication "insuffisance cardiaque" : le carvedilol, le bisoprolol, le métoprolol et le nébivolol.</p> <p>Les interactions médicamenteuses des bêta-bloquants, lorsqu'ils sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque, peuvent avoir des conséquences cliniques plus sévères que celles rencontrées lors de leur prescription dans d'autres indications. Ainsi, certaines associations médicamenteuses, couramment réalisées dans les indications classiques des bêta-bloquants, doivent être reconsidérées à la lumière de cette indication très particulière, avec un niveau de recommandation souvent plus contraignant.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Overalerting (criticité variable en fonction du contexte) + mauvaise ergonomie + redondance	<p>DIURETIQUES EPARGNEURS DE POTASSIUM (SEULS OU ASSOCIES) + POTASSIUM</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : pour une quantité de potassium &gt; à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénale (addition des effets hyperkaliémiants).</p> <p>- Niveau de contrainte : association déconseillée : sauf en cas d'hypokaliémie.</p>				<p>DIURETIQUES EPARGNEURS DE POTASSIUM (SEULS OU ASSOCIES) + POTASSIUM</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : pour une quantité de potassium &gt; à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénale (addition des effets hyperkaliémiants).</p> <p>- Niveau de contrainte : association déconseillée : sauf en cas d'hypokaliémie.</p> <p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p>L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.</p> <p>Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>(acéclofénac, [...] zofénopril).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>
	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p>L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.</p> <p>Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>(acéclofénac, [...] zofénopril).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	Association déconseillée	2 alertes concernant les mêmes associations, liste de molécules superflue et mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + Si kaliémie < 3,4 , dépriorisation de l'alerte (catégorie grisée). Sinon, laisser en criticité modérée (orange)	
Redondance	<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE + MEDICAMENTS MIXTES ADRENERGIQUES-SEROTONINERGIQUES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte</p>				<p>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE OU ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES + MEDICAMENTS MIXTES ADRENERGIQUES-SEROTONINERGIQUES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>
	<p>ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES + MEDICAMENTS MIXTES ADRENERGIQUES-SEROTONINERGIQUES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : augmentation du risque hémorragique.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations	Fusionner le texte des 2 alertes	

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Overalerting (criticité variable en fonction du contexte) + mauvaise ergonomie + redondance	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b> <b>+ AUTRES HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations, liste de molécules superflue et mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans la plupart des cas	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + Si kaliémie > 4,5 , classement en criticité modérée (orange) Sinon, laisser en à prendre en compte	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b> <b>+ AUTRES HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p> <p>- Conduite à tenir : aucune information recensée.</p>
	<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>(acéclofénac, [...] zofénopril).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p><b>HYPERKALIEMIANTS</b></p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés ) d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>
Mauvaise ergonomie + redondance	<p><b>HYPNOTIQUES</b> <b>+ (AUTRES) HYPNOTIQUES</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration de la dépression centrale. F</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>	A prendre en compte	2 alertes concernant les mêmes associations et liste de molécules superflue	Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules	<p><b>HYPNOTIQUES</b> <b>+ (AUTRES) HYPNOTIQUES</b></p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : majoration de la dépression centrale.</p> <p>- Niveau de contrainte : à prendre en compte.</p>
	<p><b>HYPNOTIQUES</b></p> <p>Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet déprimeur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.</p> <p>Se reporter à "médicaments sédatifs" (benzodiazépines et apparentés, antihistaminiques H1 sédatifs).</p> <p>((acépromazine nsfp), [...] zopiclone)</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>				<p><b>HYPNOTIQUES</b></p> <p>Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet déprimeur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.</p> <p>Se reporter à ""médicaments sédatifs"" (benzodiazépines et apparentés, antihistaminiques H1 sédatifs).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
Mauvaise ergonomie + redondance	<p><b>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</b> + ONDANSETRON</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.</p>				<p><b>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</b> + ONDANSETRON</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.</p>
	<p><b>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</b></p> <p>Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (Cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (Cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.</p> <p>Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.</p> <p>Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.</p> <p>L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.</p> <p>Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques.</p> <p>Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.</p> <p>(amiodarone[...]/zuclopenthixol).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>	Précaution d'emploi	2 alertes concernant les mêmes associations, liste de molécules superflue et mauvaise détection de la situation concernée par la règle entraînant une erreur de détermination de la criticité dans certains cas.	<p>Fusionner le texte des 2 alertes + Supprimer liste de molécules + Classer dans le niveau de criticité correspondant à la combinaison de molécules concernée + Si kaliémie &lt; 3.4 et orange, classement en critique (rouge). Sinon, laisser en modéré (orange)</p>	<p><b>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</b></p> <p>Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (Cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (Cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.</p> <p>Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.</p> <p>Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.</p> <p>L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.</p> <p>Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques.</p> <p>Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

Type de problématique	Alertes initiales	Niveau de criticité initial	Détail du problème	Solution proposée	Nouvelle alerte
<p>Overalerting (criticité variable en fonction du contexte) + mauvaise ergonomie + redondance</p>	<p>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES + HYPOKALIEMIANTS</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.</p>	<p>Précaution d'emploi</p>	<p>3 alertes concernant les mêmes associations, listes de molécules superflues et alerte plus critique en cas d'hypokaliémie</p>	<p>Fusionner le texte des 3 alertes + Supprimer liste de molécules + Si kaliémie &lt; 3.4, classement en criticité modérée (orange). Sinon, laisser en précaution d'emploi (bleu)</p>	<p>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</p> <p>- Nature du risque et mécanisme d'action : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>- Niveau de contrainte : précaution d'emploi.</p> <p>- Conduite à tenir : corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.</p> <p>SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES</p> <p>Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (Cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (Cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.</p> <p>Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.</p> <p>Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.</p> <p>L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.</p> <p>Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques.</p> <p>Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p> <p>HYPOKALIEMIANTS</p> <p>L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémisants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).</p> <p>Référence officielle :</p> <p>Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm 01/10/2019</p>

### Annexe 3 : liste des médicaments conditionnant la priorisation des prescriptions dans Pharma®

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
TORSADOGENE	AMIOADRONE	C01BD01	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	CITALOPRAM	N06AB04	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	DISOPYRAMIDE	C01BA03	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	DOMPERIDONE	A03FA03	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	DRONEDARONE	C01BD07	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	ERYTHROMYCINE	J01FA01	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	ESCITALOPRAM	N06AB10	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	HYDROXIZINE	N05BB01	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	MEQUITANINE	R06AD07	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	MOXIFLOXACINE	J01MA14	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	QUINIDIE	C01BA01	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	SOTALOL	C07AA07	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	SPIRAMYCINE	J01FA02	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	TOREMIFENE	L02BA02	TOUT SERVICE
TORSADOGENE	VINCAMINE	C04AX07	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	AMISULPIRIDE	N05AL05	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	CHLOROQUINE	P01BA01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	CHLORPROMAZINE	N05AA01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	CYAMEMAZINE	N05AA06	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	DROPERIDOL	N05AD08	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	FLUPENTIXOL	N05AF01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	FLUPHENAZINE	N05AB02	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	HALOFANTRINE	P01BX01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	HALOPERIDOL	N05AD01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	HYDROXYCHLOROQUINE	P01BA02	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	LEVOPROMAZINE	N05AAO2	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	LUMEFANTRINE	PB1AF01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	METHADONE	N07BC02	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	PIMOZIDE	N05AG02	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	PIPERQUINE	P01BF05	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	PIPOTIAZINE	N05AC04	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	SULPIRIDE	N05AL01	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	TIAPRIDE	N05AL03	TOUT SERVICE
SUCEPTIBLE D'ETRE TORSADOGENE	ZUCLOPENTHIXOL	N05AF05	TOUT SERVICE
TERATOGENE	AGENT ALKYLANT	L01A	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	AMIODARONE	C01BD01	GROSSESSE PATHO

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
TERATOGENE	ANDROGENE	G03B	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	LITHIUM	N05AN	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	CARBIMAZOLE	H03BB01	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	AVK	B01AA	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	CARBAMAZEPINE	N03AF01	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	PHENOBARBITAL	N03AA02	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	PHENYTOINE	N03AB02	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	TOPIRAMATE	N03AX11	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	ACIDE VALPROÏQUE	N03AG01	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	ISOTRETINOÏNE PAR VOIE ORALE	D10B	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	MISOPROSTOL	A02BB01	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	FLUCONAZOLE > 400 MG/J	J02AC01	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	AINS	M01A	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	NIMESULIDE	M01AX17	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	IEC ET SARTAN	C09	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	TETRACYCLINE	A01AB13	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	ANTIMETABOLITE	L01B	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	CORTICOSTEROIDE	C05AA	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	DIETHYLSTILBESTROL	G03CC05	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	IODE	NA	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	ACITRETINE	D05BB02	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	RETINOIDE ACNEIQUE	D10AD	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	PROPYLTHIOURACIL	H03BA02	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	MYCOPHENOLIQUE ACIDE	L04AA06	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	PENICILLAMINE	M01CC01	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	PROPYLTHIOURACIL	H03BA02	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	THALIDOMIDE	L04AX02	GROSSESSE PATHO
TERATOGENE	BACTRIM	JO1E	GROSSESSE PATHO
CI PENDANT ALLAITEMENT	LITHIUM	N05AN	SUITE DE COUCHE
CI PENDANT ALLAITEMENT	LAMOTRIGINE	C01BD01	SUITE DE COUCHE
CI PENDANT ALLAITEMENT	TETRACYCLINE	A01AB13	SUITE DE COUCHE
PATHOLOGIE CHRONIQUE	INSULINE	A10A	PEDIATRIE
PATHOLOGIE CHRONIQUE	ANTI EPILPETIQUE	N03	PEDIATRIE
ANTIPARKISONIEN	AGENTS DOPAMINERGICS	N04B	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ACIDE VALPROÏQUE	N03AG01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ERYTHROMYCINE	J01FA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	NEFAZODONE	N06AX06	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	AMIODARONE	C01BD01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ESOMEPRAZOLE	A02BC05	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ATAZANAVIR	J05AE08	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ETRAVIRINE	J05AG04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	NILOTINIB	L01XE08	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FELBAMATE	N03AX10	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FLECAÏNIDE	C01BC04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	NORFLOXACINE	J01MA06	TOUT SERVICE

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
INHIBITEUR FORT	CANNABIDIOL	N03AX24	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FLUCONAZOLE	D01AC15	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	OMEPRAZOLE	A02BC01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FLUOXETINE	N06AB03	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	PANTOPRAZOLE	A02BC02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FLUVASTATINE	C10AA04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	PAROXETINE	N06AB05	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CHLOROQUINE	P01BA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FLUVOXAMINE	N06AB08	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CHLORPROMAZINE	N05AA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	FOSAMPRENAVIR	J05AE07	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	PROMETHAZINE	R06AD02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CICLOSPORINE	L04AD01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	PROPAFENONE	C01BC03	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CIMETIDINE	A02BA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	GEMFIBROZIL	C10AB04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	QUETIAPINE	N05AH04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CIPROFLOXACINE	J01MA02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	QUINIDINE	C01BA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	REBOXETINE	N06AX18	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CLARITHROMYCINE	J01FA09	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	HALOPERIDOL	N05AD01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CLOMIPRAMINE	N06AA04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	IMATINIB	L01XE01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	RILPIVIRINE	J05AG05	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DOLUTEGRAVIR ET RILPIVIRINE	J05AR21	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	EMTRICITABINE, TENOFOVIR ALAFENAMIDE ET RILPIVIRINE	J05AR19	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	EMTRICITABINE, TENOFOVIR DISOPROXIL ET RILPIVIRINE	J05AR08	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	CLOPIDOGREL	B01AC04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	RISPERIDONE	N05AX08	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ATAZANAVIR ET COBICISTAT	J05AR15	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DARUNAVIR ET COBICISTAT	J05AR14	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	EMTRICITABINE, TENOFOVIR ALAFENAMIDE, DARUNAVIR ET COBICISTAT	J05AR22	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	EMTRICITABINE, TENOFOVIR ALAFENAMIDE, ELVITEGRAVIR ET COBICISTAT	J05AR18	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	EMTRICITABINE, TENOFOVIR DISOPROXIL, ELVITEGRAVIR ET COBICISTAT	J05AR09	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	IRBESARTAN	C09CA04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	IRBESARTAN ET AMLODIPINE	C09DB05	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	IRBESARTAN ET DIURETIQUES	C09DA04	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	IRBESARTAN, AMLODIPINE ET HYDROCHLOROTHIAZIDE	C09DX07	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	RITONAVIR	J05AE03	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ROXITHROMYCINE	J01FA06	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DARUNAVIR	J05AE10	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ITRACONAZOLE	J02AC02	TOUT SERVICE

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
INHIBITEUR FORT	SAQUINAVIR	J05AE01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	KETOCONAZOLE	J02AB02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	SERTRALINE	N06AB06	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	LANSOPRAZOLE	A02BC03	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	SIMVASTATINE	C10AA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DESOGESTREL	G03AC09	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	LEVOMEPRMAZINE	N05AA02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DIHYDRALAZINE	C02DB01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	LOPINAVIR	J05AR10	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	SULFAMETHOXAZOLE	J01EC01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DILTIAZEM	C08DB01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	TERBINAFINE	D01AE15	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	LUMEFANTRINE	P01BF01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	TIPRANAVIR (AVEC RITONAVIR)	J05AE09	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DIPYRIDAMOLE	B01AC07	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	METHADONE	N07BC02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	TOPIRAMATE	N03AX11	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DISULFIRAME	N07BB01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	TRIMETHOPRIM	J01EA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DOXYCYCLINE	J01AA02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	METRONIDAZOLE	P01AB01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DRONEDARONE	C01BD07	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	MICONAZOLE	D01AC02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	VERAPAMIL	C08DA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	TRANDOLAPRIL ET VERAPAMIL	C09BB10	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	VERAPAMIL, COMBINATIONS	C08DA51	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	DULOXETINE	N06AX21	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	MOCLOBEMIDE	N06AG02	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	VINBLASTINE	L01CA01	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	MODAFINIL	N06BA07	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	VORICONAZOLE	J02AC03	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ERLOTINIB	L01XE03	TOUT SERVICE
INHIBITEUR FORT	ZAFIRLUKAST	R03DC01	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	BOSENTAN	C02KX01	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	ISONIAZIDE	J04AC01	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	ISONIAZIDE EN ASSOCIATION	J04AC51	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	ISONIAZIDE, SULFAMETHOXAZOLE, TRIMETHOPRIME ET PYRIDOXINE	J04AM08	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	RIFAMPICINE, ETHAMBUTOL ET ISONIAZIDE	J04AM07	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	PHENOBARBITAL	N03AA02	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	CARBAMAZEPINE	N03AF01	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	PHENYTOÏNE	N03AB02	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	PRIMIDONE	N03AA03	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	DEXAMETHASONE	R01AD03	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	MEPROBAMATE	N05BC01	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	RIFABUTINE	J04AB04	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	EFAVIRENZ	J05AG03	TOUT SERVICE

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
INDUCTEUR FORT	EMTRICITABINE, TENOFOVIR DISOPROXIL ET EFAVIRENZ	J05AR06	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	LAMIVUDINE, TENOFOVIR DISOPROXIL ET EFAVIRENZ	J05AR11	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	METAMIZOLE	N02BB02	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	RIFAMPICINE	J04AB02	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	RITONAVIR	J05AE03	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	ETHANOL	D08AX08	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	NEVIRAPINE	J05AG01	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	TOPIRAMATE	N03AX11	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	FELBAMATE	N03AX10	TOUT SERVICE
INDUCTEUR FORT	OXCARBAZEPINE	N03AF02	TOUT SERVICE
ANTIBIOTIQUES	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	J01	TOUT SERVICE (SAUF REA)
ANTIBIOTIQUES	ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	J02	TOUT SERVICE (SAUF REA)
ANTIBIOTIQUES	ANTIMYCOBACTERIALS	J04	TOUT SERVICE (SAUF REA)
ANTIBIOTIQUES	ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	J05	TOUT SERVICE (SAUF REA)
ANTIBIOTIQUES	LOMEFLOXACINE CHLORHYDRATE	J01MA07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	LYMECYCLINE	J01AA04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	MEROPENEM TRIHYDRATE	J01DH02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VABORBACTAM; MEROPENEM TRIHYDRATE	J01DH52	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	METACYCLINE CHLORHYDRATE	J01AA05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	METRONIDAZOLE	P01AB01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	METRONIDAZOLE BENZOATE	P01AB01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	METRONIDAZOLE	J01XD01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	MINOCYCLINE CHLORHYDRATE	J01AA08	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	MIDECAMYCINE ACETATE	J01FA11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	MOXIFLOXACINE CHLORHYDRATE	J01MA14	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	NITROFURANTOÏNE	J01XE01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	NORFLOXACINE	J01MA06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	OFLOXACINE	J01MA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ORNIDAZOLE	J01XD03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	OXACILLINE SODIQUE	J01CF04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PEFLOXACINE MESILATE DIHYDRATE	J01MA03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PHENOXYMETHYLPENICILLINE	J01CE02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ACIDE PIPEMIDIQUE TRIHYDRATE	J01MB04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PIPERACILLINE SODIQUE	J01CA12	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PIPERACILLINE SODIQUE; TAZOBACTAM SODIQUE	J01CR05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PIVMECILLINAM CHLORHYDRATE	J01CA08	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PRISTINAMYCINE	J01FG01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ROXITHROMYCINE	J01FA06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SPIRAMYCINE ADIPATE	J01FA02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SPIRAMYCINE	J01FA02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	METRONIDAZOLE; SPIRAMYCINE	J01RA04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	STREPTOMYCINE SULFATE	J01GA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SULFADIAZINE	J01EC02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SULFAMETHIZOL	J01EB02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIME	J01EE01	REANIMATION

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
ANTIBIOTIQUES	TEDIZOLID PHOSPHATE	J01XX11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TEDIZOLID PHOSPHATE DISODIQUE	J01XX11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TEICOPLANINE	J01XA02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TELITHROMYCINE	J01FA15	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TEMOCILLINE SODIQUE	J01CA17	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	THIAMPHENICOL	J01BA02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TIGECYCLINE	J01AA12	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TINIDAZOLE	J01XD02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TOBRAMYCINE SULFATE	J01GB01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TOBRAMYCINE	J01GB01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TRIMETHOPRIME	J01EA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VANCOMYCINE CHLORHYDRATE	J01XA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	AMPHOTERICINE B COMPLEXE PHOSPHOLIPIDIQUE	J02AA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE	J02AA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	FLUCYTOSINE	J02AX01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	FLUCONAZOLE	J02AC01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	CASPOFUNGINE ACETATE	J02AX04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ISAVUCONAZONIUM SULFATE	J02AC05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ANIDULAFUNGINE	J02AX06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	AMPHOTERICINE B	J02AA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ITRACONAZOLE	J02AC02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	MICAFUNGINE SODIQUE	J02AX05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	POSACONAZOLE	J02AC04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VORICONAZOLE	J02AC03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RIFABUTINE	J04AB04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DELAMANID	J04AK06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ETHAMBUTOL CHLORHYDRATE	J04AK02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DAPSONE; FER OXALATE	J04BA02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE	J04AA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	CLOFAZIMINE	J04BA01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PYRAZINAMIDE	J04AK01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RIFAMPICINE	J04AB02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RIFAMPICINE SEL DE NA	J04AB02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	PYRAZINAMIDE; RIFAMPICINE; ISONIAZIDE	J04AM05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RIFAMPICINE; ISONIAZIDE	J04AM02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ISONIAZIDE	J04AC01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	BEDAQUILINE FUMARATE	J04AK05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR SULFATE; ZIDOVUDINE; LAMIVUDINE	J05AR04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR SULFATE; LAMIVUDINE	J05AR02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR; LAMIVUDINE	J05AR02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR CHLORHYDRATE; LAMIVUDINE	J05AR02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR SULFATE	J05AF06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR	J05AF06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ACICLOVIR	J05AB01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TIPRANAVIR	J05AE09	REANIMATION

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
ANTIBIOTIQUES	ATAZANAVIR SULFATE	J05AE08	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; EFAVIRENZ; TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATE	J05AR06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ENTECAVIR MONOHYDRATE	J05AF10	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR ALAFENAMIDE FUMARATE; BICTEGRAVIR SODIQUE	J05AR20	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	BULEVIRTIDE ACETATE	J05AX28	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	MARAVIROC	J05AX09	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ZIDOVUDINE; LAMIVUDINE	J05AR01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RIBAVIRINE	J05AP01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	INDINAVIR SULFATE	J05AE02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	GANCICLOVIR SODIQUE	J05AB06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DACLATASVIR CHLORHYDRATE	J05AP07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DARUNAVIR PROPYLENEGLYCOL	J05AE10	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DARUNAVIR	J05AE10	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ZANAMIVIR HYDRATE	J05AH01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DORAVIRINE; TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATE; LAMIVUDINE	J05AR24	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	J05AR17	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DOLUTEGRAVIR SODIQUE; LAMIVUDINE	J05AR25	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	OSELTAMIVIR PHOSPHATE	J05AH02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RILPIVIRINE CHLORHYDRATE	J05AG05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR DISOPROXIL SUCCINATE; EFAVIRENZ	J05AR06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR DISOPROXIL MALEATE; EFAVIRENZ	J05AR06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; EFAVIRENZ; TENOFVIR DISOPROXIL PHOSPHATE	J05AR06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EFAVIRENZ	J05AG03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR DISOPROXIL SUCCINATE	J05AR03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR DISOPROXIL MALEATE	J05AR03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR DISOPROXIL	J05AR03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFVIR DISOPROXIL PHOSPHATE	J05AR03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE	J05AF09	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SOFOSBUVIR; VELPATASVIR	J05AP55	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	LAMIVUDINE	J05AF05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; RILPIVIRINE CHLORHYDRATE; TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATE	J05AR08	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DASABUVIR SODIQUE MONOHYDRATE	J05AP09	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	FOSCARNET SODIQUE HEXAHYDRATE	J05AD01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ENFUVIRTIDE	J05AX07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; ELVITEGRAVIR; TENOFVIR ALAFENAMIDE FUMARATE; COBICISTAT	J05AR18	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SOFOSBUVIR; LEDIPASVIR	J05AP51	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ADEFOVIR DIPIVOXIL	J05AF08	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ETRAVIRINE	J05AG04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SAQUINAVIR MESILATE	J05AE01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RALTEGRAVIR POTASSIQUE	J05AJ01	REANIMATION

TYPE PROBLEME	MEDICAMENT	ATC	SERVICE
ANTIBIOTIQUES	RILPIVIRINE CHLORHYDRATE; DOLUTEGRAVIR SODIQUE	J05AR21	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	LOPINAVIR; RITONAVIR	J05AR10	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	GLECAPREVIR; PIBRENTASVIR	J05AP57	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	NEVIRAPINE	J05AG01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RITONAVIR	J05AE03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE; RILPIVIRINE CHLORHYDRATE	J05AR19	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SIMEPREVIR SODIQUE	J05AP05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	FAMCICLOVIR	J05AB09	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DORAVIRINE	J05AG06	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	LETERMOVIR	J05AX18	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DARUNAVIR ETHANOLATE	J05AE10	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	RILPIVIRINE	J05AG05	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ZIDOVUDINE	J05AF01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VALGANCICLOVIR CHLORHYDRATE	J05AB14	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	FOSTEMSAVIR TROMETAMOL	J05AX29	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TELBIVUDINE	J05AF11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SOFOSBUVIR	J05AP08	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; ELVITEGRAVIR; COBICISTAT; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	J05AR09	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	FOSAMPRENAVIR CALCIQUE	J05AE07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	J05AF07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TENOFOVIR DISOPROXIL SUCCINATE	J05AF07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TENOFOVIR DISOPROXIL MALEATE	J05AF07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TENOFOVIR DISOPROXIL	J05AF07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	TENOFOVIR DISOPROXIL PHOSPHATE	J05AF07	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DOLUTEGRAVIR SODIQUE	J05AJ03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	ABACAVIR SULFATE; DOLUTEGRAVIR SODIQUE; LAMIVUDINE	J05AR13	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	IBALIZUMAB	J05AX23	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	EMTRICITABINE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	J05AR03	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VALACICLOVIR CHLORHYDRATE	J05AB11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VALACICLOVIR CHLORHYDRATE MONOHYDRATE	J05AB11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	VALACICLOVIR CHLORHYDRATE DIHYDRATE	J05AB11	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	DIDANOSINE	J05AF02	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	OMBITASVIR; PARITAPREVIR; RITONAVIR	J05AP53	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	NEVIRAPINE HEMIHYDRATE	J05AG01	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	CABOTEGRAVIR SODIQUE	J05AJ04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	CABOTEGRAVIR	J05AJ04	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	SOFOSBUVIR; VOXILAPREVIR; VELPATASVIR	J05AP56	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	GRAZOPREVIR; ELBASVIR	J05AP54	REANIMATION
ANTIBIOTIQUES	STAVUDINE	J05AF04	REANIMATION





**Nom :** VERGRIETE  
**Prénom :** Pauline

**Titre de la thèse :**

**ANALYSE PHARMACEUTIQUE : OPTIMISATION D'UN SYSTEME D'AIDE A LA  
DECISION MEDICALE INNOVANT**

**Mots-clés :**

Analyse pharmaceutique, aide à la décision médicale, informatisation, optimisation, règle à dire d'expert, intervention pharmaceutique

---

**Résumé :** La lutte contre l'iatrogénie est aujourd'hui un enjeu de santé publique majeurs. Les systèmes d'aide à la décision médicale sont des outils intéressants pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé : ils peuvent contribuer à réduire les erreurs de prescription en assistant l'utilisateur dans l'analyse pharmaceutique via des alertes. L'objectif de ce travail est de proposer un processus d'élaboration et d'optimisation d'un jeu de règles alimentant un SADM d'analyse pharmaceutique, ainsi que d'évaluer la performance de ce jeu de règles. Dans un premier temps, des règles appartenant à la base Thériaque préexistante au sein du SADM ont été remaniées dans le but de réduire l'overalerting dont elles étaient responsables. Ensuite un jeu de règles expertes a été élaboré à partir de différentes sources, et un système de priorisation a été paramétré à partir d'une liste de médicaments à risque définie par des pharmaciens cliniciens. Une analyse rétrospective a ensuite été menée sur 6 mois de prescriptions dans l'établissement. La présence d'une intervention pharmaceutique a permis d'identifier les prescriptions présentant une problématique médicamenteuse. Le nombre d'alertes Thériaque a été réduit de 36,8% après remaniement de 48 règles. Les règles expertes créées étaient au nombre de 46. La Valeur Prédictive Positive (VPP) globale était de 1,1% pour les alertes expertes, 0,4% pour les alertes Thériaque et 0,4% pour le paramétrage de la priorisation. La sensibilité globale pour ces 3 approches était respectivement de 3,1%, 68% et 15,1%. Ces résultats reflètent la difficulté de trouver un équilibre entre une bonne sensibilité visant à détecter toutes les prescriptions problématiques au risque d'entraîner un overalerting, et une bonne VPP qui permet de cibler plus précisément celles-ci. Les 3 approches étudiées ici sont donc complémentaires, mais restent à améliorer. Les SADM offrent de nombreuses perspectives dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. Le développement de SADM offrant à leurs utilisateurs la possibilité de les paramétrer soulève de nombreux sujets d'optimisation, de partage, de veille scientifique. Le développement de l'IA ouvre de nouvelles perspectives potentiellement complémentaires dans l'évolution de ces systèmes.

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas Simon**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Laurie Ferret**, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

**Monsieur le Docteur Etienne Cousein**, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Membre extérieur :**

**Monsieur le Docteur Frédéric Marçon**, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens