

Impact des aides à la décision informatisée sur la qualité des soins

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève

Pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences

Mention Sciences Pharmaceutiques

par

Delphine Carli-Ghabarou

de

Hyères-les-Palmiers (France)

Thèse n°4992

GENEVE

Centre d'édition des Hôpitaux Universitaires de Genève

2016



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
Mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Madame Delphine CARLI*

intitulée :

"Impact des aides à la décision informatisée sur la qualité des soins"

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur P. BONNABRY, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques et Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de pharmacie), Monsieur E. ALLEMANN, professeur ordinaire (Section des sciences pharmaceutiques), Monsieur F. SADEGHIPOUR, professeur titulaire (Section des sciences pharmaceutiques), Monsieur C. LOVIS, professeur ordinaire (Département de radiologie et informatique médicale, Faculté de médecine), Monsieur S. J. DARMONI, professeur (Département d'épidémiologie et de santé publique, Centre hospitalier universitaire, Rouen, France) et Monsieur P. BEDOUCH, docteur (Service de la pharmacie, Centre hospitalier universitaire, Grenoble, France), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 septembre 2016

Thèse - 4992 -

Le Doyen

REMERCIEMENTS

Ce travail de doctorat n'aurait pu être mené sans la contribution de nombreuses personnes, que je tiens à chaleureusement remercier pour leur collaboration.

En premier lieu, je tiens à remercier le Professeur Pascal Bonnatry, mon directeur de thèse et chef de service, de m'avoir donné ma chance et offert la possibilité d'effectuer ce travail de thèse au sein de la pharmacie des HUG, de m'avoir encadrée et guidée tout au long de ces années, quelques soient les difficultés rencontrées. Je le remercie tout particulièrement pour son énergie communicative, son optimisme contagieux, ses idées infinies, et son immense disponibilité.

Je remercie également le Professeur Christian Louis, chef de service des Sciences de l'information médicale des HUG, sans qui, ce travail de doctorat n'aurait pu aboutir. Je tiens à lui adresser mes plus sincères remerciements pour l'appui indispensable qu'il a été. Je le remercie chaleureusement pour le temps et l'énergie qu'il a consacrés à ce projet, pour son soutien, ses idées visionnaires et son savoir partagé.

J'adresse bien évidemment mes remerciements aux membres du jury : le Professeur Farshid Sadeghipour, le Professeur Stefan Darmoni, le Docteur Pierrick Bedouch et le Professeur Eric Allémann, d'avoir accepté de prendre le temps de lire et d'évaluer cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à toutes les personnes ayant collaboré à ce travail :

A la Dre. Hanna Seidling, pour notre chaleureuse et efficace collaboration et pour avoir eu la générosité de me faire partager son expérience dans le domaine de la recherche;

Au Dr. Bertrand Guignard, pour sa disponibilité, sa réactivité et son soutien humain ;

A Mr Guillaume Fahrni, pour notre amicale collaboration ;

Au Prof. Arnaud Perrier et au Prof. Pierre Chopard, pour leurs corrections ;

Et enfin, à Mlle Anne-Laure Blanc, à Mme Sophie Le Du ainsi qu'à la Dre Nathalie Vernaz, pour les données qu'elles ont pris le temps de m'adresser.

Je tiens également remercier tous mes collègues de la pharmacie des HUG, avec qui j'ai eu un immense plaisir à travailler durant ces années. Je les remercie pour l'intérêt et le soutien qu'ils ont témoigné dans ce projet, leur contribution à ma formation, pour l'ambiance chaleureuse dans laquelle j'ai pu effectuer ce travail, mais surtout pour tous les bons moments partagés ensemble.

Je souhaite également à remercier tous mes collègues passés, des hôpitaux dans lesquels j'ai effectué mon internat en pharmacie hospitalière et des collectivités. Je les remercie de m'avoir initiée à la pharmacie hospitalière et je les remercie pour la formation et l'enseignement reçus. Je tiens à adresser mes chaleureux remerciements au Dr. Pascal Maire pour la confiance qu'il m'a témoignée et pour m'avoir communiqué l'envie de poursuivre dans le domaine hospitalier.

Enfin, je remercie mes parents de m'avoir transmis leur curiosité, leur besoin d'apprendre et de progresser. Je remercie mon père m'avoir offert la possibilité de faire des études et cette thèse. Je remercie également ma famille, à commencer par mon mari, mon irremplaçable sœur, ma grand-mère et ma tante, pour leur soutien logistique et humain tout au long de ces années. Je remercie mes amies de toujours, Héloïse, Mathilde et Fabienne, pour leur appui humain.

Et bien évidemment, je remercie les deux merveilles de ma vie : mon grand garçon, 4 ans déjà, et ma petite fille, qui vient de « souffler » sa première bougie. Je vous remercie pour votre joie de vivre, vos regards, vos sourires, vos éclats de rires, qui m'ont été d'une aide précieuse tout au long de cette thèse. Je vous remercie tout simplement pour votre présence, qui a totalement illuminée ma vie depuis votre venue au monde.

Enfin, je remercie toutes celles et ceux que je n'ai pas cités et qui m'ont consacré de leur temps et apporté leur soutien et conseils durant ces années.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	I
TABLE DES MATIÈRES	IV
AVANT-PROPOS	X
COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	XII
ABRÉVIATIONS	XV
1. ELÉMENTS DE THÉORIE	1
1.1 PREFACE	3
1.2 SYSTÈMES D'AIDE À LA DÉCISION MÉDICAMENTEUSE	5
1.2.1 <i>Définition des systèmes de prescription informatisée</i>	6
1.2.2 <i>Définition des aides à la décision informatisée</i>	7
1.2.3 <i>Catégories d'ADI</i>	8
1.2.3.1 ADI passives	8
1.2.3.1.1 Liens en ligne	8
1.2.3.1.2 Ordres pré-spécifiés	9
1.2.3.1.3 Ordres groupés	10
1.2.3.2 ADI actives	11
1.2.3.2.1 ADI non interruptives	12
1.2.3.2.2 ADI interruptives	13
1.2.4 <i>Domaine d'action des ADI médicamenteuses</i>	14
1.2.5 <i>Modèles d'ADI</i>	15
1.3 IMPACT DES ADI SUR LA QUALITÉ DES SOINS	17
1.3.1 <i>Impact sur la qualité des prescriptions</i>	17
1.3.2 <i>Impact clinique</i>	20
1.3.3 <i>Impact pharmaco-économique</i>	22
1.4 LIMITES DES ADI	25

1.4.1	<i>Perception des médecins</i>	25
1.4.2	<i>Taux d'acceptation des prescripteurs</i>	26
1.1.1	<i>Manque de pertinence</i>	27
1.4.3	<i>Faux positifs</i>	28
1.1.1	<i>Impact délétère</i>	30
1.5	OPTIMISATION DE LA PERTINENCE DES ADI ET DE LEUR TAUX D'ACCEPTATION PAR LES PRESCRIPTEURS.....	32
1.5.1	<i>Etiologie de la désensibilisation des prescripteurs</i>	32
1.5.2	<i>Fluctuation des taux acceptation par les médecins</i>	35
1.5.2.1	Domaine d'action de l'alerte	36
1.5.2.2	Cible pharmacologique de l'alerte.....	37
1.5.3	<i>Facteurs favorisant l'adhésion des prescripteurs aux ADI</i>	38
1.5.3.1	Ergonomie.....	39
1.5.3.1.1	Présentation des informations.....	39
1.5.3.1.2	Moment de survenue dans le processus de prescription	40
1.5.3.1.3	Catégorie de l'alerte.....	40
1.5.3.1.4	Proposition d'une alternative thérapeutique	42
1.5.3.1.5	Hiérarchisation de la sévérité des ADI	42
1.5.3.2	Contextualisation de l'alerte.....	44
1.5.3.2.1	Contextualisation du patient	44
1.5.3.2.2	Contextualisation du prescripteur	46
1.5.3.2.3	Contextualisation institutionnelle.....	48
1.5.4	<i>Limites techniques et perspectives d'amélioration</i>	48
1.6	PERTINENCE DES AIDES À LA DÉCISION INFORMATISÉES DANS L'ACTIVITÉ DE PHARMACIE CLINIQUE	51
1.6.1	<i>Impact de l'activité de pharmacie clinique sur la qualité des soins</i>	52
1.6.2	<i>Alliance des ADI et de la pharmacie clinique dans l'optimisation de la qualité des soins</i>	54
1.6.2.1	Impact des ADI sur l'activité de pharmacie clinique.....	54
1.6.2.2	Plus-value apportée par le PC sur l'impact des ADI	55
1.1.1.1	Synergie d'action : impact conjoint de la pharmacie clinique couplée aux ADI.....	57
1.7	SYNTHÈSE	59

1.8	BIBLIOGRAPHIE	63
2.	RÉSUMÉ DE THÈSE.....	79
2.1	OBJECTIFS GÉNÉRAUX.....	79
2.2	ETAT DES LIEUX DES AIDES À LA DÉCISION	79
2.2.1	<i>Pré requis : classification des différentes aides à la décision informatisée</i>	79
2.2.2	<i>Recensement des aides à la décision informatisée</i>	81
2.2.2.1	Classification et recensement des aides à la décision implémentés dans les logiciels de prescription informatisée des établissements suisses	82
2.2.2.1.1	Introduction	82
2.2.2.1.2	Objectifs	82
2.2.2.1.3	Méthode générale	82
2.2.2.1.4	Résultats.....	83
2.2.2.1.5	Discussion	85
2.2.2.1.6	Conclusion.....	85
2.2.2.2	Recensement et classement des aides à la décision implémentées aux HUG	86
2.2.2.2.1	Introduction	86
2.2.2.2.2	Objectifs	86
2.2.2.2.3	Méthodologie.....	86
2.2.2.2.4	Résultats.....	87
2.2.2.2.5	Discussion	89
2.2.2.2.6	Conclusion.....	90
2.3	PERTINENCE DES AIDES À LA DÉCISION	91
2.3.1	<i>Introduction</i>	91
2.3.2	<i>Objectifs</i>	92
2.3.3	<i>Méthode générale</i>	90
2.3.4	<i>Résultats</i>	94
2.3.5	<i>Discussion</i>	99
2.3.6	<i>Conclusion</i>	100

2.4	CAPACITÉ DES AIDES À LA DÉCISION À DÉTECTER LES PROBLÈMES RELIÉS À LA PHARMACOTHÉRAPIE RELEVÉS EN PHARMACIE CLINIQUE	101
2.4.1	<i>Introduction</i>	101
2.4.2	<i>Objectifs</i>	101
2.4.3	<i>Méthode générale</i>	100
2.4.4	<i>Résultats</i>	104
2.4.5	<i>Discussion</i>	107
2.4.6	<i>Conclusion</i>	108
2.5	CONTEXTUALISATION INSTITUTIONNELLE DES AIDES À LA DÉCISION	110
2.5.1	<i>Besoins pharmacologiques</i>	110
2.5.1.1	Choix du service de médecine interne générale	110
2.5.1.2	Analyse rétrospective des déclarations d'incidents survenus au SMIG	110
2.5.1.2.1	Introduction	110
2.5.1.2.2	Objectif	111
2.5.1.2.3	Méthode générale	111
2.5.1.2.4	Résultats	111
2.5.1.2.5	Discussion	114
2.5.1.2.6	Conclusion	115
2.5.1.3	Analyse rétrospectives des prescriptions au SMIG	115
2.5.1.3.1	Introduction	115
2.5.1.3.2	Objectif	116
2.5.1.3.3	Méthode générale	116
2.5.1.3.4	Résultats	117
2.5.1.3.4.1	Analyse quantitative	117
2.5.1.3.4.2	Analyse qualitative	119
2.5.1.3.5	Discussion	122
2.5.1.3.6	Conclusion	123
2.5.2	<i>Identification des patients à risque</i>	123
2.5.2.1	Introduction	123

2.5.2.2	Objectifs.....	125
2.5.2.3	Méthode générale	125
2.5.2.3.1	Récolte et analyse descriptive des données	125
2.5.2.3.2	Développement du modèle de priorisation des patients	127
2.5.2.3.2.1	Identification des paramètres de priorisation des patients	127
2.5.2.3.2.2	Etablissement d'un modèle de priorisation des patients à risque de présenter des PRP.....	128
2.5.2.3.2.3	Entérinement du modèle développé.....	129
2.5.2.4	Résultats	129
2.5.2.4.1	Analyse descriptive des données	129
2.5.2.4.2	Développement du modèle de priorisation des patients	131
2.5.2.4.2.1	Identification des paramètres de priorisation des patients	131
2.5.2.4.2.1.1	Analyse des caractéristiques démographiques.....	131
2.5.2.4.2.1.2	Analyse des médicaments prescrits.....	131
2.5.2.4.2.1.3	Analyse des comorbidités	134
2.5.2.4.2.2	Etablissement d'un modèle de priorisation des patients considérés à risque de présenter des PRP.....	135
2.5.2.4.2.3	Entérinement du modèle développé.....	136
2.5.2.5	Discussion	136
2.5.2.6	Conclusion	139
2.6	CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	140
2.7	PERSPECTIVES.....	143
2.8	BIBLIOGRAPHIE.....	148
3.	ARTICLES DE LA THÈSE.....	153
3.1	ARTICLE 1 _ A SURVEY-BASED INVENTORY OF CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS IN COMPUTERIZED PROVIDER ORDER ENTRY IN SWISS HOSPITALS.....	155
3.2	ARTICLE 2 _ A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW ON THE POSITIVE PREDICTIVE VALUE OF COMPUTERIZED PROVIDER ORDER ENTRY ALERTS.....	165

3.3	ARTICLE 3 _ COMPUTERIZATION OF CLINICAL PHARMACIST INTERVENTIONS USING A CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR THE ELECTRONIC HEALTH RECORD: ELIGIBILITY AND COMPLEXITY.....	187
3.4	ETUDE 4 _ ANALYSES RÉTROSPECTIVE DES DÉCLARATIONS D'INCIDENTS SURVENUS AU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE ENTRE 2000 ET 2010.....	215
3.5	ETUDE 5 _ ANALYSE RÉTROSPECTIVE DES PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES DANS LE SERVICE DE MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE EN 2010.....	229
3.6	ETUDE 6 _ ETUDE PILOTE DE PRIORISATION DES PATIENTS À RISQUE D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES: IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE ET ÉLABORATION D'UN MODÈLE DE PRÉDICTION DES PRESCRIPTIONS 2010 DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE.....	261
4.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	297
4.1	CONCLUSION.....	297
4.2	PERSPECTIVES.....	300
5	ANNEXES.....	309

AVANT-PROPOS

Ce travail de doctorat s'inscrit dans le contexte global de volonté d'amélioration et de sécurisation de la prise en charge des patients hospitalisés aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Pour promouvoir cet objectif, les HUG se sont précocement tournés vers la technologie et plus particulièrement vers l'informatisation des processus en général. A partir de la fin des années 70, l'hôpital s'est progressivement doté de systèmes informatisés pour couvrir différents domaines tels que la gestion de stock du service de la pharmacie, la prescription d'examen de laboratoire ou le dossier administratif et de trajectoires des patients. Dès 1995 la prescription informatisée des médicaments a été initiée aux HUG et depuis l'an 2000, le Dossier Patient Informatisé est déployé pour l'ensemble des unités de soins et des patients de l'hôpital. La réflexion autour de ce travail a été initiée par la survenue d'incidents liés à des mésusages médicamenteux, qui auraient théoriquement, selon les experts et la littérature, pu être prévenus par l'implémentation préalable de gardes fous informatiques au sein de l'établissement. Suite à ce constat, la réalisation d'une thèse de doctorat autour de l'étude des aides à la décision informatisée est apparue pertinente. Il a donc été décidé de réaliser ce travail dont le but est d'étudier l'impact des aides à la décision informatisées sur la qualité de soins. Les aides à la décision peuvent couvrir de vastes domaines médicaux, mais cette thèse, du fait de son contexte, s'est exclusivement attachée à étudier les aides à la décision axées sur les médicaments au sein d'un établissement de santé.

Ce manuscrit est structuré en 4 chapitres principaux :

- *Chapitre I*: présente un résumé des données disponibles dans la littérature sur le sujet traité ;
- *Chapitre II*: décrit et résume les différentes études menées au cours de cette thèse ;
- *Chapitre III*: regroupe les différents articles- publiés, soumis, ou chapitres rédigés suite aux travaux réalisés ;
- *Chapitre IV*: discute les conclusions et perspectives de ce travail de doctorat.

Cette thèse de doctorat, portant sur le thème des aides à la décision informatisée utilisées dans la génération des ordres médicaux, se focalise sur deux axes principaux :

- l'état des lieux des aides à la décision implémentées :
 - ↳ Recensement dans les établissements de santé Suisses - *Article 1*,
 - ↳ Exploration de leur valeur prédictive positive - *Article 2*,
- l'identification de cibles préférentielles pour les HUG :
 - ↳ Contextualisation pharmacologique : faisabilité et complexité de dématérialisation des interventions d'un pharmacien clinicien - *Article 3*,
 - ↳ Identification de profils de patients à risque d'interventions de pharmacie clinique - *Etude 6*.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

Articles

Carli-Ghabarou D, Seidling HM, Bonnabry P, Lovis C. A survey-based inventory of clinical decision support systems in computerised provider order entry in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13894

Carli-Ghabarou D, Guignard B, Lovis C, Bonnabry P. Computerization of clinical pharmacist interventions using a clinical decision support system for the electronic health record: eligibility and complexity. *AJHP* (article soumis)

Carli-Ghabarou D, Fahrni G, Bonnabry P, Lovis C. A Systematic Literature Review on the Positive Predictive Value of Computerized Provider Order Entry Alerts. *PlosOne* (article soumis)

Communications orales

Delphine Carli-Ghabarou, A survey-based inventory of clinical decision support systems in computerized provider order entry in Swiss hospitals, PhD Day, Asnières, 31 mai 2013

Delphine Carli-Ghabarou, Christian Hay, Pascal Bonnabry, PhD, Christian Lovis, MD MPH: All is Medicinal Product Dictionnary ?, 27èmes assemblée annuelle de la Société Suisse d'Informatique Médicale, Lausanne, 9 septembre 2014

Delphine Carli-Ghabarou, Bertrand Guignard, Pascal Bonnabry, Christian Lovis : Les interventions du pharmacien clinicien peuvent-elles être remplacées par des aides à la décision clinique dans le dossier électronique du patient ?, 19èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Mâcon, 24 avril 2015

Posters

D Carli-Ghabarou, E Gerstel, S Le Du, M Tarpin-Lyonnet, B Guignard, P Chopard, P Bonnabry, A Perrier: Classification et recensement des aides à la décision implémentées dans les logiciels de prescription informatisée des établissements hospitaliers suisses, 79ème assemblée annuelle de la Société Suisse de Médecine Interne Générale, Lausanne, 13 mai 2011

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/SSMI_mai_2011.pdf

D Carli-Ghabarou, HM Seidling, C Lovis, P Bonnabry: Classification et recensement des aides à la décision implémentées dans les logiciels de prescription informatisée des établissements hospitaliers suisses, 17èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Lons Le Saunier, 16 mars 2012

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/JFSPH_mars_2012.pdf

D Carli-Ghabarou, B Guignard, P Bonnabry, C Lovis : Les interventions du pharmacien clinicien peuvent-elles être remplacées par des aides à la décision clinique dans le dossier électronique du patient ?, 19èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Mâcon, 23-24 avril 2015

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/ADI_Dematerialization_JFSPH15.pdf

ABRÉVIATIONS

ADI	Aide à la Décision Informatisée
ATC	Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
DPI	Dossier Patient Informatisé
EIM	Evènement Iatrogène Médicamenteux
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
IM	Interaction Médicamenteuse
INR	International Normalized Ratio
ISO	Organisation Internationale de Standardisation
OM	Ordre Médical
PC	Pharmacien Clinicien
PRP	Problème Relié à la Pharmacothérapie
Se	Sensibilité
SMIG	Service de Médecine Interne Générale
Sp	Spécificité
SPI	Système de Prescription Informatisée
VPP	Valeur Prédictive Positive

Chapitre I

Eléments de théorie

ELÉMENTS DE THÉORIE

1.1 Préface

Les événements iatrogènes médicamenteux (EIM) résultent de dommages induits par une intervention relative à un médicament. On distingue les EIM évitables, des EIM inévitables. Les EIM inévitables correspondent aux effets indésirables des médicaments. Les EIM évitables correspondent quant à eux aux erreurs médicamenteuses. Ils résultent donc d'une utilisation des médicaments non conforme aux recommandations et à l'état de l'art en vigueur. On différencie les EIM évitables « potentiels », des EIM évitables « avérés » en fonction de leur détection ou non avant qu'ils atteignent le patient. Les erreurs médicamenteuses peuvent concerner toutes les étapes du circuit du médicament : prescription, retranscription, préparation, dispensation et administration ¹. On distingue différents types d'erreurs médicamenteuses telles que les erreurs de choix de médicament, de posologie, de moment, de fréquence ou de voie d'administration, d'équipement ou encore de suivi. Elles présentent diverses étiologies comme une insuffisance de connaissances sur le médicament ou d'informations sur le patient, un défaut de communication, de contrôle, de standardisation ou encore une surveillance inadaptée ². Leape *et al.* ont, à partir de ces données, déterminé que quelques activités dans le circuit du médicament sont l'origine de la majeure partie des erreurs médicamenteuses : la diffusion du savoir lié au médicament (29%), le contrôle des doses et du choix de la thérapeutique (12%), la disponibilité des informations relatives au patient (11%), la retranscription des prescriptions (9%), la prévention des allergies (7%) et le suivi des ordres médicaux (OM) (5%). Ces différentes défaillances sont toutes liées à une déficience du flux de l'information.

Le recours à l'informatique - qui est définie comme la science du traitement de l'information - semble être une solution appropriée pour pallier ces faiblesses et limiter la survenue de la majorité des EIM évitables.

L'information médicale est une science qui offre de nombreuses options dans la sécurisation du circuit du médicament. En effet, diverses technologies sont disponibles pour prévenir, à chaque étape du circuit du médicament, la survenue d'erreurs médicamenteuses. On retrouve les systèmes de prescription informatisée, les systèmes d'aide à la décision informatisée (ADI), les automates de dispensation et de préparation, les code-barres permettant la traçabilité, tant des médicaments, des patients, que de la chaîne d'administration ². La première étape dans la sécurisation électronique du circuit du médicament est l'informatisation des prescriptions avec l'implémentation d'aides à la décision informatisées. Ces systèmes d'aide à la décision couvrent de vastes domaines et ils peuvent soutenir tant l'étape de prescription que d'administration. Parallèlement aux systèmes de prescription informatisée, ils soutiennent aussi bien les prescriptions de médicaments, que celles d'examens biologiques ou d'imagerie médicale. Ils peuvent par ailleurs être déployés en ambulatoire comme dans les établissements de santé.

Ce travail de doctorat en sciences pharmaceutiques, visant à étudier l'impact des ADI sur la qualité des soins, se concentrera exclusivement sur l'étude des aides à la décision informatisées ciblant la 1) prescription 2) médicamenteuse 3) dans les institutions de santé. Elle se veut être avant tout une thèse d'exploration des besoins, en faisant un état des lieux de l'existant et en conduisant une réflexion sur l'identification de cibles potentielles pour le futur. Elle ouvre sans aucun doute la porte à de futurs travaux d'évaluation de l'impact des ADI qui pourront être implémentées suite à ces travaux.

1.2 Systèmes d'aide à la décision médicamenteuse

Parmi les 0.7 à 6.5% d'évènements iatrogènes médicamenteux (EIM) survenant chez les patients hospitalisés, c'est-à-dire tout dommage pour le patient résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament, environ 17 à 56% seraient des erreurs médicamenteuses, et donc évitables³. Les erreurs médicamenteuses résultent d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. Elles peuvent s'avérer secondaires à des erreurs de prescription, de retranscription, de préparation, de dispensation ou d'administration. L'étape de la prescription est, avec celle d'administration, la plus propice aux erreurs⁴⁻⁶.

L'informatisation des prescriptions a permis dans un premier temps de diminuer la survenue des erreurs médicamenteuses quelle que soit leur origine⁷. Dans un second temps, le développement des interventions pharmaceutiques a montré un impact non négligeable sur l'amélioration de la qualité des prescriptions et la diminution de survenue d'effets indésirables délétères. Par exemple, une étude a mis en évidence que 79% des interventions pharmaceutiques améliorent la prise en charge des patients, parmi lesquelles 22% ont des répercussions économiques certaines⁸. Dans la mesure où il est estimé qu'environ 80% des erreurs de prescription faisant l'objet d'interventions pharmaceutiques seraient informatiquement détectables⁹, il semble intéressant de développer des aides à la décision informatisées afin d'améliorer la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments.

1.2.1 Définition des systèmes de prescription informatisée

Les systèmes de prescription informatisée (SPI) sont des systèmes informatiques permettant la prescription médicale des examens biologiques, d'imagerie médicale, de soins ou des médicaments, objet de ce travail de doctorat.

Leur déploiement a permis, dans un premier temps, d'améliorer le processus de prescription des médicaments en limitant les erreurs de lecture et de retranscription¹⁰⁻¹¹. Environ 60% des erreurs médicamenteuse pourraient être prévenues par leur implémentation¹². De nombreuses études ont d'ailleurs démontré leur impact dans la diminution de leur survenue^{6, 13-17}. A titre d'exemple Colpaert *et al.*, ont démontré dans leur étude prospective portant sur 2'510 OM, que le taux d'EIM potentiels et avérés étaient significativement inférieurs dans le bras avec système d'aide à la prescription par rapport au bras « prescription manuelle »¹⁸.

Le développement des systèmes d'aides à la prescription présente toutefois quelques inconvénients pour ses utilisateurs. Le recours à ces systèmes augmente pour les médecins le temps consacré à la prescription, ce qui est ressenti comme une augmentation de leur charge de travail. De plus, l'implémentation de ces systèmes nécessite des ressources humaines supplémentaires afin d'assurer leur maintenance et leur évolution. Par ailleurs, les SPI génèrent de nouveaux types d'erreurs liées à la saisie et à la communication, qualifiée de e-iatrogénie¹⁹⁻²⁰.

A ce jour, l'implémentation des SPI dans les établissements de santé se « démocratise » peu à peu. Avec l'avancée de l'informatique médicale, les SPI commencent à être remplacé par un système plus complexe et complet: le Dossier Patient Informatisé

(DPI). Le DPI est un système dans lequel sont informatisées toutes les données relatives au patient. On peut donc ainsi y retrouver : les OM, les résultats d'imagerie médicale ou de laboratoire, les données administratives, les diagnostics, les antécédents médicaux, les relevés d'administrations ou les notes de suite médicales et infirmières par exemple.

1.2.2 Définition des aides à la décision informatisée

Les systèmes de prescription et d'aides à la décision informatisés sont à tort, souvent confondus par les utilisateurs et dans la littérature¹⁹. Toutefois il s'agit de deux systèmes distincts mais complémentaires. Les systèmes d'aide à la décision apportent un soutien informatif aux prescripteurs au cours de leur processus décisionnel lors de l'établissement de leurs ordres médicaux. Le support fourni a pour but de prévenir la iatrogénie médicamenteuse. Les ADI sont donc des systèmes d'informations automatisés qui en liant les informations sur les médicaments et les patients, structurent et accompagnent la décision pharmaco-thérapeutique, dans le but d'améliorer la sécurité des prescriptions médicamenteuses. Les ADI présentent un intérêt triple. Elles sont susceptibles à la fois d'apporter des informations sur les médicaments, de faciliter l'activité des professionnels (prescription par les médecins, administration des médicaments par les infirmières) et d'alerter ces professionnels sur le mésusage médicamenteux. Elles ont pour objectifs de réduire l'incidence des erreurs de prescription, d'améliorer le caractère approprié des choix de traitement, d'optimiser le suivi thérapeutique et de réduire l'incidence des événements indésirables médicamenteux évitables, ainsi que les coûts pharmaceutiques²¹.

1.2.3 Catégories d'ADI

Le support fourni par les ADI peut être automatique ou à la demande de l'utilisateur. On distingue donc deux catégories d'ADI : les « ADI passives » déclenchées à la demande l'utilisateur et les « ADI actives » qui sont automatiques ²².

1.2.3.1 ADI passives

Les « ADI passives » sont incorporées dans les caractéristiques structurelles du logiciel de prescription. Il s'agit d'ADI standards, c'est-à-dire identiques pour tous les patients. Parmi elles, on recense les « liens en ligne », les « ordres pré-spécifiés » et les « ordre groupés ».

1.2.3.1.1 Liens en ligne

Les « liens en ligne » visent à faciliter la circulation des documents. Il s'agit de liens informatiques incorporés dans le logiciel de prescription qui permettent aux utilisateurs d'accéder en ligne aux informations de référence validées, telles que les recommandations d'utilisation des médicaments. L'accès direct aux informations désirées nécessite une démarche active de la part de l'utilisateur. Ces ADI constituent des aide-mémoires mis à disposition de l'utilisateur, qui est libre de les suivre ou de les ignorer (exemple dans la figure 1).

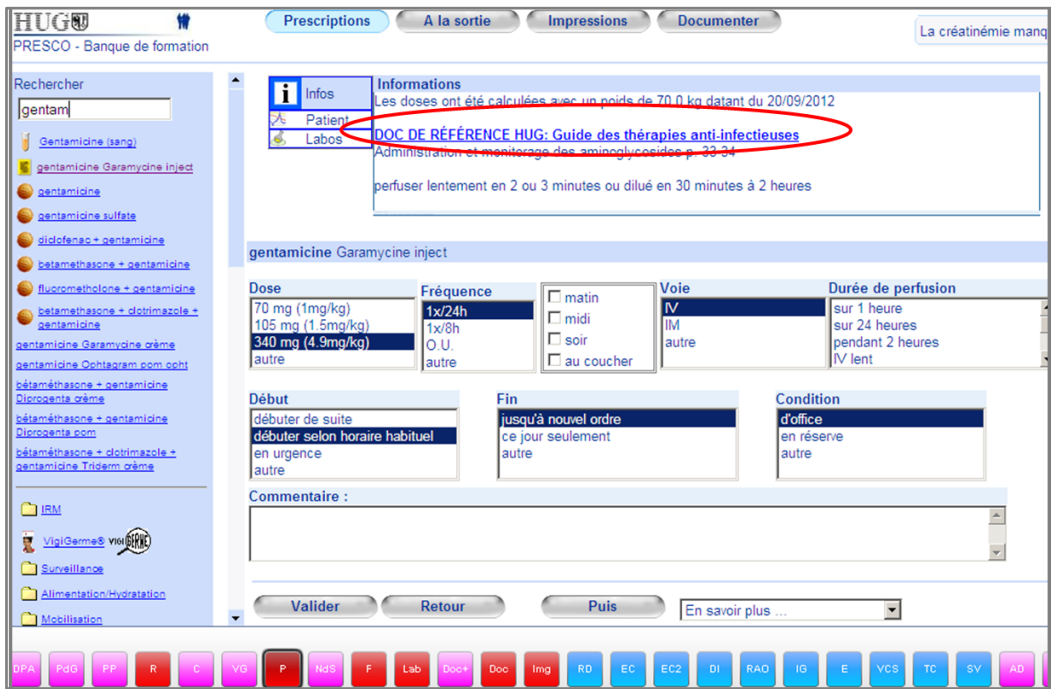


Figure 1 : Exemple de lien en ligne (issu dePresCo-DPI, HUG)

1.2.3.1.2 Ordres pré-spécifiés

Les « ordres pré-spécifiés » se présentent sous la forme de menus déroulants pré-structurés qui cadrent les modalités de prescription médicamenteuse, comme par exemple le choix des doses et des fréquences d'administration. En structurant les différents paramètres intervenant dans la prescription, les « ordres pré-spécifiés » tempèrent la liberté de prescription du médecin (exemple dans la figure 2).

The screenshot shows a software interface for entering a prescription. At the top, there are buttons for 'Prescriptions', 'A la sortie', 'Impressions', and 'Documenter'. Below this is a section for 'Informations' with a patient icon and a link to 'DOC DE RÉFÉRENCE HUG: Guide des thérapies anti-infectieuses'. The main part of the form is for 'gentamicine Garamycine inject'. It has several fields: 'Dose' (with a red circle around it), 'Fréquence', 'Voie', and 'Durée de perfusion'. Below these are 'Début', 'Fin', and 'Condition' sections. At the bottom, there are buttons for 'Valider', 'Retour', and 'Puis', along with a dropdown menu 'En savoir plus ...'.

Dose	Fréquence	Voie	Durée de perfusion
70 mg (1mg/kg)	1x/24h	IV	sur 1 heure
105 mg (1.5mg/kg)	1x/8h	IM	sur 24 heures
340 mg (4.9mg/kg)	O.U.	autre	pendant 2 heures
autre	autre		IV lent

Figure 2 : Exemple d'ordres pré-spécifiés (issu de PresCo-DPI, HUG)

1.2.3.1.3 Ordres groupés

Les « ordres groupés » correspondent à un processus simplifié de prescription ; ils permettent la prescription d'un groupe de médicaments et/ou d'exams liés. Ils sont qualifiés d'ADI s'ils sont établis selon les recommandations médicales en vigueur (exemple dans la figure 3).

Hypospade en Pédiatrie

ATTENTION: Les doses proposées ont été calculées avec un poids de 72.0 kg. Si cela ne correspond pas, veuillez immédiatement accéder au formulaire de documentation clinique du patient: "Documenter".

- Informations cliniques
 Diagnostic:

- Mesures spécifiques Vig/Germe®
 Liste de pathologies et pathogènes

Pas de mesure spécifique prescrite.

Motif:

dès le:

- Signes vitaux et surveillances post-op

Pouls TA
 Fréquence respiratoire T°
 Douleur au méat Pansement aux changes
 Transit Diurèse
 Perméabilité de la sonde Pampers
 Repos à plat dans le lit les 24 premières heures

- Médicaments

Co-trimoxazole (Bactrim inject.) Paracétamol (Dafalgan sir.) Oxybutynine (Ditropan cp) Tramadol (Tramal cp)
 Co-trimoxazole (Bactrim cp) Paracétamol (Dafalgan cp) Lactulose+Galactose (Duphalac sir.) Tramadol (Tramal gttes)
 Glycérine Glycero-clys (HUG lavement) Huile de paraffine (Lansoyl) Lidocaine + hyaluronidase (Lido-Hyal A inject.)

- Perfusions

ATTENTION: Les doses proposées ont été calculées avec un poids de 72.0 kg. Si cela ne correspond pas, veuillez immédiatement accéder au formulaire de documentation clinique du patient: "Documenter".

- Recommandations

ATTENTION
 < 10 kg: Glucose 10% + électrolytes (Glycémie à garder > 4 mmol/L)
 > 10 kg: Glucose 5% + électrolytes ou autres solutions

VOLUME PAR POIDS:

0 à 10 kg	10 à 20 kg	20 kg et plus (Max 50 kg)
100 mL/kg/24h	1000 mL + 50 mL/kg en plus des 10 kg/24h	1500 mL + 20 mL/kg en plus des 20 kg/24h

VOLUME PAR SURFACE CORPORELLE: (Par exemple dès 40 kg): 1800 mL/m²

- Solutions de perfusion

Choix de la solution:

Dose	Fréquence	Voie	Perfusion
min-max autre	f/sj 1h/12h Q12	IV autre	sur 24 heures pendant 2 heures IV lent
Début	Fin	Condition	
débuter selon horaire habituel en urgence autre	jusqu'à nouvel ordre ce jour seulement autre	d'office en réserve autre	

- Choix des électrolytes à ajouter

NaCl, amp. à 11.7%, 1 mL = 2mmol
 KCl, amp. à 7.5%, 1 mL = 1 mmol
 A ajouter à la perfusion après première miction, ne pas dépasser une concentration de 40mmol/L.
 MgSo4 10%, 1 mL = 0.41 mmol
 Uniquement pour patients cardiaques pendant les premières 48 heures post-op
 Ca Gluconate 10%, 1 mL = 0.225 mmol
 Uniquement pour patients cardiaques pendant les premières 48 heures post-op

Attention le patient n'est pas hospitalisé dans votre service actuellement, les infirmières ne verront pas vos ordres avant leur validation par le service médical du patient ou son arrivée dans votre service médical.

Figure 3 : Exemple d'ordres groupés (issu de PresCo-DPI, HUG)

1.2.3.2 ADI actives

Les « ADI actives », appelées également « alertes », correspondent quant à elles, à des signaux d'action qui avisent les cliniciens utilisateurs d'informations et de données relatives à leur patient, utiles pour une prise de décision optimale. Par opposition aux « ADI passives », les « ADI actives » sont personnalisées. On différencie les « ADI non interruptives », des « ADI interruptives ».

1.2.3.2.1 ADI non interruptives

Les « ADI non interruptives » ne sont pas bloquantes ou perturbatrices puisqu'elles n'interrompent pas l'activité de l'utilisateur. Il s'agit d'alertes asynchrones telles que par exemple l'apparition d'un indicateur visant à avertir le médecin que les résultats des examens biologiques prescrits sont disponibles. Elles sont par exemple régulièrement employées pour le rappel des allergies médicamenteuses ou les interactions médicamenteuses (IM). A titre d'exemple, comme illustré dans la figure 4, la détection d'IM est signalée au prescripteur par l'apparition d'un pictogramme « Attention » sur l'ordre désigné. S'il en exprime le besoin, le prescripteur a par la suite la possibilité de s'informer de la criticité clinique des IM annoncées _ signalées par un code couleur_ ainsi que de se documenter sur les causes et conséquences des IM décelées par le système.

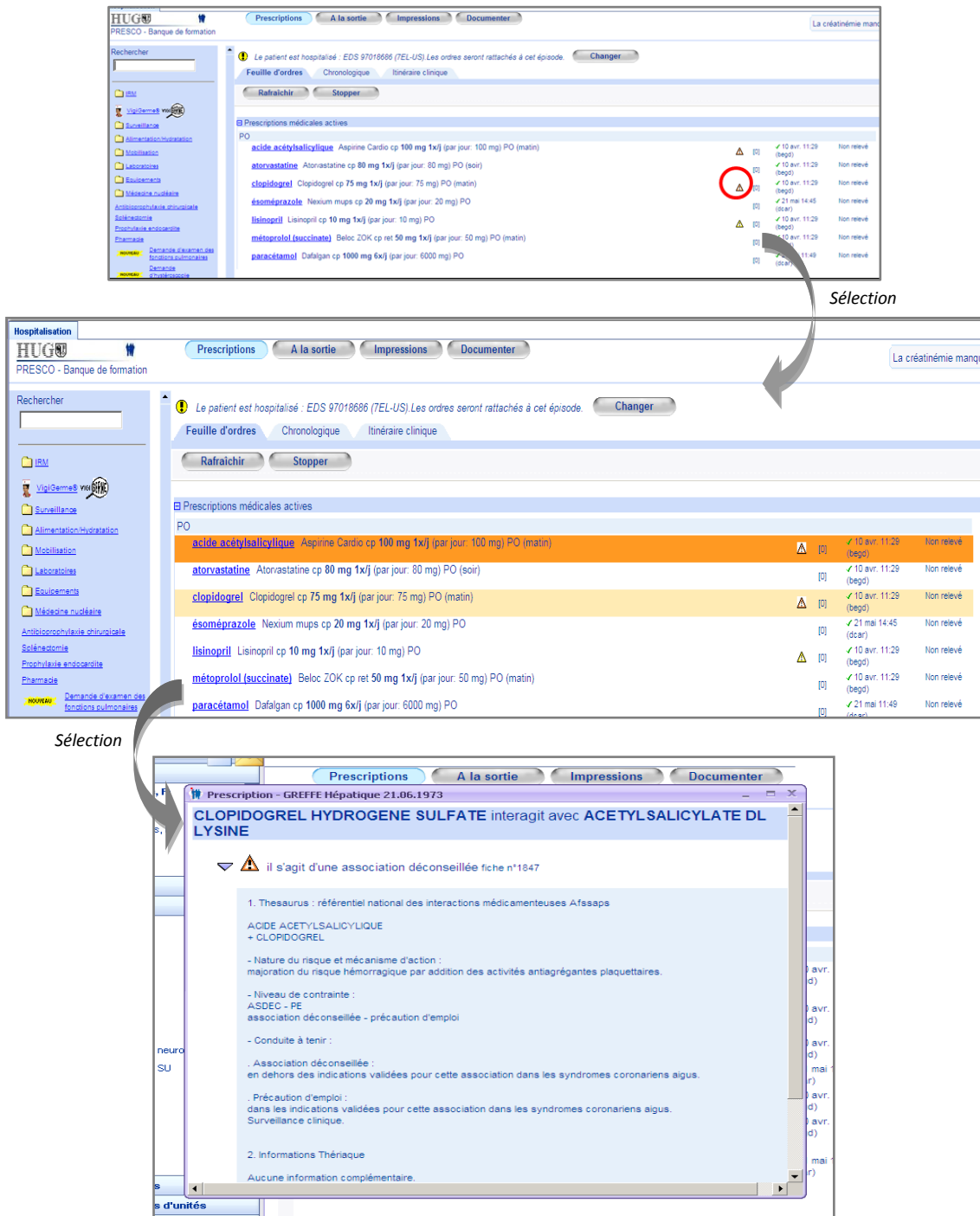


Figure 4 : Exemple d’alertes non interruptives (issu de PresCo-DPI, HUG)

1.2.3.2.2 ADI interruptives

Les « ADI interruptives » sont bloquantes car elles nécessitent une action de la part de l'utilisateur pour reprendre le cours de son activité initiale (figure 5). Il s'agit d'alertes

synchrones, qualifiées de contextuelles²³. Elles apparaissent généralement dans une fenêtre d'interface utilisateur séparée. Elles ralentissent la saisie des prescriptions puisqu'elles obligent les médecins à choisir une des options qu'elles proposent avant de pouvoir reprendre la saisie de leur ordre médical. Dans la mesure où elles induisent une action de la part de l'utilisateur, des analyses quantitatives de leur taux d'acceptation et qualitative des raisons de leur non acceptation, sont possibles. De plus elles présentent l'avantage de laisser le médecin libre de sa prescription.

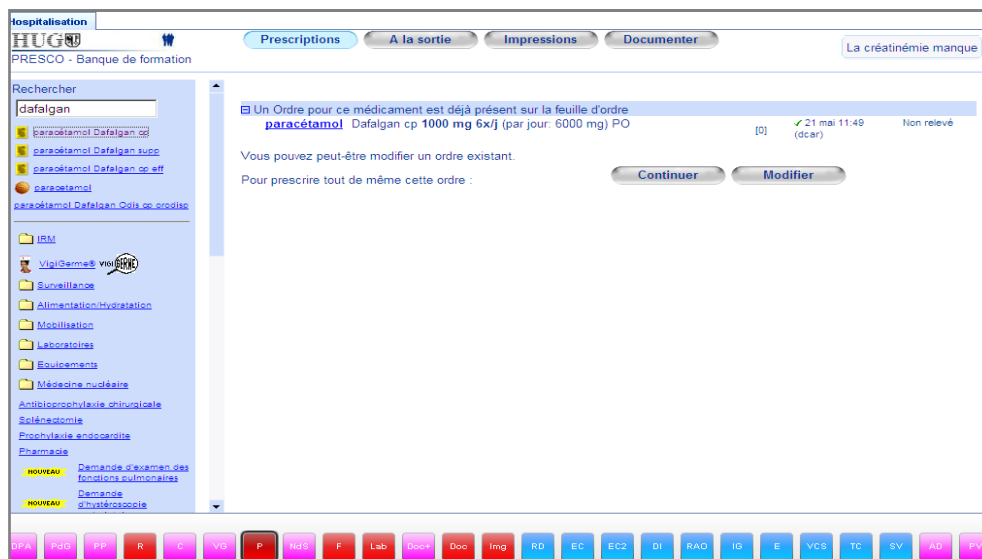


Figure 5 : Exemple d'alertes interruptives (issu de PresCo-DPI, HUG)

1.2.4 Domaine d'action des ADI médicamenteuses

Le domaine d'action des ADI est vaste. Les ADI peuvent cibler des besoins liés aux:

- Médicaments prescrits ;
- Interactions du médicament prescrit avec les autres traitements du patient : les « interactions médicament-médicament » ;

- Interactions du médicament prescrit avec les nécessités institutionnelles : les « interactions médicament-processus » ;
- Interactions du médicament prescrit avec les données propres au patient considéré : les « interactions médicament-patient ».

Parmi les ADI relatives au médicament en cours de prescription, on retrouve à titre d'exemple les supports liés aux posologies, aux voies, moments, fréquences ou durées d'administration. Les ADI en lien avec les IM ou les « doublons » correspondent par exemple à des « interactions médicament-médicament ». Concernant les « interactions médicament-processus », il s'agit notamment des recommandations en lien avec la disponibilité ou le coût du médicament. Enfin les ADI relatives aux « interactions médicament-patient » ciblent les données spécifiques au patient faisant l'objet de la prescription, à savoir : les informations administratives comme son âge, les résultats de laboratoire ou les éléments de diagnostic.

1.2.5 Modèles d'ADI

Les ADI sont constituées à partir d'algorithmes informatiques. La conception de ces algorithmes présente une complexité variable en fonction du nombre et de la disponibilité des variables le constituant. Ce doctorat n'ayant pas une vocation informatique, les détails techniques ne seront pas développés dans ce manuscrit. Toutefois, dans le but d'étayer ces propos, il est intéressant de comprendre à titre d'exemple le mécanisme de déclenchement d'une alerte. Les alertes relatives aux interactions médicament-médicament semblent a priori simples à mettre en place puisqu'elles considèrent qu'une seule variable (soit, le code ATC5 de la Classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique définie par

l'Organisation Mondiale de la Santé), variable qui est communément exploitable dans les SPI et *a fortiori* dans les DPI.

Exemple des IM :

SI ATC5=aaaaa ET ATC5=bbbb, ALORS « alerte »

Les alertes prenant en considération les données du patient semblent intuitivement plus compliquées à élaborer puisqu'elles prennent en compte plusieurs paramètres, qui pour être accessibles nécessitent au préalable l'implémentation d'un DPI présentant des données structurées.

Exemples des adaptations de posologie :

SI ATC5=aaaaa ET clairance de la créatinine<x ET posologie>y, ALORS « alerte »

Sur cette base technique, on différencie les ADI « basiques », des ADI « avancées ». Dans les ADI « basiques », on retrouve le soutien aux posologies, voies et fréquence d'administration. Les interactions médicament-médicament, telles que les IM ou les « doublons » font également partie des ADI « basiques ». Les ADI « avancées » considèrent par exemple les aides aux adaptations de posologies en fonction de l'état physiopathologique du patient comme les interactions médicament-âge, médicament-grossesse ou médicament-fonction rénale. L'ensemble des ADI liées aux données des examens de laboratoire et aux contre-indications médicales font également partie des ADI « avancées »^{6, 24-25}.

1.3 Impact des ADI sur la qualité des soins

L'hétérogénéité des données des études publiées, en termes de catégories d'ADI implémentées, de cibles pharmaco thérapeutiques, de durées d'observation, de profil des patients, de disparité des méthodes de mesure des impacts, les rend difficilement comparables entre elles.

Une méta-analyse de 2009 regroupant 56 études a permis de déterminer les domaines d'intérêt les plus fréquemment retrouvés dans les ADI. On retrouve par ordre décroissant : les médicaments de la sphère cardiovasculaire, les thérapeutiques anticoagulantes, les antibiothérapies, les vaccins, les médicaments relatifs aux traitements de l'asthme et de la BPCO, les médicaments visant à pallier l'ostéoporose et enfin les traitements utilisés dans la population gériatrique ²⁶.

1.3.1 Impact sur la qualité des prescriptions

Le déploiement des SPI a permis de réduire la survenue d'EIM. Bates *et al.* ont en effet révélé, qu'après implémentation, les taux d'OM inexacts, d'erreurs de retranscription, de dispensation et d'administration, avaient dans leurs études, respectivement diminué de 19%, 84%, 68% et 59% ^{25, 27}. Il a par la suite été démontré, que le développement des ADI permettait de réduire considérablement les OM erronés (40.3% (95% CI:-45.13%;-35.48%)) ²⁸. La méta-analyse réalisée par Garg *et al.*, a par exemple mis en évidence que l'implémentation d'ADI permettait d'optimiser la qualité des prescriptions dans 64% des études analysées (soit 62/97) ²⁹. Une autre méta-analyse réalisée sur 27 alertes a, quant à elle, démontré que 23 d'entre elles ont significativement amélioré la qualité des

prescriptions et/ou réduit la survenue d'erreurs médicamenteuses ²¹. Il s'avère donc que l'implémentation d'ADI semble diminuer le taux de prescriptions sous-optimales.

Une étude pédiatrique réalisée à l'hôpital de Boston sur 840 enfants a révélé que l'élaboration d'ordres pré-spécifiés a permis de diminuer le taux d'erreurs de prescription de 24 à 13% par consultation et de 31 à 14% par ordonnance. Ces ordres pré-spécifiés ont permis de diminuer significativement les erreurs relatives aux choix de médicaments, de fréquence et de voie d'administration ; en outre ils ont permis d'éliminer les prescriptions sous-optimales en termes de formulations inappropriées, d'interactions médicament-médicament, d'interactions médicament-allergie et de non-conformité aux recommandations ³⁰. Une étude allemande, portant sur un système de prescription informatisée présentant des alertes de spécificité élevée (alertes sur 4.5% (n=1'552/12'197) des prescriptions seulement), a également mis en évidence une amélioration de la qualité des prescriptions par réduction du nombre de surdosage de 20% dans le groupe intervention (n = 552/12197 *versus* n=425/11714 p<0.001) suite à l'implémentation d'alertes ³¹.

Une étude québécoise, réalisée sur 13 mois et 12'560 patients, comparant la qualité des prescriptions en présence ou non d'alertes, a mis en évidence une diminution de 18% (RR: 0.82, 95% CI: 0.69-0.98) des prescriptions inappropriées dans le groupe avec alertes. La présence d'alertes n'a, par contre, eu aucun impact sur les erreurs concernant les interactions médicamenteuses ³². Toutefois, d'autres études ont démontré que les ADI pouvaient apporter une amélioration des OM en termes de réduction des IM ³³.

Dans l'étude québécoise, la diminution des OM erronés était plus marquée pour les interactions médicament-âge et la durée du traitement, que pour les doublons et les interactions médicament-pathologie, comme par exemple les Anti-Inflammatoires Non

Stéroïdiens contraindiqués en cas d'hypertension ³². L'implémentation d'ADI est donc capable d'optimiser la qualité des prescriptions. Toutefois, au vu des résultats énoncés, il apparaît que leur impact diffèrerait suivant leur cible pharmaco thérapeutique et le profil des patients concernés. Leur impact semble donc plus conséquent lorsqu'il s'agit d'ADI « avancées ». En effet, il apparaît que les ADI semblent particulièrement intéressantes chez les patients âgés ³⁴ et souffrant d'insuffisance rénale ²¹. Il a été démontré que la prescription inappropriée de médicaments chez la personne âgée a pu être diminuée de 18 à 30% selon les études analysées dans la revue systématique grâce à l'implémentation d'alertes interactions médicament-âge ²¹. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les alertes interactions médicament-bilan biologique pouvait augmenter la proportion des prescriptions optimales de 30 à 53% ($p < 0.001$) ³⁵ et pouvait réduire la prescription de médicaments contre-indiqués de 89 à 47% ($p < 0.01$) chez les insuffisants rénaux ³⁶. Les résultats de cette étude corroborent ceux cités dans une étude américaine, à savoir que les alertes peuvent avoir un impact positif dans le domaine de la prescription de médicaments inappropriés en gériatrie et chez les insuffisants rénaux ³⁷. Une autre étude américaine a quant à elle démontré que l'implémentation d'alertes a permis d'augmenter la prescription des médicaments de premier choix pour une indication donnée de 16 à 81% ($p < 0.001$) et des fréquences correctes d'administration de 6 à 75% ($p < 0.001$). De plus, elle a également mis en évidence que les alertes interactions médicament-pathologie permettaient de favoriser la prise en charge prophylactique de certains problèmes. A titre d'exemple, les prescriptions de médicaments prévenant la survenue de thromboembolies veineuses sont passées de 24 à 47% ($p < 0.001$) chez les patients à risque après implémentation d'alertes spécifiques à ce domaine. Teich *et al.*, ont de plus démontré dans cette étude que l'implémentation d'ordres

pré-spécifiés avait permis de diminuer les erreurs de prescriptions relatives aux surdosages de 2.1 à 0.6 % ($p < 0.003$)³⁸.

Comme démontré par Kaushal *et al.*, le recours aux ADI permet d'améliorer la qualité des prescriptions à différents niveaux, tant sur les erreurs de choix de médicaments, d'omission de co-traitement, d'optimisation des posologies et fréquences d'administration, que d'adaptation des posologies à la physiopathologie des patients⁶. De plus, il ressort des études de satisfaction des utilisateurs que dans certains cas (63%³⁹), l'apparition d'une alerte peut entraîner une action autre qu'un changement de prescription. En effet, les alertes peuvent également conduire les médecins à lire ou relire des documents validés, à modifier leur manière de suivre l'évolution clinique de leur patient³⁷ ou à passer plus de temps avec leur patient à discuter d'alternatives à leur traitement^{37,40}.

1.3.2 Impact clinique

De nombreuses études analysant l'impact des ADI sur la qualité des prescriptions sont disponibles dans la littérature. Cependant rares sont celles qui étudient leur effet sur la clinique des patients⁴¹⁻⁴². Une analyse de 6 revues menée par Roshanov *et al.* a montré que seules 15 à 31% des études évaluaient et ont montré un impact positif des ADI sur la santé des patients⁴³.

Il ressort toutefois des données de la littérature que l'implémentation d'ADI peut permettre d'éviter la survenue d'effets indésirables médicamenteux imputables à des prescriptions non optimales. Bates *et al.*, ont ainsi démontré que le taux d'évènements indésirables était réduit de 10.7 à 7.3 pour 1000 journées patients après déploiement d'un SPI, puis à 1.1 pour 1000 journées patients suite à l'implémentation d'ADI (à savoir : interaction médicament-

allergie, interaction médicament-médicament et interaction médicament-kaliémie)²⁷. L'analyse d'Amarasingham *et al.*, a par ailleurs révélé que les ADI permettaient de diminuer de 16% la survenue de complications chez les patients hospitalisés⁴⁴. Une étude américaine réalisée sur 6 mois en ambulatoire a permis quant à elle, d'estimer que 279'476 alertes informatiques ont permis d'éviter 402 effets indésirables dont 49 sévères chez 60'352 patients⁴⁵. De plus, un hôpital gériatrique australien a pu mettre en évidence que l'implémentation d'ADI était à l'origine d'une amélioration de la qualité des prescriptions d'énoxaparine et de gentamicine (augmentation de la prescription de doses adaptées à la fonction rénale respectivement de 18% et 24%) et d'une augmentation de leur suivi biologique de 20% ($p < 0.05$)⁴⁶. Depuis l'implémentation de ces alertes, les effets secondaires observés dans cette institution et imputables à ces molécules sont passés de 3 à 4 par an en moyenne à aucun. En outre, une étude américaine a démontré que l'implémentation d'alertes a permis de diminuer, la survenue d'évènements indésirables dus aux allergies connues du patient de 56% ($p = 0.009$), des erreurs de posologie de 71% ($p = 0.0013$), mais n'a pas eu d'impact significatif sur les effets indésirables relatifs aux interactions médicament-médicament^{21,25}. Enfin, il a été mis en évidence en 1998 par Bates *et al.*, que l'implémentation d'alertes entraînait une réduction de la survenue d'EIM de 84% ($p < 0.002$) pour les potentiels et de 55% ($p < 0.01$) pour les avérés²⁵. Toutefois, comme le met en exergue l'analyse de Garg *et al.*, dans une importante proportion d'études ($n = 35/97$), l'implémentation d'ADI n'a pas permis d'améliorer les paramètres cliniques des patients²⁹.

1.3.3 Impact pharmaco-économique

A l'heure actuelle, on retrouve peu d'études ayant analysé l'impact financier des ADI en termes d'économie des dépenses de santé. L'effet positif des SPI en termes de coût-efficacité a été démontré, soit directement par l'abaissement du nombre d'événements indésirables et des prescriptions à doubles, soit indirectement par, à titre d'exemple, la diminution de la durée du séjour⁴⁷⁻⁴⁸. Bien qu'il existe peu d'études publiées dans le domaine, il a été mis en évidence que les ADI peuvent améliorer la sécurité des patients et les dépenses liées à leur prise en charge⁴⁹. En effet, leur utilisation permet de réduire la survenue des facteurs de risques à l'origine de prolongations des durées d'hospitalisation, comme par exemple une augmentation de l'intervalle QT⁵⁰. En outre, il a été révélé qu'une simple information, dans le système d'information, sur les coûts des examens de laboratoire permet de diminuer le recours à ces examens, induisant ainsi une économie annuelle de plusieurs centaines de milliers de dollars dans certains établissements⁵¹⁻⁵².

L'analyse d'Amarasingham *et al.*, a révélé que l'implémentation d'ADI était associée à une diminution des coûts moyens d'hospitalisation : -538\$ par admission, soit 4 fois plus que les économies imputables à l'informatisation des prescriptions (132\$ par admission)⁴⁴. De plus, il a pu par exemple être mis en évidence que des alertes relatives aux adaptations de posologie chez l'insuffisant rénal ont permis de réduire significativement les temps d'hospitalisation moyens des patients : 4.5 à 4.3 jours ($p < 0.009$)³⁴. Par ailleurs, après avoir mis en évidence que les alertes avaient permis d'éviter 402 effets indésirables, Weingart *et al.*, ont extrapolé ce résultat en terme d'économie des dépenses de santé. Sur la base d'une économie de 9000\$ par hospitalisation, 427\$ par admission aux urgences, 111\$ par

consultation médicale consécutives à la survenue d'EIM et de 58\$ par ordonnance rédigée, ils ont pu estimer que les alertes ont permis à l'hôpital d'économiser 402'619\$ sur la période étudiée (6 mois), soit 173\$ par prescripteur ⁴⁵. Cette approche a permis aux auteurs de quantifier l'impact des alertes implémentées dans le logiciel de prescription sur la qualité des soins apportés aux patients dans leur institution. En outre, l'hôpital de Boston a pu analyser l'impact financier de deux ADI : suggestion d'un relais voie parentérale par voie orale pour les corticostéroïdes (alertes) et les quinolones (ordres pré-spécifiés) ²¹. Suite à leurs implémentations, les prescriptions de méthylprednisolone ont diminué de 55% et celles des quinolones orales ont proportionnellement augmenté, ce qui représente une économie annuelle potentielle de 36'500 \$ ⁵³ et de 2'100 à 6'400 \$ ⁵⁴, respectivement.

L'implémentation d'ADI dans les SPI/DPI semble être économiquement intéressante pour les établissements de santé. Toutefois l'acquisition préalable d'un DPI pour ces institutions s'avère extrêmement coûteuse. Mais, malgré les couts initiaux d'acquisition, de maintenance et d'évolution, les retombées économiques pouvant être engendrées rendent le ratio bénéfice /investissement positif ⁵⁵. En effet, l'implémentation d'un DPI facilite par exemple l'efficience administrative et opérationnelle, optimise l'observance aux exigences internes ⁵⁶, améliore la sécurité des patients et la qualité des soins qui leur sont apportés ⁵⁷, diminue l'activité de documentation des professionnels de santé ⁵⁸, augmente les bénéfices liés aux remboursements ambulatoires ⁵⁹, ou permet d'améliorer l'adhérence aux processus (0.147 ; $p < 0.001$) ou la satisfaction des patient (0.118 ; $p < 0.001$) ⁶⁰. Ainsi en peu de temps, l'important investissement nécessaire à l'acquisition d'un DPI est rentabilisé ⁵⁷. Il a été démontré dans une revue systématique que les bénéfices annuels induits par

l'implémentation d'un DPI représentent en moyenne 76.5% des coûts d'investissement de la première année ⁶¹.

1.4 Limites des ADI

Le recours aux ADI dans le domaine médical contribue sans aucun doute à optimiser la sécurité des OM et à améliorer la qualité des soins apportés aux patients. Cependant, leur utilisation au quotidien étant très récente, leur développement et *a fortiori* leur implémentation, sont encore sujets à controverse.

1.4.1 Perception des médecins

En premier lieu, le corps médical présente généralement une opinion *a priori* négative sur la pertinence du recours aux ADI dans leur pratique quotidienne.

Différentes enquêtes de satisfaction visant à déterminer la perception des alertes informatiques par les prescripteurs et leurs réactions face à ces alertes ont été menées via des questionnaires aux utilisateurs. Selon ces enquêtes, il apparaît qu'une majorité des répondeurs (> 50%³⁹, 80%³⁷) pense que les alertes sont utiles et préviennent la survenue d'effets indésirables médicamenteux, mais qu'elles restent une nuisance dans leur pratique quotidienne. Il est à noter qu'il faut tenir compte du fait que les taux de réponse à ces enquêtes de satisfaction avoisinaient les 50%, ce qui constitue un biais à l'extrapolation des résultats à la population médicale générale.

Il est important d'améliorer la perception qu'ont les prescripteurs des alertes car il a été démontré qu'une opinion négative des prescripteurs est susceptible d'influencer l'efficacité des alertes⁶².

1.4.2 Taux d'acceptation des prescripteurs

Les différents articles publiés sur le sujet des alertes sont difficilement comparables entre eux. En effet, ces études présentent des taux d'alerte par ligne de traitement pouvant être très différents ; de plus, elles ne traitent souvent que d'un seul type d'alerte, ce qui limite la possibilité de comparer les différentes alertes entre elles dans un même contexte ; enfin, leurs résultats sont présentés de manière hétérogène, sous forme quantitative comme la détermination des taux d'acceptation ou sous forme qualitative comme l'appréciation de l'amélioration de la qualité des prescriptions. Il a été mis en évidence que le taux d'acceptation des alertes fluctue considérablement en fonction de leur nature même, de leur ergonomie, du logiciel d'aide à la décision utilisé, des services utilisateurs, de l'expérience clinique des prescripteurs, ainsi que des pratiques et habitudes institutionnelles du centre étudié. Toutefois, d'une manière générale, il apparaît que le taux d'acceptation des alertes est assez faible ⁶³. En effet, Van der Sijs *et al.*, ont estimé que les alertes pouvaient être ignorées dans 49% jusqu'à 96% des cas ⁶⁴. Le taux d'acceptation moyen par les prescripteurs est évalué à moins de 10% des alertes ⁴⁰. Cette estimation est une moyenne, car le taux d'acceptation des alertes est difficilement comparable d'une étude à une autre étant donné que les paramètres qui les caractérisent, à savoir leur nature, leur fréquence d'apparition ou leur destinataire, sont différents. A titre d'exemple, il a été mis en évidence que les taux d'acceptation des alertes relatives aux IM avoisinaient les 12% alors que celui des alertes ciblant les interactions médicaments-allergie pouvait osciller entre 20% et 30% ^{62, 65, 66}.

1.4.3 Manque de pertinence

Les données publiées dans la littérature mettent en exergue qu'à ce jour, beaucoup d'ADI implémentées dans les établissements de santé ne sont pas cliniquement adéquates.

Pour des raisons méthodologiques, les alertes sont les ADI les plus étudiées dans la littérature. Les études publiées sur les alertes ont permis de mettre en évidence qu'elles ne sont pas toujours intéressantes dans la pratique quotidienne. Comme le met en évidence le schéma suivant, la proportion d'alertes implémentées véritablement utiles pour les patients est généralement relativement faible. De plus, parmi ces alertes, seule une petite quantité est susceptible de prévenir la survenue d'EIM imputables à une prescription sous optimale.

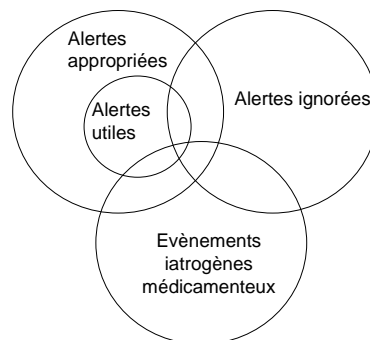


Figure 6 : taux d'acceptation des alertes et répercussions cliniques ⁶⁴

En effet, d'après une étude américaine réalisée en ambulatoire sur 60'352 patients et comptabilisant plus de 1'800'000 prescriptions, qui ont déclenché près de 28'000 alertes relatives aux interactions médicament-médicament, ignorées par les prescripteurs dans 91% des cas, il semblerait que 331 alertes soient nécessaires pour prévenir un seul évènement

iatrogène médicamenteux et que seulement 10% des alertes préviendraient 60% des effets indésirables et 78% des surcoûts ⁴⁵.

Ce défaut de pertinence s'explique par le fait qu'à ce jour, les alertes implémentées dans les SPI/DPI présentent généralement une bonne sensibilité (aptitude à déceler une EIM avérée : les « vrais positifs »), mais malheureusement une faible spécificité (capacité à éviter les alertes inutiles : les « vrais négatifs ») du fait que l'on retrouve un nombre conséquent de « faux positifs » (détection d'EIM non existants ou non pertinents) dans les alertes ⁶⁷. Ainsi les alertes communément développées dans les établissements de santé présentent une Valeur Prédictive Positive (VPP) - définie comme le nombre d'alertes cliniquement pertinentes (les « vrais positifs ») sur le nombre total d'alertes quel que soit leur pertinence (somme des « vrais positifs » et des « faux positifs ») - extrêmement faible ⁶⁸⁻⁷³. En effet, on estime qu'environ seuls 2.5% des OM devraient générer des alertes cliniquement pertinentes ⁷⁴. La génération continue d'alertes présentant une faible, voire une absence de pertinence clinique, importune grandement leurs destinataires ; on parle de « fatigue aux alertes » ^{24, 64}. Ce surnombre d'alertes est particulièrement délétère puisque d'une part, il dessert l'adhésion des médecins aux systèmes d'ADI et que d'autre part, il contribue à l'ignorance de signaux pertinents par les prescripteurs ^{24, 62, 67, 75-77}.

1.4.4 Faux positifs

Les systèmes d'ADI développés à ce jour génèrent de nombreuses alertes médicamenteuses cliniquement non pertinentes.

Les alertes inappropriées, c'est-à-dire, présentant une absence ou une faible pertinence clinique, décrédibilisent le principe même des aides à la décision informatisée. C'est notamment le cas des alertes relatives aux IM. Usuellement, ce type d'alerte est implémenté dans les logiciels de prescription par l'intermédiaire d'une interface avec une base de données externe à l'institution, généralement destinée à une utilisation tant hospitalière qu'ambulatoire. Ainsi, des alertes inadaptées à la pratique institutionnelle apparaissent tout de même sur les logiciels de prescription hospitaliers, telles que par exemple les interactions héparine - antivitamine K- antiagrégants plaquettaires. De plus, certaines bases de données favorisent la survenue d'alertes sur des interactions médicamenteuses inexistantes. C'est notamment le cas de l'interaction d'un médicament interagissant avec l'alcool avec une solution dont la formulation contient un dérivé alcoolique. En outre, si ces bases de données ne considèrent pas la voie d'administration, elles peuvent générer des alertes inappropriées comme les interactions entre un médicament à portée systémique et un médicament à usage topique⁶⁴. Toutefois il existe des différences notables en terme de pertinence clinique entre les différences bases de données disponibles. Une étude genevoise visant à comparer la capacité des programmes à détecter les IM cliniquement pertinentes, a d'ailleurs mis en évidence des différences de sensibilité et de valeurs prédictives entre les 4 bases de données étudiées⁷⁸.

Les ADI inadéquates ciblant les IM font l'objet de nombreuses études car elles sont fréquemment implémentées dans les SPI/DPI. Toutefois, ce phénomène est décrit pour de nombreux types d'ADI. A titre d'exemple, il a été mis en évidence pour les alertes ciblant les faux « doublons » (médicaments présentant notamment des dosages ou des voies d'administration différentes)⁷⁹⁻⁸⁰, les posologies⁸¹⁻⁸⁴ ou les interactions médicament-femme enceinte ou en âge de procréer⁸⁵. Ces alertes non pertinentes induisent une « fatigue aux

alertes » chez les prescripteurs, réduisant ainsi la portée du soutien que les ADI sont en mesure de leur apporter dans leur pratique quotidienne^{40, 86}.

1.4.5 Impact délétère

La surcharge d'alertes et la génération d'alertes faussement positives conduit à l'ignorance des alertes adéquates⁸⁷⁻⁹². Slight *et al.*, estiment qu'environ 68.2% (338/496) des alertes ignorées ciblant les IM seraient appropriées⁹³. Du fait de leur faible pertinence, il semble que la non-acceptation des alertes par les médecins entraîne rarement des effets délétères pour les patients. Une étude a mis en évidence que dans 97% des cas, l'ignorance des alertes ne conduit à aucun effet délétère⁶⁴. Une autre étude réalisée sur 24'034 lignes de prescription, avec une fréquence moyenne d'apparition des alertes de 14%, a révélé que sur les 90% des alertes ignorées par les prescripteurs, seulement 2.5% entraînaient des effets indésirables pour le patient⁹⁴. Une étude conduite au Brigham and Women's Hospital de Boston portant sur les alertes ciblant les interactions médicament-allergie, a dévoilé que sur les 80% ignorées par les prescripteurs, seules 6% des alertes induisaient un EIM⁷⁴. Enfin, une étude conduite en 2006 portant sur l'analyse de 700 EIM, a révélé que 14 d'entre eux avaient été informatiquement décelés par des alertes malheureusement ignorées des prescripteurs⁹⁵. Si les systèmes généraient uniquement des alertes adaptées, ils seraient probablement plus efficaces dans la prévention de la survenue d'EIM.

Par ailleurs, il est décrit que l'implémentation de systèmes d'ADI pourrait donner aux médecins un sentiment erroné de sécurité puisqu'ils ne sont pas toujours conscients des limites de ces programmes, de leur non-exhaustivité ou des différences de déploiement

interinstitutionnelles⁹⁶. De plus, des études ont démontré que les ADI peuvent entraîner des effets non intentionnels^{87, 97-98} avec parfois des conséquences dramatiques⁹⁹⁻¹⁰⁰, rencontrées notamment avec des alertes bloquantes. En effet, leur défaut de sensibilité et de spécificité peut compromettre la sécurité du patient⁶⁴ par la génération d'alertes inadéquates. Parallèlement à la fatigue qu'elles induisent chez les médecins *via* la génération d'alertes inappropriées, des études ont montré que les systèmes d'ADI peuvent induire des recommandations erronées, voire dangereuses comme des préconisations inexacts de posologie⁷⁹, consécutives par exemple à des algorithmes qui ne prennent pas en considération le poids, la fonction rénale du patient ou l'étroite marge thérapeutique du médicament prescrit¹⁰¹. Koppel *et al.* ont ainsi signalé 22 types d'erreurs médicamenteuses facilités par les systèmes d'ADI, erreurs principalement liées à des défauts d'intégration dans le système et aux insuffisances d'une interface homme/machine⁸¹. Han *et al.*, ont même mis en évidence que l'implémentation des SPI/ADI avait coïncidé avec une augmentation de la mortalité¹⁰².

1.5 Optimisation de la pertinence des ADI et de leur taux d'acceptation par les prescripteurs

Le taux d'acceptation par les prescripteurs des alertes varie de manière non négligeable d'un article à l'autre ⁶⁴. Cette fluctuation du taux d'acceptation s'explique par le fait que tant la catégorie, le modèle, que les cibles des ADI étudiées diffèrent d'un article à l'autre.

1.5.1 Etiologie de la désensibilisation des prescripteurs

Il apparaît que certains paramètres favorisent la désensibilisation des médecins aux alertes, favorisant ainsi l'ignorance de ces alertes.

En premier lieu, le nombre d'alertes s'affichant au cours d'une prescription a une influence non négligeable sur leur perception par les médecins. En effet, une quantité trop importante ou une redondance les freine dans la saisie des ordonnances de leurs patients. Par conséquent ils perçoivent rapidement ces alertes comme des nuisances, consommatrices de temps et d'énergie. Ainsi, une quantité trop importante d'alertes finit par éroder leur intérêt pour les alertes et, à plus long terme, par les rendre réfractaires à l'implémentation de nouvelles alertes. De plus, un nombre important d'alertes favorise la dilution des plus cliniquement pertinentes et par conséquent leurs potentielles omissions ¹⁰³.

En outre, parmi les facteurs conduisant à l'ignorance des alertes, on retrouve une série de facteurs humains ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ comme :

- vision des prescripteurs : foi des médecins en leurs propres connaissances, désaccord avec les lignes directrices ;
- manque de temps pour interpréter les recommandations prodiguées ;

- sensation de difficulté d'utilisation : problèmes de convivialité liée à une ergonomie insatisfaisante induisant des interprétations erronées ou des alertes peu visibles;

La configuration des alertes est effectivement un paramètre important parmi ceux qui influencent leur taux d'acceptation par les médecins. Une configuration non optimale, soit une configuration trop longue ou peu claire, désensibilise rapidement les utilisateurs.

Les étiologies responsables de l'ignorance des alertes les plus fréquemment invoquées dans la littérature sont ^{93, 103, 106-108} :

- le problème est déjà connu du prescripteur, mais considéré de faible gravité;
- les conséquences cliniques pour le patient ne sont pas assez explicites ;
- il n'y a pas d'alternative thérapeutique ;
- le bénéfice attendu du traitement est supérieur au risque encouru par le patient;
- le problème potentiel peut être prévenu par un suivi adéquat ;
- la posologie a été ajustée ;
- le patient a précédemment toléré le traitement.

A titre d'exemple, l'hôpital de Boston a réalisé une étude sur six mois qui portait sur 18'115 alertes analysées par 701 cliniciens visant à améliorer leur taux d'acceptation grâce à une analyse qualitative et quantitative des causes de leur non acceptation ¹⁰³. Parmi les 993 alertes les plus cliniquement significatives, 19% ont été acceptées, 33% involontairement ignorées et 48% n'ont pas été prises en compte car considérées par les cliniciens comme non pertinentes pour les raisons détaillées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1: Raisons de non acceptation des alertes (d'après Shah *et al.*¹⁰³)

Types d'alertes	Nombre d'alertes	Taux d'acceptation	Raisons de non acceptation évoquées	Proportion évoquée (%)
Interactions médicament-diagnostic	19	47%	Tolérance antérieure	56%
			Nouvelles preuves d'utilisation	22%
			Conseil d'un consultant	11%
			Absence d'alternative	11%
Interactions médicament-bilan biologique	92	40%	Contrôle comme recommandé	67%
			résultat plus récent disponible garantissant l'utilisation	18%
			Patient dialysé	11%
Interactions médicament-grossesse	118	10%	Absence de grossesse ou d'allaitement	93%
			Conseil d'un consultant	1%
			Absence d'alternative	1%
			Administration à court terme	1%
			Tolérance antérieure	1%
Interactions médicament-médicament	1078	24%	Suivi du patient	49%
			Tolérance antérieure	21%
			Adaptation de la posologie	14%
			Absence d'alternative	4%
Redondance de classe pharmacologique	3875	18%	Traitement de transition	42%
			Traitement suivi depuis longtemps	21%
			Traitement à court terme	7%
			Conseil d'un consultant	7%
			Nouvelles preuves d'utilisation	2%

Ces raisons de non prise en compte de l'alerte étaient proposées informatiquement aux prescripteurs dans l'alerte même et ces derniers devaient sélectionner une des raisons proposées pour pouvoir passer outre l'alerte en question. Il est toutefois à souligner que l'ordre dans lequel ces raisons étaient informatiquement proposées n'est pas précisé dans cet article. Or, il est possible que, par manque de temps ou d'intérêt, les médecins aient saisi par défaut la première proposition qui leur était présentée. Ainsi, il pourrait y avoir un biais dans les taux de réponse observés.

Les raisons citées par les prescripteurs qui les conduisent à ignorer les alertes peuvent être liés à un défaut d'adéquation clinique imputable à un défaut de spécificité et

de sensibilité des alertes⁶⁴. En effet, le taux de non prise en charge des alertes est avant tout un marqueur de non pertinence clinique.

Tableau 2 : Récapitulatif des raisons de non acceptation des alertes

Perception	Vision des prescripteurs
Temps	Quantité trop importante
	Interruption du flux de prescription
Ergonomie	Alertes peu visibles
	Interprétations erronées
Pertinence	Informations non explicites
	Suggestions inadaptées
	Recommandations erronées

1.5.2 Fluctuation des taux acceptation par les médecins

Comme discuté, les prescripteurs sont victimes de « fatigue aux alertes » induite par un mauvais rapport signal/bruit en raison d'un nombre élevé de valeurs prédictives négatives⁶⁴. L'ignorance des alertes est directement liée à leur défaut de pertinence clinique. Le recours aux systèmes d'ADI dans le domaine médical étant relativement récent, toute la difficulté de leur optimisation réside dans le développement d'ADI utiles et faciles d'utilisation pour les prescripteurs. Préalablement à leur implémentation, il convient de les identifier. L'analyse des études publiées dans la littérature permet une meilleure compréhension des besoins des médecins dans ce domaine.

1.5.2.1 Domaine d'action de l'alerte

A la vue des données de la littérature, il apparaît que le taux d'acceptation des alertes fluctue en fonction de leur domaine d'action.

Une étude hollandaise a pu mettre en évidence que les alertes relatives au dépassement de doses présentaient un taux d'acceptation plus important que celles concernant les IM, mais moins que celui des alertes avertissant sur la présence de doublons dans l'ordonnance. Les taux d'acceptation retrouvés étaient respectivement de 11%, 2% et 20%⁶⁷. Il semblerait donc que les alertes concernant les interactions médicament-médicament fassent partie des alertes les plus difficilement acceptées par les médecins. Une étude américaine réalisée sur 233'537 prescriptions et présentant un faible taux de d'alertes (6.6% des ordonnances) a d'ailleurs mis en évidence que le taux d'acceptation des alertes relatives aux interactions médicament-allergie était supérieur à celui des interactions médicament-médicament : 23% *versus* 9.5%⁴⁰. Ces résultats sont corroborés par ceux de Jani *et al.* qui, au cours de leur étude analysant le taux d'acceptation de 3'507 alertes, ont révélé que les recommandations ciblant les interactions médicament-allergie sont plus fréquemment acceptées que celles visant les interactions médicament-médicament et les doublons. En effet, ces alertes étaient respectivement ignorées dans 63.4%, 73% et 95% des cas⁶³.

En plus des alertes relatives aux surdosages et aux doublons, les alertes prévenant des interactions médicament-pathologie sont appréciées par les prescripteurs. En effet, dans une étude américaine, elles présentaient un taux d'acceptation (47% sur 19 alertes générées) supérieur au taux d'acceptation moyen des alertes (19% pour 5'182 alertes générées)¹⁰³. A l'inverse les alertes concernant les interactions médicament-grossesse et médicament-allaitement sont plus rarement prises en compte par les

destinataires. Dans cette même étude, l'analyse de 118 de ces alertes a révélé que ce type d'alerte présente un taux d'acceptation (10%) inférieur à la moyenne des alertes implémentées (19% pour 5'182 alertes étudiées). Ceci peut être expliqué par le fait que parmi ces alertes, on retrouve une importante proportion de faux positifs.

1.5.2.2 Cible pharmacologique de l'alerte

D'autre part, il apparaît qu'au sein d'une même classe d'alertes, les taux d'acceptation varient en fonction des classes pharmacologiques ou des principes actifs ciblés. Par exemple, l'Hôpital de Boston a mis en évidence que seules cinq classes médicamenteuses génèrent 100% des alertes prévenant la redondance de classes pharmacologiques (soit 3'875 alertes acceptées à la hauteur de 18%) : à savoir 29% pour les analgésiques, 26% pour les psychotropes, 39% pour les médicaments gastro-intestinaux, 17% pour les médicaments de la sphère cardiovasculaire et 9% pour les médicaments hormonaux¹⁰³. De même, il a été démontré par Isaac *et al.*, que le taux d'acceptation des alertes interactions médicament-médicament sévères variait de 2.2 à 43.1% suivant les classes pharmacologiques ciblées. A titre d'exemple dans cette étude, les prescripteurs acceptaient plus fréquemment les alertes concernant les antibiothérapies et assez difficilement celles relatives aux corticoïdes⁴⁰. En outre, Slight *et al.* ont démontré que les alertes ciblant les IM pouvant induire une diminution de la biodisponibilité et de l'efficacité d'une et/ou des deux médicaments incriminés, étaient considérées comme inappropriées par les médecins quel que soit le risque encouru (infectieux, hémorragique, cardiotoxique, syndrome sérotoninergique, hypotension, myopathie/rhabdomyolise, réduction de la réponse virologique, syndrome de sevrage aux opiacés, priapisme, suppression de moelle osseuse)⁹³.

Une étude sur les posologies et fréquences d'administration des médicaments s'adaptant à la fonction rénale des patients a été effectuée par un hôpital australien sur une durée de cinq mois ⁴⁶. Parmi les ADI étudiées (ordres pré-spécifiés) certaines n'ont pu montrer de différence significative avant/après implémentation. Parmi celles-ci, on retrouve des ADI concernant les médicaments suivants : l'allopurinol, la digoxine, le lithium et la metformine. A l'inverse, les ADI concernant le furosémide, la gentamicine, la vancomycine et l'énoxaparine ont mis en évidence une amélioration significative après implémentation. En outre, dans une étude comparant la quantité de prescriptions sous-optimales en présence ou non d'alertes implémentées, il a été mis en évidence que des alertes relatives à une durée de traitement excessive par benzodiazépines (> 90 jours) avaient, contrairement à celles relatives à la durée de traitement par AINS (> 60 jours), un impact détectable sur la qualité des prescriptions ³².

1.5.3 Facteurs favorisant l'adhésion des prescripteurs aux ADI

A l'inverse, il apparaît que certains paramètres favorisent la prise en compte et donc le taux d'acceptation des alertes par les médecins. Les prescripteurs sont les mieux placés pour déterminer quelles sont les alertes qui leur sont personnellement utiles dans leur pratique quotidienne. Il semble que le recours à des systèmes interactifs et évolutifs, qui permettent aux médecins de moduler leur environnement en termes d'ADI, permet de diminuer la « fatigue aux alertes » et par conséquent leur ignorance ^{90, 108}.

Le succès de l'implémentation d'ADI dans un SPI/DPI dépend de plusieurs paramètres, à savoir ^{64, 109-110}:

- personnel formé,
- respect de la fluidité de l'activité de prescription,
- fiabilité des recommandations signalées,
- gouvernance forte.

Pour être efficaces, les ADI doivent être utiles et faciles à gérer. En effet, il a été mis en évidence que le taux initial d'acceptation par les médecins (de 8.8%), d'alertes ciblant les IM, augmente de 2.7% (95% CI 0.4, 5.1) quand le destinataire pense que son ignorance pourrait conduire à un EIM, de 2.3% (95% CI 0.9, 3.7) quand elle apporte des informations non connues du prescripteur, et de 3.3% (95% CI 0.9, 5.8) lorsque le prescripteur estime pouvoir facilement agir à partir des conseils prodigués par l'alerte ¹¹¹. Pour être utiles et pertinentes pour les prescripteurs, les alertes doivent être en mesure de délivrer : la bonne information, à la bonne personne, dans le bon format, de la bonne manière, au bon moment ¹¹².

1.5.3.1 Ergonomie

1.5.3.1.1 Présentation des informations

Les enquêtes de satisfaction menées auprès des médecins prescripteurs permettent de mieux comprendre quels sont leurs besoins et leurs attentes en termes d'ADI. Il ressort de ces études qu'un excès d'information favorise grandement la « fatigue aux alertes » et leur ignorance. Pour optimiser l'utilité des alertes, il convient donc de présenter les recommandations qu'elles préconisent, de la manière la plus succincte et concise possible ^{110, 113}. En outre, s'il en exprime le besoin, le médecin doit pouvoir facilement avoir accès à

de plus amples renseignements, c'est-à-dire qu'il ait la possibilité d'avoir les informations qu'il juge utiles à sa prise de décision à la demande ¹¹⁴⁻¹¹⁵.

1.5.3.1.2 Moment de survenue dans le processus de prescription

Tout d'abord, il convient de déterminer à quelle étape de la prescription, il est plus le plus opportun pour le destinataire de recevoir l'alerte ¹¹⁴. Il semble, par exemple, *a priori* évident qu'il ne serait pas pertinent pour le médecin de recevoir une alerte indiquant qu'un nouveau résultat de laboratoire est disponible après qu'il ait validé sa prescription. Il ressort d'ailleurs de la revue systématique conduite par Kawamoto *et al.*, que si les recommandations sont apportées au prescripteur au bon moment, leur impact clinique est supérieur ($P = 0.03$) ¹¹⁶.

1.5.3.1.3 Catégorie de l'alerte

Comme précédemment évoqué, il existe différentes catégories d'alertes :

- les passives, parmi lesquelles on retrouve les liens en lignes, les ordres pré-spécifiés, les ordres groupés ;
- les actives, composées des alertes interruptives et non-interruptives.

Les ordres pré-spécifiés et les ordres groupés sont des ADI généralement développées pour faciliter la prescription des diverses composantes des OM, comme la posologie, la fréquence, le moment et la voie d'administration, ou encore les solvants et débits pour les médicaments à usage parentéral. Ces ADI sont intégrées au processus de prescription et ne le perturbent donc pas. Les ADI qui font l'objet de plus d'incertitude et d'études sont les ADI

actives car elles demandent une plus grande finesse et complexité de développement et d'implémentation pour devenir pertinentes.

Les données retrouvées dans la littérature quant à la supériorité, en termes d'impact sur la qualité des soins prodigués aux patients, des alertes non-interruptives ou interruptives sont assez hétérogènes. Il est communément admis que comme souligné par van der Sijs *et al.*, le recours aux alertes non-interruptives est intéressant car ces ADI n'interrompent pas le processus de prescription et limitent la « fatigue aux alertes » des prescripteurs ¹¹⁷. Toutefois il a été démontré que les alertes qui requièrent la saisie d'une réponse par les médecins présentent un meilleur taux d'acceptation que les autres ¹¹⁸⁻¹¹⁹, excepté pour les bloquantes ⁹⁹. En effet, les alertes dites bloquantes sont parfois considérées comme inacceptables car il est jugé que les aides à la décision ne peuvent remplacer la responsabilité des médecins dans la prise en charge thérapeutique de leurs patients ⁶⁴.

A la vue de ces données, il semble que ces deux catégories d'ADI ont leur place dans les systèmes d'ADI. Les alertes interruptives, comme les non-interruptives, peuvent être toutes deux utiles dans la pratique clinique quotidienne ¹²⁰, bien qu'il soit difficile de déterminer, sur la base de la littérature, dans quelles situations elles doivent être employées. Le choix de recourir à l'une ou l'autre doit être évalué en fonction de l'action ciblée. A titre d'exemple, Lo *et al.* ont déterminé que les alertes non-interruptives n'étaient pas pertinentes dans la surveillance biologique de l'effet des médicaments ¹²⁰ et Horsky *et al.* ont conclu que les alertes relatives aux contre-indications devraient être implémentées sous forme interruptive ¹²¹. Cependant le recours aux ADI interruptives ne doit pas être généralisé du fait du risque de « fatigue aux alertes » ¹¹⁵. Des analyses ciblant l'impact des alertes signalant des interactions médicament-médicament ont mis en évidence qu'il serait préférable de

déterminer la catégorie de l'alerte à implémenter (interruptive ou non) pour chaque IM en fonction de la sévérité de leur conséquence clinique^{91, 122-124}.

1.5.3.1.4 Proposition d'une alternative thérapeutique

Le fait de proposer une alternative à la prescription initiale, modifie l'impact des alertes sur les prescripteurs. La suggestion d'une prescription plus appropriée est appréciée par les médecins. Elle contribue à augmenter leur intérêt pour les alertes et améliore consécutivement leur taux d'acceptation¹²⁵. Ce principe est corroboré par une revue systématique, incluant 70 études, qui a mis en évidence que pour avoir un impact positif sur l'activité clinique, il est préférable d'utiliser des ADI qui proposent une alternative thérapeutique ($p=0.02$) à celle initialement choisie par le médecin¹¹⁶.

1.5.3.1.5 Hiérarchisation de la sévérité des ADI

Comme précédemment discuté, en toute logique, les médecins acceptent plus facilement les alertes prévenant la survenue d'évènements cliniquement critiques pour leurs patients. Une étude hollandaise⁶⁴ a permis de mettre en évidence le fait que les médecins acceptaient plus fréquemment les alertes présentant une haute criticité (73%) que les moins pertinentes (4 à 51%). En outre, dans une étude portant sur 87'789 lignes de traitement réalisée sur 6 mois¹²⁶, les taux d'acceptation des alertes relatives à un surdosage ou une interaction médicament-pathologie étaient de 73% et 27% pour les hauts degrés de pertinence, contre 47% et 15% pour les bas degrés, respectivement. Horn *et al.* soulignent par ailleurs, que s'il est important de catégoriser les alertes en fonction de leur sévérité, il serait dommageable pour la sécurité des patients de ne prendre en charge que les

recommandations de criticité importante, puisque des alertes de criticité modérée peuvent se révéler essentielles pour prodiguer une thérapeutique optimale ¹²⁷. Par ailleurs, il est établi que la manière dont les recommandations informatiques sont présentées impacte de manière non négligeable le taux d'acceptation des alertes ⁹¹. Ainsi il semble adéquat de hiérarchiser, d'un point de vue ergonomique, la présentation des ADI en fonction de leur degré de sévérité.

Différencier les alertes en fonction de la criticité de l'effet clinique qu'elles ont pour objectif de prévenir a montré un impact positif sur les taux d'acceptation par les prescripteurs. Il a été à plusieurs reprises démontré que le taux d'acceptation des alertes augmentait après avoir catégorisé les alertes en fonction de leur sévérité ¹²⁸. A titre d'exemple Parke *et al.* ont mis en évidence que le nombre d'alertes ciblant les IM ignorées diminuait de 8'023 à 7'270 après distinction de leur criticité ¹²⁹.

A ce jour, les alertes concernant les IM sont les plus couramment implémentées, et donc étudiées, dans les logiciels de prescription informatisée. Leurs études ont dévoilé qu'il est important de hiérarchiser de manière ergonomique les interactions médicamenteuses en fonction du degré de sévérité des effets potentiellement délétères que les prescriptions sous-optimales seraient susceptibles d'engendrer. En effet, cette mise en forme permet aux prescripteurs de cibler rapidement les alertes les plus cliniquement significatives. Il peut ainsi décider, en fonction du temps qui lui est imparti, de se concentrer sur les alertes qui lui semblent essentielles et opportunes. Cette approche améliore le taux d'acceptation des alertes informatiques. Qui plus est, le ciblage des alertes les plus cliniquement pertinentes permet de gagner la confiance des prescripteurs, ce qui peut favoriser dans un second temps l'implémentation de nouvelles alertes. Ainsi, le Brigham and Women's Hospital de Boston,

qui hiérarchise les alertes implémentées dans le logiciel de prescription en trois niveaux de sévérité distincts, facilement identifiables grâce à des configurations différentes, obtient des taux d'acceptation des alertes par les prescripteurs supérieurs aux moyennes publiées par d'autres institutions (30% *versus* 19%). Les alertes de niveau 1, relatives à des avertissements sur la mise en jeu du pronostic vital, ainsi que les alertes de niveau 2, relatives à l'avertissement sur la survenue d'effets délétères, apparaissent toutes deux largement au centre de l'écran tout en présentant une ergonomie différente. Les alertes de niveau 3, relatives à des effets délétères potentiels, présentent quant à elles des dimensions moindres et apparaissent sur le côté de l'écran et par opposition aux deux précédentes ne sont pas bloquantes. Les alertes de niveau 3, contrairement aux alertes plus critiques, ont donc plutôt un rôle informatif. Ainsi, faciliter l'identification visuelle permet d'améliorer le taux d'acceptation des alertes tous niveaux confondus, mais de manière proportionnelle à leur degré de sévérité¹⁰³.

1.5.3.2 Contextualisation de l'alerte

Pour être efficaces, les ADI doivent avant tout être pertinentes, c'est-à-dire cliniquement utiles aux prescripteurs. Pour que leurs recommandations concordent avec les besoins des médecins, elles doivent être en adéquation avec leur environnement : patient et destinataire. On parle de contextualisation.

1.5.3.2.1 Contextualisation du patient

La mauvaise VPP des alertes s'explique par leur incapacité totale ou partielle à prendre en considération le contexte du patient. Cette insuffisance compromet l'efficacité

des ADI car elle favorise l'ignorance des alertes par les médecins ⁶⁷. Par conséquent, il apparait qu'intégrer des données liées au patient dans le développement des alertes, permet d'augmenter leur spécificité ¹³⁰. Les alertes ainsi générées réduiraient le bruit de fond de plus de 90% ¹³¹. Les alertes « avancées », qui prennent en considération les données cliniques et le contexte des patients, apparaissent donc comme prometteuses et incontournables pour améliorer l'efficacité et l'impact des ADI sur la qualité des soins. Elles semblent par ailleurs d'autant plus importantes que Tamblyn *et al.* ont démontré qu'elles sont en mesure de prévenir les erreurs de prescription les plus communément rencontrées qui sont, par ordre décroissant, les interactions médicament-pathologie, les interactions médicament-âge et les durées de traitement excessives ³².

Les données liées au patient qui doivent être prises en compte pour générer des alertes contextualisées peuvent contenir des informations d'origine diverses ⁷⁶. Il est décrit dans la littérature que la spécificité et l'efficacité des alertes sont optimisées par le recours à des systèmes plus sophistiqués prenant par exemple en considération : le poids ¹³², les résultats de laboratoire ^{35, 49, 133-134}, les paramètres cliniques ¹³⁵ ou l'historique des OM du patient ^{88, 136-140}. Pour être pertinentes, les alertes doivent être contextualisées, priorisées en fonction de la sévérité de l'effet prévenu, du statut clinique du patient, des facteurs de risques associés et de la complexité du cas considéré ¹⁰³.

Les alertes « avancées » les plus fréquemment décrites sont celles liées aux résultats biologiques puisque ce sont les plus communément implémentées dans les DPI. De nombreuses études ont démontré que les alertes considérant les valeurs biologiques sont parmi les meilleurs outils à la disposition des professionnels de santé, pour identifier des potentiels EIM ¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Schiff *et al.* ont mis en évidence leur plus-value dans différents

domaines comme : le choix de thérapeutique (indications et contre-indications), la détermination de posologie, la prévention de toxicité ou d'interactions ¹³³. Ainsi, Rommers *et al.* ont conclu que la VPP des alertes est meilleure quand les résultats de laboratoire du patient sont considérés dans leur algorithme de génération ¹⁴⁵. Parallèlement, d'autres études ont mis en évidence que la prise en compte de ces valeurs biologiques dans la conception des alertes permettait d'améliorer la prévention des EIM des patients ¹⁴⁶⁻¹⁵⁰. L'analyse de ces alertes, facilitée par le nombre d'études disponibles, est intéressante car permet de mieux cerner la finesse avec laquelle il est nécessaire d'appréhender la contextualisation du patient dans le développement d'alertes pertinentes. Par exemple, il est essentiel de choisir avec précaution le seuil numérique du résultat de laboratoire déclenchant l'alerte afin de limiter les faux positifs et d'être cliniquement pertinent ⁴⁹. De même, si on prend l'exemple d'un patient âgé traité par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, il est important que le système prenne en considération la date de la dernière analyse de sa fonction rénale, puisque celle-ci ne doit pas être vérifiée plus de deux fois par an ¹⁵¹. Ainsi il apparaît que plus les alertes considèrent de données, plus elles deviennent pertinentes.

1.5.3.2.2 Contextualisation du prescripteur

Parallèlement, il semble important d'adapter les alertes au statut et/ou à l'expérience du prescripteur, ainsi qu'à la spécificité du service dans lequel il exerce ¹⁵². Par exemple, des alertes relatives à la prescription des anti-infectieux peuvent être pertinentes pour un interne en cardiologie, et beaucoup moins pour un infectiologue chevronné.

Il est évident que des ADI ciblant les contre-indications ou les adaptations de posologies à la fonction rénale peuvent se révéler très utiles dans de nombreux départements médicaux, mais sont complètement inappropriées pour un service de néphrologie. Ce constat est aisément déclinable pour tous les types d'ADI. Les alertes considérant le poids sont extrêmement pertinentes en pédiatrie, mais présentent que peu d'intérêt en médecine interne ¹³². Parallèlement, les ADI relatives aux doses prescrites ne doivent pas être les mêmes en pédiatrie que dans des services hébergeant des patients adultes. Des services médicaux différents ne devraient pas fonctionner avec les mêmes ADI car leurs problématiques sont différentes. Pour être pertinentes et limiter les faux positifs, les ADI implémentées dans les SPI/DPI doivent en toute logique, être adaptées aux besoins et compétences de leur destinataire et être développées en conséquence de manière à diminuer la « fatigue aux alertes » ⁶³.

La proportion d'alertes générées par les prescriptions fluctue suivant la spécialité des prescripteurs : de 1.2% pour les pédiatres à 27.5% pour les psychiatres ($p < 0.001$) il semble donc important de s'adapter à la spécificité des services ⁴⁰. Il est intéressant de noter que les médecins qui prescrivent un volume important de médicaments acceptent moins fréquemment les alertes que ceux qui prescrivent en plus faible quantité. Plus habitués aux alertes, ils auraient tendance à les négliger plus facilement comme mis en évidence par Isaac *et al.* ⁴⁰. Dans cette étude, les psychiatres acceptaient 5.3% des alertes contre 17.7% pour les chirurgiens ($p < 0.001$). Paradoxalement, les prescripteurs présentant une plus grande expérience de la prescription informatique ont tendance à accepter plus d'alertes que les débutants. Il pourrait donc être intéressant d'avoir recours à un système qui permettrait aux médecins de ne plus faire apparaître au fil du temps les alertes qu'ils considèrent inutiles.

1.5.3.2.3 Contextualisation institutionnelle

La contextualisation institutionnelle est également nécessaire. Le contexte peut varier d'un hôpital à l'autre. Entre deux établissements, le profil des patients, les taux d'EIM avérés ou la probabilité de leur survenue peuvent différer ¹⁵³. Du fait de cette nécessité de contextualisation, les SPI/DPI développés, voire adaptés localement, c'est-à-dire par l'établissement de santé lui-même, apparaissent comme une solution adéquate. En effet, dans une étude ils ont montré un meilleur impact sur la qualité des soins, que les 27 autres systèmes inclus dans la revue systématique (16.8% [IC8.7%–26.0%] *versus* 3.0% [IC 0.5%–11.5%]; $p = 0.04$) ¹¹⁹.

Toutefois, la contextualisation tant des établissements de santé, des prescripteurs, que des patients, est complexe à mettre en place, du fait des ajustements techniques qu'elle nécessite, mais aussi du fait de la difficulté.

1.5.4 Limites techniques et perspectives d'amélioration

Le développement d'une ADI n'est possible que si d'une part, les données nécessaires à son implémentation sont renseignées dans le SPI/DPI et d'autre part, si les bases de données permettant de les renseigner sont disponibles. Avec le développement et l'amélioration des DPI dans les établissements de santé, la principale limite de développement rencontrée à ce jour, est le défaut d'accès à des bases de données structurées et exhaustives. En effet, elles font cruellement défaut dans de nombreux domaines comme les recommandations de posologies adaptées à la population gériatrique ou liées aux indications et diagnostics. De plus, elles restent insuffisantes pour être

opérationnelles dans des situations présentant une complexité supplémentaire, comme rencontrées dans les services d'urgence ⁶⁴. Ainsi la portée et l'évolution des ADI sont indiscutablement freinées par l'absence de bases de connaissances adéquates. La construction des bases de données existantes doit être repensée pour faciliter la genèse d'ADI plus spécifiques ¹⁵⁴ et les informations manquantes doivent être créées pour permettre le développement de nouvelles ADI. Malheureusement, le travail de renseignement que cela nécessiterait est bien trop important pour pouvoir être pris en charge localement par les établissements de santé ¹⁵⁵. Il faudrait que des bases de données structurées, liant par exemple les médicaments aux indications ou aux posologies, soient développées par des entreprises privées ou des institutions étatiques. La génération de telles bases de données permettrait le développement d'une nouvelle génération d'ADI à mettre à la disposition des professionnels de santé. Il faut espérer que dans un futur proche, l'application de la future spécification ISO (Organisation Internationale de Standardisation), menée par le groupe 6 (Pharmacy and Medicines Business), visant à définir les spécificités d'un Dictionnaire international des médicaments, permettra la génération de ces bases de données manquantes ¹⁵⁶. Par ailleurs, on peut escompter que cette future norme facilitera à plus long terme l'accès à des données essentielles à la prise de décision inexistantes à ce jour.

Si les données liées à la prise de décision étaient incorporées aux algorithmes de génération d'ADI, la contextualisation et la pertinence des alertes seraient augmentées. Malheureusement à ce jour, elles sont pour la majorité d'entre elles inexistantes ¹⁵⁷⁻¹⁵⁸. En effet, il est par exemple très rare de connaître la fréquence, la sévérité, la réversibilité et la détectabilité d'un effet indésirable d'une thérapeutique. Ainsi il est presque impossible de développer des alertes considérant la sévérité des effets, alors qu'il est reconnu que des alertes qui prendraient en compte l'évidence et l'expérience, présenteraient inévitablement

un impact clinique supérieur à celui que l'on connaît aujourd'hui ¹⁵⁷. Des recommandations sur le recours à l'évidence (définie selon Sackett *et al.* comme permettant l'appréhension personnelle des patients grâce à une expertise clinique individuelle associée à une utilisation consciencieuse et judicieuse des données les plus récentes et pertinentes issues de la recherche clinique ¹⁵⁹) dans le développement des alertes ont d'ailleurs été publiées ¹⁶⁰.

Les bases de données de qualité font défaut, limitant ainsi le développement d'ADI complexes, hautement contextualisées. L'évidence permettant la pesée d'intérêt nécessaire à la prise de décision ne peut être complètement informatisée. Cette pesée d'intérêt reste donc déléguée au destinataire de l'alerte : médecin, pharmacien ou tout autre professionnel de santé. Une alerte, aussi avancée soit elle, ne peut remplacer le jugement humain. En conséquence, bien que seul le destinataire des ADI soit capable d'apprécier leur réelle pertinence, les ADI, comme leur nom l'indique, sont susceptibles d'apporter un soutien précieux à leur destinataire dans son processus décisionnel.

1.6 Pertinence des aides à la décision informatisées dans l'activité de pharmacie clinique

Diverses stratégies peuvent être entreprises pour tenter de limiter la survenue d'erreurs médicamenteuses. On distingue celles relatives à une :

- approche technologique, composée d'outils tels que :

- Logiciel de prescription ;
- Aides à la décision informatisée ;
- Automates de dispensation ;
- Traçabilité d'administration ;
- Codes-barres : patients et médicaments ;

- activité humaine :

- Pharmacien clinicien;
- Amélioration de la communication interdisciplinaire.

Fortescue *et al.* ont mis en évidence que parmi dix de ces stratégies, trois permettaient de réduire de 98.5% la survenue des erreurs potentielles les plus graves : 1) les aides à la décision dans les logiciels de prescription, 2) l'activité de pharmacie clinique et 3) l'optimisation de la communication entre les corps médicaux, infirmiers et pharmaceutiques¹⁶¹. Il semble donc intéressant d'étudier l'impact concomitant que pourraient avoir les ADI et l'activité de pharmacie clinique.

1.6.1 Impact de l'activité de pharmacie clinique sur la qualité des soins

De nombreuses études visant à évaluer l'impact de l'activité de la pharmacie clinique sur la qualité de soins ont été réalisées ces dernières années. La plus-value apportée par les pharmaciens cliniciens (PC) n'est à ce jour plus à démontrer. En effet, une revue systématique et méta-analyse conduite par Chisholm-Burns *et al.* portant sur 298 études, a mis en évidence que l'implication des PC dans les équipes de soins permet d'améliorer la sécurité des patients et d'optimiser la qualité des soins dans les établissements de santé ¹⁶². Un impact significatif de leur plus-value clinique ($p < 0.05$) a notamment été démontrée dans les domaines de l'observance, les connaissances et la qualité de vie des patients. Par ailleurs, il a été établi que l'implication des PC dans la prise en charge des patients permet de limiter la survenue d'EIM ¹⁶³. En effet, Leape *et al.* ont mis en évidence dans leur essai, que le taux d'EIM consécutifs aux erreurs de prescriptions, été réduit de 66% (de 10.4 à 3.5 pour 1000 jours patients ($p < 0.01$)) chez les patients bénéficiant d'un suivi par un PC ¹⁶⁴. Kucukarslan *et al.* ont, quant à eux, mis en évidence que le taux EIM était réduit de 78% (de 26.5 à 5.7 pour 1000 jours patients) ¹⁶⁵.

De plus, il a été démontré que le recours aux PC permet de réduire les coûts associés à l'utilisation des médicaments, en favorisant par exemple des produits présentant un meilleur ratio coût/efficacité ¹⁶⁶ ou en diminuant les durées de séjour et le nombre de réhospitalisations ¹⁶⁷.

Enfin une revue systématique incluant 36 études a révélé que l'implication des PC dans la prise en charge des patients hospitalisés améliore généralement la qualité des soins apportés et que, contrairement aux ADI, l'activité de pharmacie clinique ne semble pas avoir

d'impact délétère sur la qualité de soins ¹⁶⁸. Dans cette étude, Kapoli *et al.* ont en effet déterminé que:

- sur 12 études : 7 ont montré une diminution des EIM ou des erreurs de prescriptions et 5 n'ont montré aucun impact de l'activité de pharmacie clinique;

- sur 17 essais : 9 ont mis en évidence une diminution significative des durées de séjour suite à l'action des PC ;

- sur 8 essais étudiant la mortalité, 1 a pu démontrer que le suivi thérapeutique par un PC permet de réduire significativement la mortalité.

Le PC apparaît donc de nos jours comme un des acteurs incontournables de la prise en charge thérapeutique des patients, apportant une plus-value établie dans de nombreux domaines tels que la prévention d'évènements indésirables, l'amélioration de la qualité des soins et la réduction des dépenses.

Il est avéré que la pharmacie clinique impacte positivement la thérapeutique des patients. Malheureusement, à ce jour le pool de PC déployés dans les établissements de santé d'Europe est généralement faible. Les PC ne sont pas assez nombreux pour couvrir l'ensemble des unités des soins dans les institutions. Etant limités par leur nombre, ils doivent être le plus efficaces possible pour pouvoir couvrir un maximum de patients. Dans ce cadre, les ADI semblent être en mesure de leur apporter le soutien nécessaire. Les ADI peuvent effectivement leur faciliter l'accès à l'information et l'identification des problèmes liés à la pharmacothérapie (PRP), leur procurant ainsi un gain de temps dans leur pratique et surtout d'efficacité en ciblant les patients qui bénéficieront le plus de leurs interventions. Boussadi *et al.* ont d'ailleurs conclu que les ADI peuvent suppléer au manque d'effectif des PC et contribuer à la sécurité des OM ¹⁶⁹.

1.6.2 Alliance des ADI et de la pharmacie clinique dans l'optimisation de la qualité des soins

1.6.2.1 Impact des ADI sur l'activité de pharmacie clinique

Bien qu'il ait été mis en évidence que le recours à l'informatisation des prescriptions, peut être à l'origine de nouvelles problématiques pour les PC, telles que les erreurs générées par le système lui-même ou consécutives à son mésusage ¹⁷⁰, il a parallèlement été mis en évidence que les systèmes d'aide à la décision bien conçus optimisent la qualité des prescriptions. Le recours aux ADI dans l'activité clinique des pharmaciens peut donc s'avérer fort utile.

Tout d'abord, les connaissances dans le domaine de la santé ne cessent de s'accroître au fil du temps. Il est difficile pour des pharmaciens, professionnels généralistes, de maîtriser toutes les données liées à la thérapie médicamenteuse. Ils ont donc souvent recours à des recherches de littérature. A titre d'exemple, il a d'ailleurs été démontré que tant les pharmaciens que les médecins ont un savoir limité quant aux interactions médicamenteuses ¹⁷¹⁻¹⁷². De ce fait, les ADI apparaissent utiles aux PC car elles leur facilitent l'accès aux informations dont ils ont besoin pour analyser les OM. Miller *et al.* ont d'ailleurs démontré dans leur étude que le groupe de PC secondés par des ADI consultaient moins la littérature que le groupe naïf d'ADI ¹⁷³. Ils ont ainsi établi que les ADI permettaient aux PC de diminuer le temps passé au contrôle de la conformité des OM au profit des conseils pharmaceutiques. Par ailleurs, le gain de temps apporté par les ADI à l'activité de pharmacie clinique ne se limite pas à la recherche des connaissances médicamenteuses, mais impacte aussi la recherche de données propres aux patients. Les alertes non-interruptives facilitent par exemple l'accès aux résultats des examens de laboratoire ⁴⁹.

En outre, il a été démontré que l'implémentation des ADI dans les SPI/DPI favorise la détection des EIM. Les ADI sont par conséquent à l'origine d'une augmentation du nombre d'interventions pharmaceutiques. Silverman *et al.* ont ainsi pu mettre en évidence que sur une période d'une année, le nombre d'interventions réalisés par les PC a augmenté de 15% en passant de 500/mois à 550-600/mois après implémentation d'un système d'ADI ⁴⁹. Ces résultats ont été confortés par ceux d'une autre étude au cours de laquelle il a été défini que les ADI permettaient, probablement du fait de leur grande sensibilité, d'identifier plus d'EIM graves que les PC. Sur une période de 3 mois, Wang *et al.* ont établi que les PC interceptaient 78% des erreurs de prescriptions potentiellement dangereuses, contre 93% pour les systèmes d'ADI ($p < 0.002$) ¹⁷⁴.

Enfin, forts de leur capacités à améliorer l'efficacité de l'activité du PC, les systèmes d'ADI optimisent l'implication du PC dans la prise en charge thérapeutique des patients. Plus rapides et pertinents dans leur analyse ¹⁷⁵, les PC se positionnent grâce au soutien des ADI comme des professionnels de la sécurité des patients aux yeux des autres acteurs de la santé

49 .

1.6.2.2 Plus-value apportée par le PC sur l'impact des ADI

Parallèlement au fait que les ADI apportent une plus-value dans l'activité de pharmacie clinique, l'analyse des ADI par des PC améliore leur impact clinique.

En premier lieu, il a été largement débattu et démontré que les prescripteurs ignorent la majorité des alertes, dont des alertes justifiées et pertinentes, du fait d'un manque de spécificité. Les pharmaciens, bien que conscients du manque général de pertinence des alertes, semblent *a priori* y prêter plus de temps et d'attention que les médecins. De ce fait, ils aident les prescripteurs à appréhender correctement les alertes adéquates en les

avertissant de leur pertinence clinique ¹⁷⁶. Comme précédemment discuté, les ADI implémentées à ce jour dans les SPI présentent, dans leur grande majorité, un manque évident de spécificité et donc de pertinence. Ce manque de spécificité est souvent dû à un défaut de contextualisation. Lors de leur analyse des OM, les PC évaluent les facteurs contextuels tels que ceux liés au patient. Ainsi dans l'étude sur les IM conduite par Cornu *et al.* portant sur 50 patients, grâce à la prise en compte du contexte du patient (à savoir : analyse de l'International Normalised Ratio, de la glycémie, de la kaliémie, de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle et des intervalles d'administration), 13 des 16 interventions réalisées par les PC ont été acceptées par les prescripteurs. A l'inverse aucune des alertes n'a été prise en compte par les médecins ¹⁷⁷.

Deuxièmement, l'analyse pharmaceutique des OM permet de générer des interventions dans des domaines où les systèmes d'ADI sont insuffisants. Ce phénomène concerne principalement les ADI dites « avancées », c'est-à-dire les ADI liées à des paramètres autres que l'ordonnance médicamenteuse à proprement parler ¹⁷⁸. C'est le cas par exemple des réconciliations des ordonnances lors de l'entrée et de la sortie des patients dans les établissements de santé ¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Il a été mis en évidence que les PC identifient des PRP non détectés par les ADI « basiques », tels que ceux en lien avec les indications, les incohérences avec de précédentes admissions, ou les insuffisances de monitoring biologique ¹⁸². Zaal *et al.* ont établi dans cette étude analysant 1'206 OM, qu'alors que les PC identifiaient 442 PRP potentiels, dont 286 pertinents présentant un taux d'acceptation de 56%, le système ne générerait des alertes que pour 8 % des PRP détectés en pharmacie clinique.

Enfin, il semble évident que l'intervention personnelle d'un PC sera plus facilement étudiée par un prescripteur et aura donc plus d'impact qu'une alerte aussi bien conçue soit elle. En

effet, comme souligné par Kaboli *et al.*, une interface homme / homme est toujours plus complète et efficace qu'une interface homme / machine ¹⁶⁸.

1.6.2.3 Synergie d'action : impact conjoint de la pharmacie clinique couplée aux ADI

L'informatisation des prescriptions et l'implémentation des ADI dans les SPI et DPI se généralisant dans les établissements de soins, le recours au soutien des ADI dans l'activité de pharmacie clinique se « démocratise » peu à peu. Ainsi les nouvelles études portant sur la sécurité des prescriptions médicamenteuses se focalisent sur l'impact conjoint de ces deux approches en matière de prévention de survenue d'EIM ¹⁸³.

L'utilisation en routine des ADI par les PC permet d'optimiser la sécurité des prescriptions médicamenteuses ¹⁶⁹, et donc des patients hospitalisés en facilitant l'identification et les causes des PRP, par exemple lors de la validation pharmaceutique ou de la préparation du suivi de la visite médicale ^{184, 185}. Il a également été démontré qu'elle facilitait la réduction des OM inappropriés ^{186, 187} et améliorait la qualité des prescriptions ¹⁸⁸⁻¹⁸⁹.

Comme précédemment discuté, la qualité des ADI actuellement déployées dans les SPI et DPI n'est globalement pas satisfaisante. Du fait d'un défaut conséquent de spécificité et de contextualisation, elles présentent une valeur prédictive largement insuffisante pour être pertinentes. Etant donné l'état actuel de leur développement, il semble qu'à ce jour, les ADI facilitent principalement l'activité des PC en couvrant les domaines en lien avec la sécurité des OM (tels que par exemple les erreurs de posologie ou les IM), leur permettant ainsi de se concentrer sur des tâches plus complexes comme notamment les interactions médicament-diagnostic ¹⁸². Dans un avenir proche, les développements structurés des bases de données et des DPI, conduira à l'implémentation d'alertes avancées, cliniquement

pertinentes, dans les établissements de santé. Ainsi, les ADI seront en mesure d'apporter un soutien de grande qualité aux PC, qui impactera probablement leur activité de manière conséquente.

1.7 Synthèse

Les ADI actuellement implémentées dans les SPI et DPI peuvent revêtir différentes formes. On distingue les « ADI passives », qualifiées d'ADI standards, des « ADI actives », qui sont quant à elles, personnalisées. Parmi les ADI passives, qui sont incorporées dans les caractéristiques structurelles des SPI/DPI, on retrouve les « liens en ligne », les « ordres pré-spécifiés » et les « ordre groupés ». Parmi les « ADI actives », on différencie les « ADI non interruptives » ou alertes asynchrones, qui ne perturbent donc pas le processus de prescription, des « ADI interruptives » ou alertes synchrones, qui nécessitent une action de la part de son destinataire pour reprendre le cours de son activité. En théorie, les ADI peuvent être développées pour tous les domaines de la prescription médicamenteuse : bien entendu pour le médicament prescrit en tant que tel, mais aussi les interactions qu'il pourrait avoir avec les autres OM, la clinique du patient considéré ou les processus institutionnels. Toutefois à ce jour, ce sont principalement les ADI « basiques » qui sont implémentées dans les SPI/DPI. Les ADI « avancées », étant beaucoup plus complexes à développer, font encore trop souvent défaut dans la plupart des établissements de santé.

Il est avéré que l'implémentation d'ADI dans les SPI/DPI apporte une plus-value sur la qualité des soins apportés aux patients. Que ce soit sur la qualité des prescriptions, sur l'état clinique des patients ou sur le volet financier, leur impact positif a été démontré. Toutefois, cette science informatique encore nouvelle présente de nombreuses limites et perspectives d'amélioration. Les systèmes d'ADI développés à ce jour génèrent de nombreuses alertes médicamenteuses cliniquement non pertinentes, qui induisent une « fatigue aux alertes » chez les prescripteurs, réduisant ainsi la portée de la plus-value qu'ils sont susceptibles

d'apporter aux professionnels de santé dans leur pratique quotidienne. Cette « fatigue aux alertes » est due à leur faible VPP, consécutive à une proportion importante de faux positifs. C'est la raison pour laquelle, le taux d'acceptation des alertes, qui est révélateur de leur pertinence clinique, est généralement très bas. Pour maximiser l'effet des ADI, il faudrait donc améliorer l'adhérence des médecins. Pour cela, il est essentiel de considérer le volet ergonomique de leur présentation. Ainsi, définir le moment opportun auquel apporter les recommandations au prescripteur, déterminer quelle est la catégorie d'ADI la plus appropriée pour l'action ciblée et catégoriser les alertes en fonction de leur sévérité, semblent être des mesures adéquates à adopter. Par ailleurs, il semble important de proposer des alertes offrant une alternative thérapeutique au médecin. Enfin, il apparaît essentiel et nécessaire d'optimiser la pertinence clinique des alertes. Dans ce but, il convient de les rendre contextuelles, tant au niveau du patient, du médecin prescripteur, que de l'établissement de santé. Dans cette optique, il apparaît préférable d'opter pour des alertes interruptives, développées localement, visant des cibles pertinentes, centrées sur un nombre limité de médicaments et focalisées sur des PRP préalablement identifiés pour un groupe de patients à risques spécifiques. Cependant le développement d'ADI hautement contextualisées est à ce jour limité, voire inexistant dans de nombreux SPI/DPI. Les informations nécessaires à la génération d'ADI sont rarement accessibles sous forme structurée et ces insuffisances peuvent difficilement être palliées par les institutions utilisatrices. Le développement à venir de bases de données de qualité apportera sans aucun doute le soutien nécessaire au déploiement d'ADI plus pertinentes. Cependant, l'évidence permettant la pesée d'intérêt indispensable à la prise de décision, ne pourra être totalement informatisée. La décision incombera donc toujours au destinataire de l'alerte. Le médecin ou tout autre professionnel de santé recevant l'alerte, par sa maîtrise de

l'environnement au sens large du terme, est le seul à être apte à juger de son adéquation. Ainsi les ADI ne peuvent totalement remplacer le clinicien, notamment dans les cas les plus complexes. Cependant elles sont susceptibles de lui apporter une aide précieuse dans la détection de potentiels EIM et la dispensation de recommandations. Malheureusement, les médecins manquent souvent de temps à leur consacrer. L'appui d'un PC pourrait contribuer à alléger la charge qui leur incombe et participer par la même à optimiser la qualité des soins prodigués aux patients.

La plus-value amenée par l'activité de pharmacie clinique en matière d'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients est aujourd'hui avérée. Le regard apporté par les PC sur les recommandations prodiguées par les ADI apporte une assistance de qualité aux prescripteurs. Par le temps qu'ils consacrent à évaluer les facteurs contextuels, les PC aident les prescripteurs à mieux appréhender les alertes opportunes, en les avertissant de leur pertinence clinique. Par ailleurs, les PC sont capables d'informer les prescripteurs de la présence d'OM sous-optimaux dans des domaines où les systèmes d'ADI sont insuffisamment développés. Parallèlement, l'appui des ADI permet d'accroître l'efficacité des PC en leur procurant un gain de temps important. Les ADI sont en mesure de leur faciliter l'accès aux données dont ils ont besoin : tant les informations nécessaires à l'analyse des OM, que celles relatives au patient. Le temps ainsi économisé par le PC peut être octroyé à la réalisation de conseils pharmaceutiques, optimisant son implication dans la prise en charge thérapeutique des patients. En outre, il apparaît que l'appui des ADI est à l'origine d'une augmentation du nombre d'interventions pharmaceutiques. Les ADI sont donc susceptibles d'apporter un soutien de qualité aux PC, qui leur permet de se concentrer sur des tâches plus complexes. Ainsi la synergie d'action des ADI et des PC apparaît comme une

piste très intéressante dans l'optimisation de la qualité des prescriptions, et donc, des soins apportés aux patients dans les établissements de santé.

Les données de la littérature tendent donc à indiquer que les ADI sont susceptibles d'améliorer l'utilisation des médicaments pour autant qu'elles soient implémentées de manière appropriée. En effet, leur implémentation semble favoriser la diminution du taux de prescriptions sous-optimales et par conséquent limiter la survenue des effets indésirables médicamenteux, des erreurs médicamenteuses et des surcoûts imputables à ces prescriptions, mais avec un impact contrasté suivant leurs cibles et leur pertinence clinique.

1.8 Bibliographie

1. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. Feb 2000;12(1):69-76.
2. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. Jul 5 1995;274(1):35-43.
3. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*. Jul 15 2003;115(12):407-415.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. Jul 5 1995;274(1):29-34.
5. Smith DH, Perrin N, Feldstein A, et al. The impact of prescribing safety alerts for elderly persons in an electronic medical record: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med*. May 22 2006;166(10):1098-1104.
6. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*. Jun 23 2003;163(12):1409-1416.
7. Hubert P, Treluyer JM. [Medication errors among hospitalized children]. *Arch Pediatr*. Jun 2005;12(6):915-917.
8. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, et al. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med*. Oct 25 1999;159(19):2306-2309.
9. Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *J Clin Pharm Ther*. Feb 2007;32(1):81-88.
10. Guchelaar HJ, Kalmeijer MD. The potential role of computerisation and information technology in improving prescribing in hospitals. *Pharm World Sci*. Jun 2003;25(3):83-87.
11. Kalmeijer MD, Holtzer W, van Dongen R, Guchelaar HJ. Implementation of a computerized physician medication order entry system at the Academic Medical Centre in Amsterdam. *Pharm World Sci*. Jun 2003;25(3):88-93.
12. Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med*. Apr 12 2004;164(7):785-792.
13. Walton R, Dovey S, Harvey E, Freemantle N. Computer support for determining drug dose: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Apr 10 1999;318(7189):984-990.
14. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care*. Dec 2002;40(12):1161-1171.

15. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA*. Oct 21 1998;280(15):1339-1346.
16. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA*. Oct 21 1998;280(15):1317-1320.
17. Rind DM, Safran C, Phillips RS, et al. Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med*. Jul 11 1994;154(13):1511-1517.
18. Colpaert K, Claus B, Somers A, Vandewoude K, Robays H, Decruyenaere J. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Crit Care*. Feb 2006;10(1):R21.
19. Weiner JP, Kfuri T, Chan K, Fowles JB. "e-Iatrogenesis": the most critical unintended consequence of CPOE and other HIT. *J Am Med Inform Assoc*. May-Jun 2007;14(3):387-388; discussion 389.
20. Campbell EM, Sittig DF, Guappone KP, Dykstra RH, Ash JS. Overdependence on technology: an unintended adverse consequence of computerized provider order entry. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007:94-98.
21. Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, et al. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc*. Jul-Aug 2009;16(4):531-538.
22. Chaffee BW, Zimmerman CR. Developing and implementing clinical decision support for use in a computerized prescriber-order-entry system. *Am J Health Syst Pharm*. Mar 1 2010;67(5):391-400.
23. Miller RA, Waitman LR, Chen S, Rosenbloom ST. The anatomy of decision support during inpatient care provider order entry (CPOE): empirical observations from a decade of CPOE experience at Vanderbilt. *J Biomed Inform*. Dec 2005;38(6):469-485.
24. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. Jan-Feb 2007;14(1):29-40.
25. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA*. Oct 21 1998;280(15):1311-1316.
26. Pearson SA, Moxey A, Robertson J, et al. Do computerised clinical decision support systems for prescribing change practice? A systematic review of the literature (1990-2007). *BMC Health Serv Res*. 2009;9:154.
27. Bates DW, Teich JM, Lee J, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc*. Jul-Aug 1999;6(4):313-321.
28. van Doormaal JE, van den Bemt PM, Zaal RJ, et al. The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study. *J Am Med Inform Assoc*. Nov-Dec 2009;16(6):816-825.

29. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA*. Mar 9 2005;293(10):1223-1238.
30. Sard BE, Walsh KE, Doros G, Hannon M, Moschetti W, Bauchner H. Retrospective evaluation of a computerized physician order entry adaptation to prevent prescribing errors in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. Oct 2008;122(4):782-787.
31. Seidling HM, Schmitt SP, Bruckner T, et al. Patient-specific electronic decision support reduces prescription of excessive doses. *Qual Saf Health Care*. Apr 27 2010.
32. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ*. Sep 16 2003;169(6):549-556.
33. Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, et al. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck((R))). *Drugs Aging*. Oct 2013;30(10):821-828.
34. Peterson JF, Kuperman GJ, Shek C, Patel M, Avorn J, Bates DW. Guided prescription of psychotropic medications for geriatric inpatients. *Arch Intern Med*. Apr 11 2005;165(7):802-807.
35. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. Dec 12 2001;286(22):2839-2844.
36. Galanter WL, Didomenico RJ, Polikaitis A. A trial of automated decision support alerts for contraindicated medications using computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. May-Jun 2005;12(3):269-274.
37. Fortuna RJ, Zhang F, Ross-Degnan D, et al. Reducing the prescribing of heavily marketed medications: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. Aug 2009;24(8):897-903.
38. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med*. Oct 9 2000;160(18):2741-2747.
39. Weingart SN, Simchowitz B, Shiman L, et al. Clinicians' assessments of electronic medication safety alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. Sep 28 2009;169(17):1627-1632.
40. Isaac T, Weissman JS, Davis RB, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. Feb 9 2009;169(3):305-311.
41. Clyne B, Bradley MC, Hughes C, Fahey T, Lapane KL. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence. *Clin Geriatr Med*. May 2012;28(2):301-322.
42. Yourman L, Concato J, Agostini JV. Use of computer decision support interventions to improve medication prescribing in older adults: a systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother*. Jun 2008;6(2):119-129.

43. Roshanov PS, Fernandes N, Wilczynski JM, et al. Features of effective computerised clinical decision support systems: meta-regression of 162 randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f657.
44. Amarasingham R, Plantinga L, Diener-West M, Gaskin DJ, Powe NR. Clinical information technologies and inpatient outcomes: a multiple hospital study. *Arch Intern Med*. Jan 26 2009;169(2):108-114.
45. Weingart SN, Simchowitz B, Padolsky H, et al. An empirical model to estimate the potential impact of medication safety alerts on patient safety, health care utilization, and cost in ambulatory care. *Arch Intern Med*. Sep 14 2009;169(16):1465-1473.
46. Roberts GW, Farmer CJ, Cheney PC, et al. Clinical decision support implemented with academic detailing improves prescribing of key renally cleared drugs in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc*. May 1 2010;17(3):308-312.
47. Forrester SH, Hepp Z, Roth JA, Wirtz HS, Devine EB. Cost-effectiveness of a computerized provider order entry system in improving medication safety ambulatory care. *Value Health*. Jun 2014;17(4):340-349.
48. Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inform*. Aug 2014;83(8):572-580.
49. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*. Aug 1 2004;61(15):1599-1603.
50. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. May 2014;7(3):381-390.
51. Tierney WM, Miller ME, Overhage JM, McDonald CJ. Physician inpatient order writing on microcomputer workstations. Effects on resource utilization. *JAMA*. Jan 20 1993;269(3):379-383.
52. Bates DW, Kuperman GJ, Jha A, et al. Does the computerized display of charges affect inpatient ancillary test utilization? *Arch Intern Med*. Nov 24 1997;157(21):2501-2508.
53. Bogucki B, Jacobs BR, Hingle J. Computerized reminders reduce the use of medications during shortages. *J Am Med Inform Assoc*. Jul-Aug 2004;11(4):278-280.
54. Hulgán T, Rosenbloom ST, Hargrove F, et al. Oral quinolones in hospitalized patients: an evaluation of a computerized decision support intervention. *J Intern Med*. Oct 2004;256(4):349-357.
55. Adler-Milstein J, Green CE, Bates DW. A survey analysis suggests that electronic health records will yield revenue gains for some practices and losses for many. *Health Aff (Millwood)*. Mar 2013;32(3):562-570.
56. Aita S. Implementing an EHR with ROI in mind. *J Med Pract Manage*. Jan-Feb 2008;23(4):244-246.
57. Cooper JD. Organization, management, implementation and value of ehr implementation in a solo pediatric practice. *J Healthc Inf Manag*. Summer 2004;18(3):51-55.

58. Witonsky P. Leveraging EHR investments through medical device connectivity. *Healthc Financ Manage*. Aug 2012;66(8):50-53.
59. Howley MJ, Chou EY, Hansen N, Dalrymple PW. The long-term financial impact of electronic health record implementation. *J Am Med Inform Assoc*. Mar 2015;22(2):443-452.
60. Adler-Milstein J, Everson J, Lee SY. EHR Adoption and Hospital Performance: Time-Related Effects. *Health Serv Res*. Dec 2015;50(6):1751-1771.
61. Gallego AI, Gagnon MP, Desmartis M. Assessing the cost of electronic health records: a review of cost indicators. *Telemed J E Health*. Nov 2010;16(9):963-972.
62. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp*. 2002:602-606.
63. Jani YH, Barber N, Wong IC. Characteristics of clinical decision support alert overrides in an electronic prescribing system at a tertiary care paediatric hospital. *Int J Pharm Pract*. Oct 2011;19(5):363-366.
64. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. Mar-Apr 2006;13(2):138-147.
65. Lin CP, Nichol WP, Hoey P, et al. Approach for analysis of order check overrides in a computerized practitioner order entry system. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005:1033.
66. Lin CP, Payne TH, Nichol WP, Hoey PJ, Anderson CL, Gennari JH. Evaluating clinical decision support systems: monitoring CPOE order check override rates in the Department of Veterans Affairs' Computerized Patient Record System. *J Am Med Inform Assoc*. Sep-Oct 2008;15(5):620-626.
67. van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Oct 2009;18(10):941-947.
68. Riggio JM, Cooper MK, Leiby BE, Walenga JM, Merli GJ, Gottlieb JE. Effectiveness of a clinical decision support system to identify heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. Aug 2009;28(2):124-131.
69. Moore C, Li J, Hung CC, Downs J, Nebeker JR. Predictive value of alert triggers for identification of developing adverse drug events. *J Patient Saf*. Dec 2009;5(4):223-228.
70. Fritz D, Ceschi A, Curkovic I, et al. Comparative evaluation of three clinical decision support systems: prospective screening for medication errors in 100 medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. Aug 2012;68(8):1209-1219.
71. Zorina OI, Haueis P, Semmler A, et al. Comparative evaluation of the drug interaction screening programs MediQ and ID PHARMA CHECK in neurological inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Aug 2012;21(8):872-880.
72. Handler SM, Altman RL, Perera S, et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc*. Jul-Aug 2007;14(4):451-458.
73. Beeler PE, Eschmann E, Rosen C, Blaser J. Use of an on-demand drug-drug interaction checker by prescribers and consultants: a retrospective analysis in a Swiss teaching hospital. *Drug Saf*. Jun 2013;36(6):427-434.

74. Miller AM, Boro MS, Korman NE, Davoren JB. Provider and pharmacist responses to warfarin drug-drug interaction alerts: a study of healthcare downstream of CPOE alerts. *J Am Med Inform Assoc.* Dec 2011;18 Suppl 1:i45-50.
75. Marcilly R, Leroy N, Luyckx M, Pelayo S, Riccioli C, Beuscart-Zephir MC. Medication related computerized decision support system (CDSS): make it a clinicians' partner! *Stud Health Technol Inform.* 2011;166:84-94.
76. Duke JD, Li X, Dexter P. Adherence to drug-drug interaction alerts in high-risk patients: a trial of context-enhanced alerting. *J Am Med Inform Assoc.* May 1 2013;20(3):494-498.
77. Zwart-van Rijkom J, Uijtendaal E, Ten Berg M, Van Solinge W, Egberts A. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* Oct 2010;70(4):618.
78. Ing Lorenzini K, Reutemann B, Samer CF, et al. [Comparison of four drug interaction screening programs]. *Rev Med Suisse.* Oct 17 2012;8(358):1978-1982.
79. Wetterneck TB, Walker JM, Blosky MA, et al. Factors contributing to an increase in duplicate medication order errors after CPOE implementation. *J Am Med Inform Assoc.* Nov-Dec 2011;18(6):774-782.
80. Mahoney CD, Berard-Collins CM, Coleman R, Amaral JF, Cotter CM. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. *Am J Health Syst Pharm.* Sep 15 2007;64(18):1969-1977.
81. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA.* Mar 9 2005;293(10):1197-1203.
82. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med.* May 23 2005;165(10):1111-1116.
83. Bates DW, Cohen M, Leape LL, Overhage JM, Shabot MM, Sheridan T. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *J Am Med Inform Assoc.* Jul-Aug 2001;8(4):299-308.
84. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* Apr 25 2001;285(16):2114-2120.
85. Lerma Gaude V, Poveda Andres JL, Font Noguera I, Planells Herrero C. [Alerts system associated with computerized physician order entry: analysis and identification of improvement points]. *Farm Hosp.* Sep-Oct 2007;31(5):276-282.
86. Judge J, Field TS, DeFlorio M, et al. Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting. *J Am Med Inform Assoc.* Jul-Aug 2006;13(4):385-390.
87. Ash JS, Sittig DF, Campbell EM, Guappone KP, Dykstra RH. Some unintended consequences of clinical decision support systems. *AMIA Annu Symp Proc.* 2007:26-30.
88. Kesselheim AS, Cresswell K, Phansalkar S, Bates DW, Sheikh A. Clinical decision support systems could be modified to reduce 'alert fatigue' while still minimizing the risk of litigation. *Health Aff (Millwood).* Dec 2011;30(12):2310-2317.

89. Riedmann D, Jung M, Hackl WO, Stuhlinger W, van der Sijs H, Ammenwerth E. Development of a context model to prioritize drug safety alerts in CPOE systems. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011;11:35.
90. Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* Nov 2011;10(6):871-882.
91. Luna D, Otero V, Canosa D, Montenegro S, Otero P, de Quiros FG. Analysis and redesign of a knowledge database for a drug-drug interactions alert system. *Stud Health Technol Inform.* 2007;129(Pt 2):885-889.
92. Shah VS, Weber RJ, Nahata MC. Contradictions in contraindications for drug-drug interactions. *Ann Pharmacother.* Mar 2011;45(3):409-411.
93. Slight SP, Seger DL, Nanji KC, et al. Are we heeding the warning signs? Examining providers' overrides of computerized drug-drug interaction alerts in primary care. *PLoS One.* 2013;8(12):e85071.
94. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med.* Nov 24 2003;163(21):2625-2631.
95. Cash JJ. Alert fatigue. *Am J Health Syst Pharm.* Dec 1 2009;66(23):2098-2101.
96. van der Sijs H, Bouamar R, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Functionality test for drug safety alerting in computerized physician order entry systems. *Int J Med Inform.* Apr 2010;79(4):243-251.
97. Magid S, Forrer C, Shaha S. Duplicate orders: an unintended consequence of computerized provider/physician order entry (CPOE) implementation: analysis and mitigation strategies. *Appl Clin Inform.* 2012;3(4):377-391.
98. Cowan L. Literature review and risk mitigation strategy for unintended consequences of computerized physician order entry. *Nurs Econ.* Jan-Feb 2013;31(1):27-31, 11.
99. Strom BL, Schinnar R, Aberra F, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* Sep 27 2010;170(17):1578-1583.
100. van der Sijs H, Kowlesar R, Aarts J, Berg M, Vulto A, van Gelder T. Unintended consequences of reducing QT-alert overload in a computerized physician order entry system. *Eur J Clin Pharmacol.* Sep 2009;65(9):919-925.
101. Eslami S, Abu-Hanna A, de Keizer NF, de Jonge E. Errors associated with applying decision support by suggesting default doses for aminoglycosides. *Drug Saf.* 2006;29(9):803-809.
102. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics.* Dec 2005;116(6):1506-1512.
103. Shah NR, Seger AC, Seger DL, et al. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc.* Jan-Feb 2006;13(1):5-11.

104. Krall MA, Sittig DF. Subjective assessment of usefulness and appropriate presentation mode of alerts and reminders in the outpatient setting. *Proc AMIA Symp.* 2001:334-338.
105. Krall MA, Sittig DF. Clinician's assessments of outpatient electronic medical record alert and reminder usability and usefulness requirements. *Proc AMIA Symp.* 2002:400-404.
106. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther.* Oct 2002;27(5):377-382.
107. Ashworth M. Re: GPs' views on computerized drug interaction alerts. *J Clin Pharm Ther.* Oct 2002;27(5):311-312.
108. Tamblyn R, Huang A, Taylor L, et al. A randomized trial of the effectiveness of on-demand versus computer-triggered drug decision support in primary care. *J Am Med Inform Assoc.* Jul-Aug 2008;15(4):430-438.
109. Spetz J, Burgess JF, Phibbs CS. What determines successful implementation of inpatient information technology systems? *Am J Manag Care.* Mar 2012;18(3):157-162.
110. van der Sijs H, van Gelder T, Vulto A, Berg M, Aarts J. Understanding handling of drug safety alerts: a simulation study. *Int J Med Inform.* May 2010;79(5):361-369.
111. Weingart SN, Seger AC, Feola N, Heffernan J, Schiff G, Isaac T. Electronic drug interaction alerts in ambulatory care: the value and acceptance of high-value alerts in US medical practices as assessed by an expert clinical panel. *Drug Saf.* Jul 1 2011;34(7):587-593.
112. Sirajuddin AM, Osheroff JA, Sittig DF, Chuo J, Velasco F, Collins DA. Implementation pearls from a new guidebook on improving medication use and outcomes with clinical decision support. Effective CDS is essential for addressing healthcare performance improvement imperatives. *J Healthc Inf Manag.* Fall 2009;23(4):38-45.
113. Tsopra R, Jais JP, Venot A, Duclos C. Comparison of two kinds of interface, based on guided navigation or usability principles, for improving the adoption of computerized decision support systems: application to the prescription of antibiotics. *J Am Med Inform Assoc.* Feb 2014;21(e1):e107-116.
114. Khajouei R, Jaspers MW. CPOE system design aspects and their qualitative effect on usability. *Stud Health Technol Inform.* 2008;136:309-314.
115. Jung M, Hoerbst A, Hackl WO, et al. Attitude of physicians towards automatic alerting in computerized physician order entry systems. A comparative international survey. *Methods Inf Med.* 2013;52(2):99-108.
116. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ.* Apr 2 2005;330(7494):765.
117. van der Sijs H, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning off frequently overridden drug alerts: limited opportunities for doing it safely. *J Am Med Inform Assoc.* Jul-Aug 2008;15(4):439-448.
118. Black AD, Car J, Pagliari C, et al. The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. *PLoS Med.* 2011;8(1):e1000387.

119. Shojania KG, Jennings A, Mayhew A, Ramsay C, Eccles M, Grimshaw J. Effect of point-of-care computer reminders on physician behaviour: a systematic review. *CMAJ*. Mar 23 2010;182(5):E216-225.
120. Lo HG, Matheny ME, Seger DL, Bates DW, Gandhi TK. Impact of non-interruptive medication laboratory monitoring alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc*. Jan-Feb 2009;16(1):66-71.
121. Horsky J, Phansalkar S, Desai A, Bell D, Middleton B. Design of decision support interventions for medication prescribing. *Int J Med Inform*. Jun 2013;82(6):492-503.
122. Phansalkar S, Desai AA, Bell D, et al. High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. Sep-Oct 2012;19(5):735-743.
123. Paterno MD, Maviglia SM, Gorman PN, et al. Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. *J Am Med Inform Assoc*. Jan-Feb 2009;16(1):40-46.
124. Phansalkar S, van der Sijs H, Tucker AD, et al. Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. May 1 2013;20(3):489-493.
125. Mollon B, Chong J, Jr., Holbrook AM, Sung M, Thabane L, Foster G. Features predicting the success of computerized decision support for prescribing: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009;9:11.
126. Nightingale PG, Adu D, Richards NT, Peters M. Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study. *BMJ*. Mar 18 2000;320(7237):750-753.
127. Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C. Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed. *Am J Health Syst Pharm*. May 15 2013;70(10):905-909.
128. Langemeijer MM, Peute LW, Jaspers MW. Impact of alert specifications on clinicians' adherence. *Stud Health Technol Inform*. 2011;169:930-934.
129. Parke C, Santiago E, Zussy B, Klipa D. Reduction of clinical support warnings through recategorization of severity levels. *Am J Health Syst Pharm*. Jan 15 2015;72(2):144-148.
130. Duke JD, Bolchini D. A successful model and visual design for creating context-aware drug-drug interaction alerts. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:339-348.
131. Czock D, Konias M, Seidling HM, et al. Tailoring of alerts substantially reduces the alert burden in computerized clinical decision support for drugs that should be avoided in patients with renal disease. *J Am Med Inform Assoc*. Jul 2015;22(4):881-887.
132. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T. Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. *Pediatrics*. Sep 2009;124(3):935-940.
133. Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care. *Arch Intern Med*. Apr 28 2003;163(8):893-900.

134. Zwart-van Rijkom JE, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egberts AC. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. Aug 2009;68(2):187-193.
135. Stultz JS, Nahata MC. Appropriateness of commercially available and partially customized medication dosing alerts among pediatric patients. *J Am Med Inform Assoc*. Feb 2014;21(e1):e35-42.
136. Trifiro G, Patadia V, Schuemie MJ, et al. EU-ADR healthcare database network vs. spontaneous reporting system database: preliminary comparison of signal detection. *Stud Health Technol Inform*. 2011;166:25-30.
137. Natarajan K, Stein D, Jain S, Elhadad N. An analysis of clinical queries in an electronic health record search utility. *Int J Med Inform*. Jul 2010;79(7):515-522.
138. Frankovich J, Longhurst CA, Sutherland SM. Evidence-based medicine in the EMR era. *N Engl J Med*. Nov 10 2011;365(19):1758-1759.
139. Coleman JJ, Hodson J, Ferner RE. Deriving dose limits for warnings in electronic prescribing systems: statistical analysis of prescription data at University Hospital Birmingham, UK. *Drug Saf*. Apr 1 2012;35(4):291-298.
140. Woods AD, Mulherin DP, Flynn AJ, Stevenson JG, Zimmerman CR, Chaffee BW. Clinical decision support for atypical orders: detection and warning of atypical medication orders submitted to a computerized provider order entry system. *J Am Med Inform Assoc*. May-Jun 2014;21(3):569-573.
141. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc*. May-Jun 1998;5(3):305-314.
142. Kane-Gill SL, Dasta JF, Schneider PJ, Cook CH. Monitoring abnormal laboratory values as antecedents to drug-induced injury. *J Trauma*. Dec 2005;59(6):1457-1462.
143. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. Nov 27 1991;266(20):2847-2851.
144. Honigman B, Lee J, Rothschild J, et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc*. May-Jun 2001;8(3):254-266.
145. 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*. Sep 2013;59(1):15-21.
146. Galanter WL, Polikaitis A, DiDomenico RJ. A trial of automated safety alerts for inpatient digoxin use with computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. Jul-Aug 2004;11(4):270-277.
147. Raebel MA, Chester EA, Newsom EE, et al. Randomized trial to improve laboratory safety monitoring of ongoing drug therapy in ambulatory patients. *Pharmacotherapy*. May 2006;26(5):619-626.
148. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Sep 6 2005;46(5):845-849.

149. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, et al. Assessing the performance characteristics of signals used by a clinical event monitor to detect adverse drug reactions in the nursing home. *AMIA Annu Symp Proc.* 2008;278-282.
150. Seger AC, Jha AK, Bates DW. Adverse drug event detection in a community hospital utilising computerised medication and laboratory data. *Drug Saf.* 2007;30(9):817-824.
151. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* Jan-Feb 2012;19(1):66-71.
152. Galanter W, Liu XF, Lambert BL. Analysis of computer alerts suggesting oral medication use during computerized order entry of i.v. medications. *Am J Health Syst Pharm.* Jul 1 2010;67(13):1101-1105.
153. Chazard E, Bernonville S, Ficheur G, Beuscart R. A statistics-based approach of contextualization for adverse drug events detection and prevention. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:766-770.
154. Seidling HM, Klein U, Schaiër M, et al. What, if all alerts were specific - estimating the potential impact on drug interaction alert burden. *Int J Med Inform.* Apr 2014;83(4):285-291.
155. Stultz JS, Porter K, Nahata MC. Sensitivity and specificity of dosing alerts for dosing errors among hospitalized pediatric patients. *J Am Med Inform Assoc.* Oct 2014;21(e2):e219-225.
156. http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=64154 (consultation mars 2016).
157. Sim I, Gorman P, Greenes RA, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc.* Nov-Dec 2001;8(6):527-534.
158. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* Apr 2012(203):1-784.
159. Metzdorff MT. Evidence-based medicine: what it is, what it isn't, and are we practicing it? *J Trauma Acute Care Surg.* Dec 2013;75(6):927-935.
160. Roberts LL, Ward MM, Brokel JM, Wakefield DS, Crandall DK, Conlon P. Impact of health information technology on detection of potential adverse drug events at the ordering stage. *Am J Health Syst Pharm.* Nov 1 2010;67(21):1838-1846.
161. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics.* Apr 2003;111(4 Pt 1):722-729.
162. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care.* Oct 2010;48(10):923-933.
163. Fair MA, Pane F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *Am J Health Syst Pharm.* Jun 15 2004;61(12):1286-1288.

164. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. Jul 21 1999;282(3):267-270.
165. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med*. Sep 22 2003;163(17):2014-2018.
166. Lilja G, Danaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy*. Mar 1991;21(2):195-202.
167. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol*. Apr 2004;57(4):513-521.
168. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. May 8 2006;166(9):955-964.
169. Boussadi A, Caruba T, Karras A, et al. Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals. *Int J Med Inform*. Oct 2013;82(10):964-972.
170. Opportunities for medication errors and pharmacist's interventions in the context of computerized prescription order entry: a review of data published by French hospital pharmacists. *Ann Pharm Fr*. Mar 2012;70(2):62-74.
171. Ko Y, Malone DC, Skrepnek GH, et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. *Drug Saf*. 2008;31(6):525-536.
172. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. Aug 1 1999;56(15):1524-1529.
173. Miller L, Steinmetz Pater K, Corman S. The role of clinical decision support in pharmacist response to drug-interaction alerts. *Res Social Adm Pharm*. May-Jun 2015;11(3):480-486.
174. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics*. Jan 2007;119(1):e77-85.
175. Falconer N, Nand S, Liow D, Jackson A, Seddon M. Development of an electronic patient prioritization tool for clinical pharmacist interventions. *Am J Health Syst Pharm*. Feb 15 2014;71(4):311-320.
176. Kane-Gill SL, Visweswaran S, Saul MI, Wong AK, Penrod LE, Handler SM. Computerized detection of adverse drug reactions in the medical intensive care unit. *Int J Med Inform*. Aug 2011;80(8):570-578.
177. Cornu P, Steurbaut S, Sostaric S, Mrhar A, Dupont AG. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm*. Jun 2014;36(3):519-525.

178. Hines LE, Saverno KR, Warholak TL, et al. Pharmacists' awareness of clinical decision support in pharmacy information systems: an exploratory evaluation. *Res Social Adm Pharm.* Dec 2011;7(4):359-368.
179. Cornu P, Steurbaut S, Leysen T, et al. Effect of medication reconciliation at hospital admission on medication discrepancies during hospitalization and at discharge for geriatric patients. *Ann Pharmacother.* Apr 2012;46(4):484-494.
180. Steurbaut S, Leemans L, Leysen T, et al. Medication history reconciliation by clinical pharmacists in elderly inpatients admitted from home or a nursing home. *Ann Pharmacother.* Oct 2010;44(10):1596-1603.
181. Cornu P, Steurbaut S, Leysen T, et al. Discrepancies in medication information for the primary care physician and the geriatric patient at discharge. *Ann Pharmacother.* Jul-Aug 2012;46(7-8):983-990.
182. Zaal RJ, Jansen MM, Duisenberg-van Essen M, Tijssen CC, Roukema JA, van den Bemt PM. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int J Clin Pharm.* Oct 2013;35(5):753-762.
183. Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Oct 2007;16(10):1129-1135.
184. Bedouch P, Allenet B, Grass A, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther.* Apr 2009;34(2):187-195.
185. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci.* Feb 2010;32(1):103-107.
186. Arvisais K, Bergeron-Wolff S, Bouffard C, et al. A Pharmacist-Physician Intervention Model Using a Computerized Alert System to Reduce High-Risk Medication Use in Elderly Inpatients. *Drugs Aging.* Aug 2015;32(8):663-670.
187. Peterson JF, Kripalani S, Danciu I, et al. Electronic surveillance and pharmacist intervention for vulnerable older inpatients on high-risk medication regimens. *J Am Geriatr Soc.* Nov 2014;62(11):2148-2152.
188. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. The impact of a structured pharmacist intervention on the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. *Drugs Aging.* Jun 2014;31(6):471-481.
189. Wang HY, Lu CL, Wu MP, Huang MH, Huang YB. Effectiveness of an integrated CPOE decision-supporting system with clinical pharmacist monitoring practice in preventing antibiotic dosing errors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Jun 2012;50(6):375-382.

Chapitre II

Résumé de thèse

Résumé de thèse

2.1 Objectifs généraux

Ce doctorat vise à étudier l'impact des aides à la décision (ADI) informatisée sur la qualité des soins. Dans le domaine de la santé, les ADI sont de plus en plus utilisées, avec le développement du dossier patient informatisé. Elles sont aussi bien employées dans les pratiques ambulatoires qu'institutionnelles. Elles peuvent être développées dans le but de soutenir une activité médicale, pharmaceutique ou paramédicale. Les ADI peuvent présenter comme cibles tant les prescriptions médicamenteuses, que les prescriptions biologiques, radiologiques ou les itinéraires cliniques. Ce travail de doctorat en sciences pharmaceutiques réalisé dans le cadre d'une activité hospitalière, se concentre uniquement sur les ADI relatives aux médicaments et se montre plus axé sur une visée hospitalière.

2.2 Etat des lieux des aides à la décision

2.2.1 Pré requis : classification des différentes aides à la décision informatisée

Pour pouvoir procéder au recensement des ADI implémentées dans les logiciels de prescription, il convient préalablement de les avoir identifiées, puis structurées. La première étape de ce travail a donc consisté à mettre au point une classification des ADI. Pour développer cette nomenclature, deux approches ont été menées parallèlement : l'analyse des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) décrits en pharmacie clinique et la

synthèse des modalités de classements des ADI publiés. La classification réalisée, détaillée dans le tableau 1, présente quatre dimensions de complexité croissante en termes de développement: 1) le médicament prescrit, 2) le médicament au sein de l'ordonnance : « co-traitement », 3) les interactions du médicament avec les nécessités institutionnelles : « processus », 4) les interactions du médicament avec les paramètres cliniques du patient : « patient ». Chacune de ces dimensions est subdivisée en différents axes, présentant eux-mêmes diverses catégories. La majorité des catégories définies est également subdivisée en actions. A titre d'exemple la catégorie des doses usuelles présente deux actions : la dose faible et la dose forte. Pour les ADI de la dimension IV relative au patient, la plus complexe, les différentes actions sont divisées en spécifications. Pour la catégorie « Laboratoire », différentes actions ont été développées comme les « valeurs anormales », qui considèrent différentes spécifications telles que doses, effets indésirables ou contre-indications.

Tableau 1 : Classification des aides à la décision médicamenteuses informatisée

DIMENSIONS	AXES	CATEGORIES
I. MEDICAMENT PRESCRIT	DOSAGE	Dose minimale Dose maximale Dose usuelle Paliers de doses usuels
	TEMPS	Moment d'administration Fréquence d'administration Durée d'administration
	VOIE	Voies appropriées Biodisponibilité Voie autorisée Changement de produit
	DILUTION	Préparation injectable
II. CO-TRAITEMENT	INTERACTIONS	Deux médicaments Intraveineuse: voie d'administration
	DOUBLONS	Associations recommandées Molécule identique Classe pharmacologique

III. PROCESSUS	LOGISTIQUE	Disponibilité du médicament Recommandations de Prescription Médicament moins coûteux
	RECONCILIATION	Admission Sortie
	PRIX	Ambulatoire Remboursement ambulatoire
	ADMINISTRATION	Médicament à la demande Défaut d'administration Observance
IV. PATIENT	DEMOGRAPHIE	Age Genre
	MODE DE VIE	Ethnie Tabagisme Statut nutritionnel Consommation d'alcool
	CONDITIONS	Allergie Procréation Intolérances
	PARAMETRES	Philosophie de vie Vitaux Selles Diagnostique Laboratoire Génotype

2.2.2 Recensement des aides à la décision informatisée

Un nombre grandissant de centres hospitaliers occidentaux est pourvu d'un SPI. Ce système, qu'il soit développé dans l'institution ou commercial, est la plupart du temps équipé au moins en partie d'ADI. La littérature fournit des données parfois contradictoires sur l'impact de la prescription informatisée sur les événements indésirables médicamenteux. Si la prescription informatisée apporte une réponse efficace aux problèmes de forme (ex. lisibilité, exhaustivité), il peut être postulé que l'apport sur la qualité de la thérapeutique dépend du niveau de développement des ADI et de leur mode de présentation. Toutefois il n'existe à ce jour aucune donnée fiable et complète sur la nature et la quantité des ADI implémentées dans les hôpitaux.

La seconde partie de cette étude a donc consisté au recensement des ADI implémentées dans les établissements de santé suisses ainsi qu'aux HUG.

2.2.2.1 Classification et recensement des aides à la décision implémentés dans les logiciels de prescription informatisée des établissements suisses

2.2.2.1.1 Introduction

L'informatisation des prescriptions et les ADI contribuent à améliorer la qualité de la prescription. L'impact des ADI sur la prescription dépend de nombreux facteurs. Cette analyse avait pour but de combler le déficit de données fiables et complètes sur leur implémentation en Suisse.

2.2.2.1.2 Objectifs

Le but de cette étude était de recenser de manière la plus exhaustive possible, sur la base de la classification proposée, la nature des ADI implémentées dans les établissements de santé suisses. L'objectif de cette enquête était de nous renseigner sur la nature des ADI basiques et avancées utilisées pour accompagner les différentes étapes de la prescription médicamenteuse d'un patient hospitalisé: entrée, hospitalisation et sortie.

2.2.2.1.3 Méthode générale

Sur la base de la littérature, une classification - préalablement décrite - des ADI, selon quatre catégories principales a été établie: recommandations institutionnelles, médicament, co-prescriptions et données cliniques du patient.

Cette classification a servi à développer un questionnaire structuré facilitant ainsi le recueil de données. Ce questionnaire (disponible en annexe) a été initialement envoyé électroniquement, en février 2011, à 285 hôpitaux et cliniques suisses. Il était adressé suivant les établissements aux pharmacies, services d'information médicale ou à défaut aux directions. La première relance aux établissements non répondants a été réalisée par courrier électronique et la seconde par courrier postal.

2.2.2.1.4 Résultats

32% (n=92) des établissements contactés ont répondu à l'enquête et 79% (n=73) d'entre eux ont renvoyé un questionnaire complété répartis comme détaillé dans le tableau 2. Parmi des établissements ayant participé à l'enquête, 37% étaient tout ou partie équipés d'un SPI et 20% d'ADI, soit respectivement 39% et 19% des lits.

Tableau 2 : Taux de retours de questionnaires par région

	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de participants à l'enquête [%]
Suisse romande	54	19 [35%]
Suisse alémanique	218	49 [22%]
Suisse italienne	13	5 [38%]
Total	285	73 [26%]

Les SPI et les ADI sont apparus comme plus souvent déployés pour les séjours hospitaliers (SPI:51%, ADI:60%), qu'en ambulatoire (18%, 15%) ou aux urgences (19%, 15%). Les SPI déclarés étaient plutôt de nature commerciale (71%).

La dimension d'ADI la plus fréquemment recensée, comme illustré dans la figure 1, concernait le médicament (50%), dont 49% correspondait aux interactions médicaments-dosages. Les recommandations institutionnelles, co-prescriptions et données cliniques

représentaient respectivement 18%, 16% et 16%. Sur les 93 ADI recensées, les plus déployées étaient celles liées au dosage (24%) et aux interactions médicament-médicament (12%). Les ADI les moins couramment décrites correspondaient aux associations conseillées (<1%).

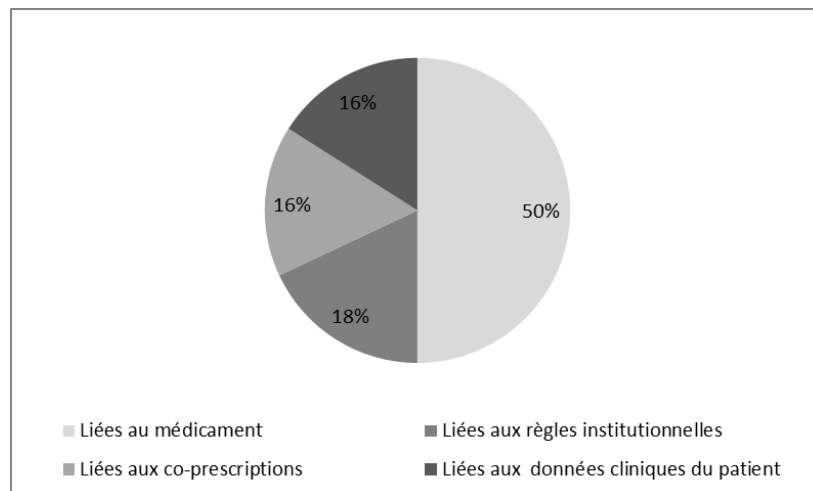


Figure 1 : Dimensions d'ADI recensées

Comme détaillé dans la figure 2, le mécanisme de présentation passif était le plus répandu (69%). Les alertes non interruptives (21%) ont été recensées comme principalement développées dans les interactions médicament-médicament et les doublons. Les interruptives quant à elles ne représentaient que 10% des ADI implémentées et étaient principalement dédiées à la non-conformité à la liste des médicaments en vigueur dans l'établissement.

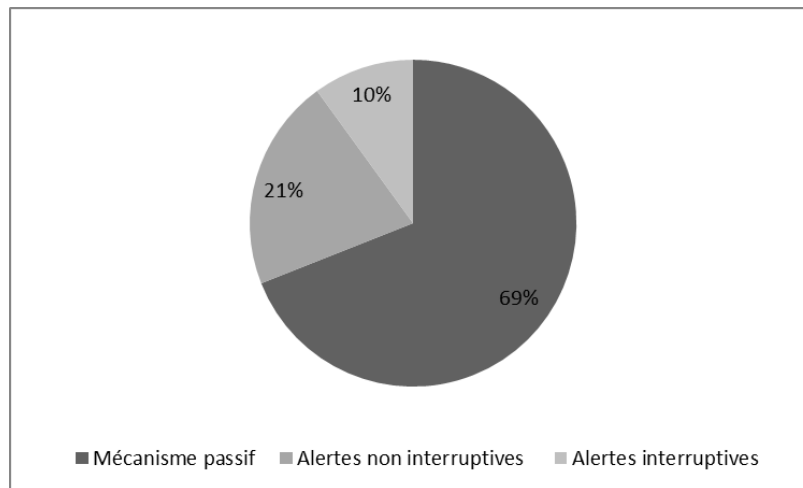


Figure 2 : Catégories d'ADI recensées

2.2.2.1.5 Discussion

L'étude souffrait probablement d'un biais de sélection. Le questionnaire étant orienté sur les systèmes informatisés, il avait tendance à sélectionner les répondeurs positifs. Le taux de 37% doit donc être considéré comme une borne supérieure.

2.2.2.1.6 Conclusion

Cette analyse a aidé à qualifier et quantifier l'implémentation des ADI testées en Suisse. Même si le taux d'implémentation reste relativement bas, l'enquête a révélé que leur développement est un phénomène en pleine expansion.

2.2.2.2 Recensement et classement des aides à la décision implémentées aux HUG

2.2.2.2.1 Introduction

Un recensement exhaustif des ADI implémentées et des différents projets en cours de développement dans le Dossier Patient Informatisé (DPI) /SPI (nommé PresCo) dans notre institution était nécessaire pour dessiner l'avancement de ce doctorat.

2.2.2.2.2 Objectifs

L'objectif principal de cette analyse était de réaliser un état des lieux du développement des ADI dans notre établissement de santé.

2.2.2.2.3 Méthodologie

Les ADI déjà implémentées ou en développement étaient sous la responsabilité de différents intervenants : pharmacie, pharmacologie clinique, direction du système d'information, groupes utilisateurs, soins infirmiers, etc. De ce fait, il n'y avait pas de recensement exhaustif des ADI utilisées dans notre DPI. Leur inventaire a été réalisé en automne 2010 par des entretiens semi-structurés avec les différents protagonistes. Pour standardiser le recueil de ces données, une grille de récolte d'informations basée sur la classification préalablement développée et structurée selon la catégorie des ADI (actives, passives) et leur incidence (en termes d'efficacité, de sécurité et d'économicité) a été utilisée. L'inventaire réalisé en ensuite été vérifié dans une version « formation » de notre outil de prescription. Il a depuis, pour les besoins de ce manuscrit, mis à jour en février 2016.

2.2.2.2.4 Résultats

Au début de ce travail de doctorat, PresCo proposait déjà un soutien informatique automatisé pour la prescription, qui se présentait sous différentes formes : ordres pré-spécifiés, liens avec des documents faisant office de recommandations internes validées, alertes. Il visait à sécuriser la pharmacothérapie, à optimiser la stratégie thérapeutique et/ou à réduire les coûts des traitements à qualité égale. Ces différentes ADI sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : ADI implémentées en 2016 aux HUG

		Sécurité	Efficacité	Economicité		
Passives	Liens en ligne	Comprimés écrasables/non écrasables Gélules ouvrables/non ouvrables				
		Bon antalgique au bon moment				
		Vitesse de perfusion optimale				
				Splénectomie		
				Prophylaxie endocardite		
	Ordres préspécifiés	Solvants, volumes compatibles et durée de perfusion optimale pour les formes injectables		Antibioprofylaxie chirurgicale		
		Doses et nombre de prises optimales = doses par défaut (environ 80% des molécules inscrite sur la liste des HUG)				
	Jeux d'ordres			Perfusions pédiatriques		
	Ordres à boutons	Urgence adultes: Médicaments avec dosages standardisés				
	Actives	Non interruptives	Informations sur les interactions médicamenteuses (mise à jour annuelle)			
			Résultats de laboratoires significatifs pour la classe médicamenteuse prescrite			
Interruptives		Alertes synchrones	Doses maximales Pédiatrie: tous sauf exceptions (telles que les vaccins) Autres départements: très faible proportion pour les médicaments adultes			
			Fréquence de prescription (méthotrexate PO et METOJECT®)			
			Prescription d'électrolytes non adaptés pour les perfusions pédiatriques			
			Avertissement sur la présence de doublons dans la feuille d'ordres médicaux			
					Indications (caspofungine)	
					Substitution IV-PO des antibiotiques présentant une BD orale importante (clarithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, clindamycine, métronidazole, voriconazole, fluconazole, co-trimoxazol, rifampicine)	
					Proposition de substance équivalente inscrites sur la liste des HUG lors de la prescription de médicaments hors liste	
			Service de Médecine Interne Général: Rappel de saisie d'informations patients = « Reminders » (score thromboprophylaxie, pool <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la pénicilline d'entrée)			
					Pédiatrie: Restriction de la prescription (KIOVIG®)	
			Demande de confirmation d'ordre pour les instaurations de biphosphonate à longue durée d'action			

Parallèlement aux aides à la décision informatisées existantes, d'autres étaient en cours de développement. C'était notamment le cas de certains menus déroulants sécurisés

supplémentaires, qui à ce jour ont été implémentés dans l'outil PresCo tels que le renseignement des compatibilités des solvants pour les formes injectables. Ces ADI sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4: ADI en cours d'élaboration en 2016 aux HUG

* En attente d'autorisation

		Sécurité	Efficacité	Economicité	
Passives	Ordres préspécifiés	Moment de prise par défaut			
		Doses et nombre de prises optimales = doses par défaut			
	Ordres à boutons	Urgences pédiatriques: médicaments avec dosages standardisés			
Actives	Interruptives Alertes synchrones	Interaction médicament- allergie			
		Prescription d'électrolytes non adaptés pour les perfusions adultes			
		Couverture antibiotique redondante * (<i>amoxicilline/acide clavulanique + métronidazole, pipéracilline/tazobactam + métronidazole, imipénem + métronidazole</i>)			
		Spectre antibiotique non adapté au germe isolé* (<i>céphalosporines et entérocoques, céphalosporines et organisme à bêta-lactamase ampicilline monophosphate cyclique chromosomique, céphalosporines et organisme productrice de betalactamase à spectre élargi</i>)			
		Antibiotique administré inefficace à la vue de l'antibiogramme*			

2.2.2.2.5 Discussion

Au moment de cet état des lieux, notre SPI, PresCo, était déjà, bien que succinctement, lié au DPI puisqu'il permettait par exemple de lier des résultats d'examens de laboratoire à un code de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) ¹ donné. De ce fait, il offrait théoriquement des possibilités de développement informatiques d'ADI en lien avec le patient comme les interactions médicament-âge. Toutefois, il ne permettait pas de lier les prescriptions à certaines données du patient pouvant être très

utiles dans le développement de nouvelles ADI pertinentes pour les destinataires comme par exemple les paramètres diagnostiques.

2.2.2.2.6 Conclusion

En conclusion, cette étude en comparaison à la précédente a permis de mieux situer l'aide à la décision développée aux HUG par rapport à des hôpitaux comparables à notre institution. En 2011, les HUG possédaient déjà un système de prescriptions totalement informatisé, qui offrait bien que partiellement, un système d'ADI à ses collaborateurs. Il apparaît donc que les HUG présentaient un système avancé par rapport aux autres établissements de santé.

2.3 Pertinence des aides à la décision

2.3.1 Introduction

Les DPI et SPI sont reconnus pour être des outils importants qui peuvent être utilisés pour améliorer la sécurité et l'efficacité des soins. L'implémentation de SPI permet d'optimiser la qualité des prescriptions médicamenteuses selon trois facteurs principaux. Premièrement un SPI offre la possibilité d'avoir une entrée structurée des demandes sous forme de menus déroulants, ce qui améliore à la fois l'exhaustivité et la lisibilité des prescriptions. Deuxièmement, l'utilisation d'un SPI permet aux prescripteurs d'avoir accès à des processus plus complexes tels que les itinéraires cliniques. Enfin, il est possible d'y intégrer des systèmes d'ADI, fournissant des informations détaillées sur les médicaments prescrits, ou liant la prescription en cours à d'autres éléments comme par exemple les résultats de laboratoire ou d'autres médicaments.

Il existe de nombreuses études décrivant l'impact positif apporté par les ADI sur la qualité de soins apportés aux patients : diminution des doublons et des erreurs de dosage ou réduction du nombre d'interactions médicamenteuses par exemple ²⁻⁵. L'effet positif des SPI a également été démontré en termes de coût-efficacité, soit directement par l'abaissement du nombre d'événements indésirables et des prescriptions à doubles, soit indirectement par exemple par la diminution de la durée du séjour ⁶⁻⁷.

Toutefois, la spécificité des ADI doit être suffisamment élevée pour limiter « la fatigue aux alertes » qui favorise leur ignorance par les médecins, compromettant ainsi les améliorations en matière de sécurité qu'elles sont censées apporter ⁸. Par ailleurs, des études ont

démontré que les ADI peuvent cependant entraîner des effets non intentionnels⁹⁻¹¹ avec parfois des conséquences dramatiques¹²⁻¹³.

De nombreux travaux visant à comprendre les raisons qui conduisent les destinataires à ignorer les alertes ont été menés ces dernières années. Parmi les facteurs conduisant à leur ignorance, on retrouve le manque de spécificité des alertes. Sijs *et al.* ont en effet montré que 49% à 96% des alertes sont ignorées entre autres en raison d'un mauvais rapport signal / bruit en du fait d'un nombre élevé de mauvaises valeurs prédictives¹⁴.

2.3.2 Objectifs

L'objectif de ce travail était de réaliser une revue systématique de la littérature des valeurs prédictives des alertes médicamenteuses.

2.3.3 Méthode générale

Cette revue a débuté par la recherche de publications évaluant la pertinence clinique des ADI. La recherche de la littérature a été conduite dans PubMed et ciblait des articles publiés entre février 2009 et mars 2015 sur la base des requêtes suivantes :

- "Clinical Information System": CPOE, Medical Order Entry Systems, Alert Systems, Order Entry, Decision support Systems,

- "Relevance": sensitivity, sensibility, predictive, fatigue, overload, overcharge, burden, override, over alerting, ignore.

Ont été inclus dans cette analyse uniquement les articles :

- disponibles en texte intégral ;

- ciblant les médicaments ;

- avec données numériques disponibles ;

Ont été exclus de cette revue :

- les études qualitatives ;

- les enquêtes de satisfaction ou les opinions des utilisateurs ;

- les études d'adhérence des médecins ;

- les analyses de l'impact des facteurs humains.

Plusieurs criblages successifs ont ensuite été opérés. Tout d'abord, les références ont été sélectionnées sur la base des titres des articles indépendamment par les trois auteurs. Ensuite, les résumés de tous les articles identifiés par cette première sélection ont été lus et évalués manuellement et indépendamment par les mêmes trois auteurs. En cas d'absence du résumé, le texte intégral a été recherché et examiné afin de ne garder que les documents pertinents basés sur le résumé ou le texte complet. Les textes intégraux des articles ainsi sélectionnés ont été récupérés puis étudiés manuellement et indépendamment par deux auteurs. Les références en lien avec notre objectif de recherche ont été retenues pour la rédaction de la revue systématique. Les références sélectionnées devaient contenir des données chiffrées pour les valeurs prédictives, de sensibilité (Se) ou de spécificité (Sp). A chaque étape, tous les désaccords ont été résolus par consensus entre les trois auteurs. Par ailleurs, les bibliographies de chaque article sélectionné ont été analysées et les références pertinentes ont été intégrées à la revue systématique.

2.3.4 Résultats

928 références ont été sélectionnées et évaluées. Les divers criblages successifs opérés et la recherche des articles potentiellement pertinents à prendre en compte, ont, comme détaillé dans la figure 3, conduit à un échantillon final composé de 17 articles.

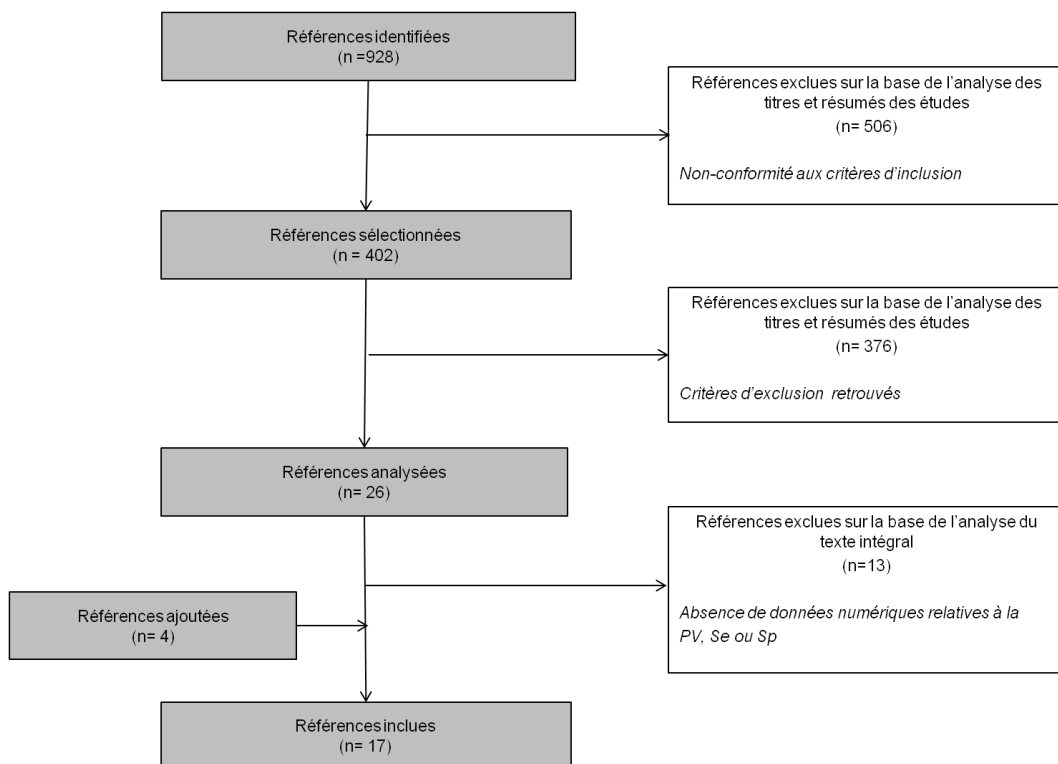


Figure 3: Flux de sélection

Les 17 articles sélectionnés ont été publiés entre 1998 et 2015 comme décrit dans le tableau 5. Ces articles analysaient principalement des alertes de type interruptive (n=7/8 spécifiés). Parmi les différents domaines d'action des alertes étudiées, les interactions médicament-laboratoire (n=11), les interactions médicament-posologies (n=8), les interactions médicament-médicament (n=6), les doublons (n=3) et les interactions médicaments-allergies (n=3) étaient les plus fréquemment décrites.

Tableau 5: Analyse descriptive des études incluses

Source	Type d'étude	Durée de l'étude	Site de l'étude	Services étudiés	Nombre de patients avec alertes
Riggio <i>et al.</i> , 2008	Cas/témoin	3 semaines	Hôpital: 728 lits	Médecine, Chirurgie, Pédiatrie	47/53
Cash, 2009	Analyse rétrospective	–	Hôpital	Pédiatrie	–
Van der Sijs <i>et al.</i> , 2010	Cas/témoin	1 mois	Hôpital: 807 lits	–	–
FitzHenry <i>et al.</i> , 2011	Analyse rétrospective	7 mois	Hôpital: 807 lits	–	2'404
Eppenga <i>et al.</i> , 2014	Etude transversale	5 jours	Hôpital: 800 lits	–	619
Moore <i>et al.</i> , 2009	Etude prospective observationnelle	5 mois	Hôpital: 684 lits	–	456
Fritz <i>et al.</i> , 2012	Etude prospective observationnelle	–	Hôpital: 850 lits	Médecine interne	100
Harinstein <i>et al.</i> , 2012	Etude prospective observationnelle	8 semaines	Centre médical	Soins intensifs: médecine et cardiologie	64
Zorina <i>et al.</i> , 2012	Etude transversale	1 an	Hôpital: 850 lits	Neurologie	484
Beeler <i>et al.</i> , 2013	Analyse rétrospective	90 semaines	Hôpital: 850 lits	–	922
Rommers <i>et al.</i> , 2013	Etude prospective observationnelle	5 mois	Hôpital	Médecine interne, cardiologie, pneumologie, gastroentérologie, hématologie	931
Stultz <i>et al.</i> , 2013	Analyse rétrospective	1 mois	Hôpital: 350 lits	Pédiatrie	573
Stultz <i>et al.</i> , 2014	Analyse rétrospective	1 mois	Hôpital: 350 lits	Pédiatrie	189
Dormann <i>et al.</i> , 2004	Etude prospective / analyse rétrospective	6 mois	Hôpital	Gastroentérologie	377
Raschke <i>et al.</i> , 1998	Etude prospective	6 mois	Hôpital: 650 lits	Unités non obstétricales	9306
Silverman <i>et al.</i> , 2004	Analyse rétrospective	3 périodes d'1 année	Etablissement d'enseignement: 726 lits	Soins tertiaires	
Handler <i>et al.</i> , 2007	Revue systématique	12 études	Hôpital	–	–

Les articles inclus dans cette analyse renseignaient ou permettait de calculer la valeur prédictive, la Se ou la Sp des alertes étudiées :

- La valeur prédictive positive (VPP) a été définie comme le nombre d'alertes cliniquement pertinentes (vrais positifs) sur le nombre total d'alertes (somme des vrais et faux positifs) ;
- La sensibilité, capacité à générer des alertes dans des situations potentiellement dangereuses, a été définie comme le nombre de patients présentant un événement

indésirable signalé par une alerte, sur le nombre total de patients présentant un événement indésirable.

- La spécificité, incapacité à prévenir la survenue d'alertes non pertinentes, a été définie comme le nombre de patient ne présentant pas d'effet indésirable et n'étant pas l'objet d'une alerte, sur le nombre total de patients ne présentant pas d'effet indésirable.

L'analyse de ces 17 articles a été résumée dans le tableau 6. Comme détaillé, la VPP n'était pas reportée dans 4 études, et les auteurs l'ont calculée pour 2 références.

D'après les résultats de l'analyse menée et résumée dans le tableau 6, la VPP des alertes apparaissait comme généralement très faible. Toutefois, l'étude des articles sélectionnées a mis en évidence que différents paramètres sembleraient pouvoir améliorer la VPP des alertes.

En premier lieu, le domaine d'action de l'alerte apparaissait comme pouvant influencer sa VPP. De manière générale, la VPP augmentait parallèlement au risque encouru par le patient. A titre d'exemple, dans un article, la VPP était meilleure pour les alertes ciblant les interactions médicament-posologie, que pour celles visant les antidotes et les interactions médicament-laboratoire. Cette différence était liée au risque de développer un événement iatrogène médicamenteux (EIM)¹⁵. En outre, il a également été établi que la VPP était plus faible dans la prévention (éviter la survenue d'EIM), que dans la détection (évaluer ou traiter un éventuel EIM): 24% versus 97%¹⁶.

Tableau 6: Analyse quantitative des articles inclus

Source	Nombre d'alertes	VPP (%)	Se (%)	Sp (%)	FP (%)
Riggio <i>et al.</i> , 2008	41'922	2.3	87	87	
Cash <i>et al.</i> , 2009	–	1.4			
Van der Sijs <i>et al.</i> , 2010 ^c	–	–	38-79	11-89	
FitzHenry <i>et al.</i> , 2011 ^c	2'308	–			46-85
Eppenga <i>et al.</i> , 2014	basic 2'607 / advanced 2'256	Basic: 5.8 / Advanced: 17 (p<0.05)			
Moore <i>et al.</i> , 2009	611	4,0-31,2			
Fritz <i>et al.</i> , 2012	743	5,7-8	9,1-87,9		
Harinstein <i>et al.</i> , 2012	350 (204/12/134)	36-83			
Zorina <i>et al.</i> , 2012	1759 / 1082	24/48	70,6 / 72,4		
Beeler <i>et al.</i> , 2013 ^a	7'902	1.6 (p=0,002)			
Rommers <i>et al.</i> , 2013	2'650 (963/722/437)	8			
Stultz <i>et al.</i> , 2013 ^b	3'774	13.8			
Stultz <i>et al.</i> , 2014	257	8 (CI 6.8 to 9.3)	60.3% (CI 54.0% to 66.3%) p=0.02	96.2% (CI 96.0% to 96.3%)	
Dormann <i>et al.</i> , 2003	2328 (1748/580)	25(13-40)/32(18-67)	91/40	23/76	
Raschke <i>et al.</i> , 1998	1116 (803/313)	24_97			
Silverman <i>et al.</i> , 2004	3'117 / 7'390 / 6'136	0 - 60			
Handler <i>et al.</i> , 2007	–	2_30 0_39 3-50			

^a VPP calculée pour la revue: quotient du nombre d'alertes visant à prévenir un EIM potentiel et du nombre total d'alertes générées

^b VPP calculée pour la revue: nombre d'alertes correctes selon Lexicomp®

^c VPP indisponible

Deuxièmement, il apparaissait que la contextualisation améliorerait le VPP. En effet, les ADI avancées, prenant en compte les caractéristiques du patient ainsi que les résultats biologiques, présentaient une meilleure VPP que les ADI basiques. Eppenga *et al.* ont par exemple montré que la prise en considération d'information spécifiques, comme notamment les résultats d'analyses biologiques, permettait d'augmenter la VPP des alertes de 12,2% à 23,3% (p <0,05) et que la VPP était plus élevée dans les systèmes avancés que dans les plus basiques (17% contre 5,8%, p <0,05)¹⁷. D'autres facteurs étaient également

susceptibles d'influer sur la VPP. C'était notamment le cas de la distinction de la voie d'administration des médicaments puisque le risque de développer un effet indésirable varie d'une voie à l'autre¹⁸. En outre, il a été souligné que la VPP différait selon les comorbidités des patients. A titre d'exemple, pour les alertes ciblant un risque d'hypoglycémie, la VPP était plus importante lors de traitement par sulfonylurées (45,7% versus 28,4%, p=0,043) et pour les patients présentant au moins 3 maladies chroniques (35,7% versus 22,7%, p=0,049)¹⁹.

La VPP présentait également une variation selon le modèle des alertes étudiées. Parmi les 5 types d'alertes présentant les meilleures VPP (34,1% - 73,3%), 3 correspondait à des ADI avancées de type interactions médicament-résultats biologiques. Parallèlement, parmi les 10 alertes décrites comme moins pertinentes (VPP entre 0% et 4,5%), 8 correspondaient à des interactions médicament-médicament, qui sont des ADI basiques¹⁷. Enfin, la VPP variait selon la cible de l'alerte. Une étude visant à analyser 4 EIM diagnostiquables biologiquement a montré que la VPP pourrait être plus faible pour certains d'entre eux: VPP était seulement de 4,0% (IC95% : 1.3-9.1) pour l'hypokaliémie, contre 31,2% (IC95% : 18,2-46,6) pour l'hypoglycémie, 31,1% (IC95% : 25,1-37,8) pour hyperkaliémie et 20,6% (IC95% : 11,7- 32,1) pour la thrombocytopenie²⁰. En outre, l'effet d'une alerte peut différer en fonction de la spécialité médicale. Dans l'étude de Riggio *et al.*²⁰, il a été mis en évidence que le service de chirurgie prescrivait, en cas d'alerte, les tests de laboratoire, plus rapidement que celui de médecine, probablement du fait que les chirurgiens se sentent plus concernés par les numérations plaquettaires, objet de l'analyse.

2.3.5 Discussion

Habituellement, les systèmes, même les plus élémentaires, présentent une bonne sensibilité. Ainsi, ils permettent aux professionnels médicaux d'être plus exhaustifs dans la détection des PRP: un service de pharmacie a ainsi augmenté de 15% le nombre d'interventions pharmaceutiques après implémentation d'ADI ²¹. Cependant, l'impact des alertes pertinentes a montré pouvoir s'avérer paradoxal. Par exemple, les patients pouvaient ne présenter aucune réduction en termes de survenue d'EIM, de délai d'intervention thérapeutique ou de prescription de tests biologiques dans le groupe avec alertes, par rapport au groupe contrôle ²⁰. La « fatigue aux alertes » induite par une faible VPP pourrait en être à l'origine.

Les alertes les plus fréquemment rencontrées dans les études analysées étaient les interactions médicaments-résultats biologiques, les interactions médicament-médicament et les interactions médicament-posologie, probablement du fait que ce sont les plus faciles à mettre en œuvre puisqu'il existe des bases de données disponibles pour chacune d'entre elles.

Notre analyse présentait toutefois plusieurs limites. Premièrement, un faible nombre d'études répondait à nos critères. Deuxièmement, les études analysées présentaient une grande hétérogénéité quant à la présentation des résultats ou les méthodes utilisées, ce qui limite la fiabilité de la comparaison des VPP d'une publication à l'autre. De plus, la VPP variant en fonction de la prévalence, et donc selon le contexte du patient ou de l'établissement, elle est difficilement comparable d'une étude à l'autre.

2.3.6 Conclusion

La VPP des ADI implémentées dans les SPI/DPI rapportée dans les articles analysés variait massivement : de 5,8% à 83%. Mais dans la majorité des cas, elles présentaient une valeur entre 20% et 40%. La plus haute VPP a été observée pour les interactions médicament-résultats biologiques, la plus faible pour les interactions médicament-médicament. De manière générale, les systèmes ne prenant pas en considération le contexte clinique du patient et utilisant des sources de données externes présentaient les VPP les plus basses. A l'inverse, ceux qui considéraient les caractéristiques personnelles des patients et utilisaient des sources de données spécifiques, présentaient les plus hautes. Ainsi, nous avons estimé que la meilleure stratégie pour développer des ADI pertinentes résidait dans l'adaptation et l'optimisation des bases de données utilisées pour la conception des alertes et la prise en compte du plus grand nombre possible de paramètres des patients. L'Institut américain de médecine a suggéré que les systèmes devraient être conçus pour rendre « difficile de faire faux et facile de faire juste »²². Avec les VPP aussi basses que celles décrites dans la littérature, il semble malheureusement que de nombreux DPI ont tendance à rendre « difficile de faire juste » et « facile de faire faux ».

2.4 Capacité des aides à la décision à détecter les problèmes reliés à la pharmacothérapie relevés en pharmacie clinique

2.4.1 Introduction

La pharmacie clinique permet d'améliorer la qualité des prescriptions grâce à des interventions pharmaceutiques sur les problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) détectés²³⁻²⁵. Toutefois, à ce jour dans les hôpitaux, le pool de pharmaciens cliniciens (PC) est rarement suffisant pour couvrir la totalité des lits. Parallèlement, les ADI ont également montré un impact positif sur la qualité des prescriptions, mais avec une valeur prédictive assez faible^{4, 26}. L'association de ces deux activités pourrait donc permettre d'optimiser la justesse des prescriptions⁴. La dématérialisation sous forme d'ADI de PRP décelés couramment par les PC pourrait leur permettre d'améliorer l'efficacité de leur activité. Premièrement l'implémentation de ces ADI ciblées leur faciliterait la détection des PRP. Deuxièmement, ces ADI pourraient remplacer certaines interventions du PC, probablement les plus simples, ce qui lui permettrait de se concentrer sur les situations plus complexes. Du côté des prescripteurs, il y aurait un clair avantage à sélectionner le développement d'ADI en se focalisant sur des PRP jugés pertinents par les PC.

2.4.2 Objectifs

Le but de l'étude était de déterminer si les PRP identifiés en pharmacie clinique pourraient être dématérialisés sous forme d'ADI dans un SPI. Les objectifs de cette étude étaient 1) de définir la faisabilité de dématérialisation des PRP détectés par un PC, 2) de

déterminer la complexité de leur mise en œuvre, et 3) de comparer la complexité d'implémentation avec l'utilité perçue par les prescripteurs.

2.4.3 Méthode générale

Les données de prescriptions ont été recueillies par un PC au cours d'une étude prospective de 6 mois réalisée au sein de deux services de médecine interne ²⁷. Cette étude considérait 145 patients, soit 1'523 lignes de prescriptions.

Les PRP identifiés par le PC au cours de cette étude ont été confrontés à notre classification des ADI, préalablement décrite, de manière à déterminer quels sont ceux qui pourraient être dématérialisés sous forme d'ADI.

Parallèlement, un score de complexité de mise en œuvre a été élaboré. Ce score, qui est détaillé dans le tableau 7, présentait 3 parties cotées de 1 à 4 points: technicité; accessibilité et organisation.

Tableau 7: Score de complexité d'implémentation

TECHNICITE Complexité grandissante des ADI (dimension)		ACCESSIBILITE Nature des bases de données		ORGANISATION Effort pour documenter	
<i>Catégorie</i>	<i>Score</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Score</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Score</i>
Dimension I : Médicament prescrit	1	Données numériques	1	Gestionnaire de référentiel	1
Dimension II : Co-traitement	2	Données codifiées dans une classification <i>ex, ICD10^a, MEDRA^b</i>	2	Agents administratifs	2
Dimension III: Processus	3	Données structurées <i>ex, SNOMED^c</i>	3	Population infirmière	2
Dimension IV : Données Patient démographiques	1	Données non structurées	4	Population de médecins	3

Données numériques	2		Réseau de soins	4
Données numériques potentiellement disponibles <i>ex, poids</i>	3			
Données non numériques	4			

^a ICD-10, International Classification of Diseases 10th Revision.

^b MEDDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

^c SNOMED, Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms

Nous avons alors attribué un score de complexité d'implémentation pour chacune des ADI de notre classification. Selon notre grille de cotation, le score alloué pouvait fluctuer entre 3 et 12 points.

Dans un second temps, afin de faciliter les analyses, nous avons structuré la complexité de mise en œuvre de ces ADI en 3 niveaux de complexité croissante :

- complexité d'implémentation faible: [3- 6 [points;
- complexité d'implémentation modérée: [6-9 [points;
- complexité d'implémentation importante: [9-12] points.

Par la suite, les PRP détectés et les interventions réalisées par le pharmacien ainsi que les taux d'acceptation de ces interventions par les prescripteurs ont été :

- analysés par niveau de complexité d'implémentation ;
- comparés en présence ou non d'ADI correspondantes implémentées dans le système ;

2.4.4 Résultats

Au cours de son étude, le PC a détecté 383 PRP, qui ont généré 161 interventions pharmaceutiques dont 135 ont été acceptées par les prescripteurs et 26 consultations de pharmacologie clinique.

Sur les 383 PRP identifiés, 32 ont été exclus de cette analyse. Parmi les 351 PRP considérés, 20 (soit 5.7%) ont été répertoriés comme non dématérialisables sous forme d'ADI. Comme détaillé dans le tableau 8, 196/331 (59%) PRP auraient pu être détectés par des ADI de dimension IV de notre classification, relatives aux interactions médicament-patient et 89/331 (27%) par des ADI de dimension II : co-traitement.

Tableau 8: Répartition des PRP détectés, des interventions réalisées et des taux d'acceptation des prescripteurs par dimension des ADI

Dimension of CDSS	Dimension I: Médicament prescrit	Dimension II: Co-traitement	Dimension III: Processus	Dimension IV: Patient	Total
Nombre (%) de PRP détectés	25 (8%)	89 (27%)	21 (6%)	196 (59%)	331
Nombre (%) d'interventions pharmaceutiques réalisées	15 (9%)	34 (20%)	13 (8%)	105 (63%)	167 (100%)
Taux d'interventions	(60%)	(38%)	(62%)	(54%)	(50%)
Nombre (%) d'interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs	13 (9%)	33 (23%)	13 (9%)	87 (60%)	146
Taux d'acceptation	(87%)	(97%)	(100%)	(83%)	(87%)
Nombre (%) d'interventions refusées par les prescripteurs	2 (10%)	1 (5%)	0 0%	18 (86%)	21
Taux de refus	(14%)	(0%)	(0%)	(17%)	(13%)
Nombre (%) de PRP n'ayant pas fait l'objet d'intervention	10 (6%)	55 (36%)	8 (5%)	91 (56%)	164
Taux de non intervention	(40%)	(62%)	(38%)	(46%)	(50%)

Sur la base du score de complexité calculé pour les différentes catégories d'ADI (détaillé dans le tableau 9, les différents PRP analysés dans cette étude ont été classés selon leur degré de complexité de dématérialisation sous forme d'ADI.

Tableau 9 : Score et niveau de complexité d'implémentation des ADI

DIMENSION	AXE	CATEGORIES	SCORE	NIVEAU
I. MEDICAMENT PRESCRIT	DOSAGE	Dose minimale	3	Faible
		Dose maximale	3	Faible
		Dose Usuelle	3	Faible
		Palliers de doses usuels	3	Faible
	TEMPS	Moment d'administration	3 ; 5	Faible
		Fréquence d'administration	5	Faible
		Durée d'administration	3	Faible
	VOIE	Voies appropriées	5	Faible
		Biodisponibilité	3	Faible
		Voie autorisée	5	Faible
Changement de produit		5	Faible	
DILUTION	Préparation injectable	3	Faible	
II. CO-TRAITEMENT	INTERACTIONS	Deux médicaments	5	Faible
		Intravéneuse: voie d'administration	6	Faible
	DOUBLONS	Associations recommandées	6	Faible
		Molécule identique	4	Faible
		Classe pharmacologique	4	Faible
III. PROCESSUS	LOGISTIQUE	Disponibilité du médicament	5	Faible
		Recommandations de Prescription	7	Modéré
		Médicament moins coûteux	5	Faible
	RECONCILIATION	Admission	9	Important
		Sortie	6	Modéré
	PRIX	Ambulatoire	6	Modéré
		Remboursement ambulatoire	6	Modéré
	ADMINISTRATION	Médicament à la demande	6	Modéré
Défaut d'administration		6	Modéré	
Observance		9	Important	
IV. PATIENT	DEMOGRAPHIE	Age	6 ; 8 ; 9	Modéré/Important
		Genre	5	Faible
	MODE DE VIE	Ethnie	8	Modéré
		Tabagisme	10	Important
		Statut nutritionnel	9 ; 10	Important
		Consommation d'alcool	10	Important
	CONDITIONS	Allergie	8 ; 10	Modéré/Important
		Procréation	10	Important
		Intolérances	10	Important

PARAMETRES	Philosophie de vie	11	Important
	Vitaux	7 ; 8	Modéré
	Selles	7 ; 9	Modéré/Important
	Diagnostique	10	Important
	Laboratoire	7	Modéré
	Génotype	9	Important

Comme détaillé dans le tableau 10, 40% des PRP seraient dématérialisables par des ADI de faible niveau de complexité d'implémentation, 24 % par des ADI de niveau modéré et 35% par des ADI de niveau important. 40% des interventions pharmaceutiques auraient pu être détectées par des ADI présentant un score de complexité d'implémentation faible, 30% par des ADI avec un score de sévérité modérée et 31% par les ADI présentant le score le plus élevé. Les taux d'interventions sur les PRP détectés étaient par ordre croissant de complexité de dématérialisation de 50%, 62% et 44%.

Tableau 10 : Répartition des PRP détectés, des interventions réalisées et des taux d'acceptation des prescripteurs par dimension des ADI

Niveau de complexité d'implémentation	Faible	Modéré	Important	Total
Nombre (%) de PRP détectés	133 (40%)	81 (24%)	117 (35%)	331
Nombre (%) d'interventions pharmaceutiques réalisées	66 (40%)	50 (30%)	51 (31%)	167
Taux d'interventions	(50%)	(62%)	(44%)	(50%)
Nombre (%) d'interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs	56 (38%)	42 (29%)	48 (33%)	146
Taux d'acceptation	(85%)	(84%)	(94%)	(87%)
Nombre (%) d'interventions refusées par les prescripteurs	10 (48%)	8 (38%)	3 (14%)	21
Taux de refus	(15%)	(16%)	(6%)	(13%)
Nombre (%) de PRP n'ayant pas fait l'objet d'intervention	67 (41%)	31 (19%)	66 (40%)	164
Taux de non intervention	(50%)	(38%)	(56%)	(50%)

Concernant le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs, il était comparable pour les PRP dématérialisables par des ADI du niveau faible (85%) et modéré (84%) et plus important (94%) pour les plus difficilement dématérialisables.

Au moment de l'étude, 83 des 331 PRP analysés faisaient l'objet d'une alerte dans le SPI. Le taux d'intervention sur les PRP identifiés par le PC était de 40% en présence d'une alerte contre 52% en l'absence d'alerte. Parallèlement le taux d'acceptation par les prescripteurs était respectivement de 94% et 85% lorsque le PRP était ou non détecté par une ADI.

2.4.5 Discussion

D'après cette étude, les PRP identifiés par un pharmacien clinicien pourraient être en grande majorité (88%) détectés par des ADI de différents degrés de complexité d'implémentation. Le taux d'acceptation des médecins semblait légèrement supérieur pour les PRP dématérialisables par des ADI de haut niveau de complexité d'implémentation telles que les ADI relatives aux informations patient. Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans la littérature : pour être pertinentes, les alertes doivent être le plus spécifiques possible car le manque de spécificité conduit à leur ignorance par les prescripteurs^{14,28}. En effet il a été démontré que les ADI plus complexes, telles que celles ciblant les interactions médicament-patient comme les alertes de laboratoire, présentent une VPP supérieure aux autres¹⁷.

Cette étude présentait toutefois quelques limites. En premier lieu, les données analysées provenaient uniquement de patients hospitalisés en médecine interne. De ce fait, différents types de PRP n'ont pu être considérés dans cette étude. C'est notamment le cas des PRP

spécifiques à d'autres populations de patients, par exemple les enfants ou les femmes enceintes.

Par ailleurs, de nos jours, la principale limite au développement d'ADI est le manque d'accès à des bases de données structurées. En effet, l'existence de bases de données avancées, par exemple pouvant lier les diagnostics aux médicaments, permettrait de développer des ADI complexes comme les indications non traitées ou les traitements sans indications. Ces derniers représentent pas moins de 21% des PRP classifiés comme dématérialisables dans notre analyse. Le défaut d'accès à ces bases de données structurées limite le développement des algorithmes nécessaires. De plus, les données de fréquence, sévérité, évidence, réversibilité et détectabilité des effets sont rarement disponibles. Par conséquent il est difficile de créer des alertes prenant en considération le degré de sévérité potentiel d'un PRP. Le manque, voir l'absence, d'évidence pour la prise de décision rend la contextualisation des ADI et donc leur pertinence difficile²⁹⁻³⁰. La pesée d'intérêt restant incomplète, elle ne peut être automatisée et doit donc incomber au destinataire de l'alerte. Bien que théoriquement possible, les interventions d'un PC ne pourront jamais être totalement remplacées par des ADI, notamment les plus cliniquement pertinentes, qui sont également les plus complexes à implémenter.

2.4.6 Conclusion

La totalité des interventions pharmaceutiques réalisées par un PC ne pourrait pas être dématérialisée sous forme d'ADI. Toutefois la grande majorité d'entre elles pourrait théoriquement l'être, mais avec divers degrés de complexité de mise en œuvre. Les interventions les plus cliniquement pertinentes pour les médecins dans cette étude étaient

cependant celles qui présentaient le plus haut niveau de complexité d'implémentation. Même si la dématérialisation est possible, la réelle pertinence des alertes n'est pas garantie. En effet, étant donné que les informations relatives à la prise de décision ne sont pas suffisantes pour générer des alertes considérant la pesée d'intérêt, celle-ci doit rester déléguée au destinataire de l'alerte tel que le PC. En somme cette étude suggère que les ADI ne pourraient pas totalement remplacer les interventions d'un PC, notamment les plus complexes. Toutefois elles pourraient être un outil précieux de détection des PRP par le PC, qui pourrait cibler rapidement des patients pouvant nécessiter une intervention, puis juger de la pertinence du signal dans le contexte spécifique du patient et décider ou non de proposer au médecin une modification du traitement.

2.5 Contextualisation institutionnelle des aides à la décision

Comme présenté précédemment, les données de la littérature révèlent que le taux d'acceptation des ADI par les prescripteurs peut être très variable en fonction du contexte environnemental de leur implémentation. Cette thèse visant à améliorer la qualité et la sécurité des soins apportés aux patients hospitalisés aux HUG, il apparaissait donc essentiel d'étudier les pratiques et d'évaluer les besoins institutionnels locaux, afin de garantir au mieux la pertinence des alertes qui pourraient ultérieurement être implémentées dans le DPI de l'hôpital.

2.5.1 Besoins pharmacologiques

2.5.1.1 Choix du service de médecine interne générale

Le service de médecine interne générale (SMIG) a été choisi comme service pilote pour le profil de ses patients qui sont principalement soignés par traitement médicamenteux, mais aussi pour l'intérêt que portent ses médecins et soignants à notre problématique.

2.5.1.2 Analyse rétrospective des déclarations d'incidents survenus au SMIG

2.5.1.2.1 Introduction

Pour être efficaces, les ADI doivent avant tout être pertinentes, c'est-à-dire cliniquement utiles aux prescripteurs, en adéquation avec leur environnement. Entre deux établissements ou services médicaux, le profil des patients, les taux d'EIM avérés ou la

probabilité de leur survenue peuvent différer. Dans ce contexte, il semble opportun de procéder à l'analyse des incidents liés à un mésusage médicamenteux afin de définir quelles sont les besoins des prescripteurs de manière à identifier quelles devraient être axes de développement prioritaires de ces aides à la prescription.

2.5.1.2.2 Objectif

Cette étude visait à analyser rétrospectivement les incidents relatifs à des erreurs d'administration et/ou de prescription médicamenteuses survenus et volontairement déclarés au SMIG entre 2000 et 2010.

2.5.1.2.3 Méthode générale

Les déclarations d'incidents survenus entre novembre 2000 et fin octobre 2010 se rapportant à l'un des mots clés recherchés : « prescription », « administration », « débit » et « DPI/PresCO », ont été extraites de la base de données Gestion Des Incidents du SMIG. Parmi les incidents identifiés, des doublons et les rapports qui n'étaient pas exploitables en raison du manque de donnée ou de données incorrectes ont été exclus. Les incidents ainsi sélectionnés ont été analysés selon 4 critères: la catégorie, le type, le caractère et la classe médicamenteuse incriminée.

2.5.1.2.4 Résultats

Sur les 147 incidents recensés (sur un total de 852 déclarations au cours de la période d'étude), 64 ont été exclus. Les informations fournies dans les 83 incidents restants a permis de renseigner leur catégorie, type et caractère dans respectivement 100%, 95% et 93% des

cas. 87% des rapports analysés spécifiaient quel était le médicament impliqué dans l'incident.

Une grande majorité des incidents déclarés, soit plus de 80%, étaient liés à une erreur d'administration. 12% étaient dus à une erreur de prescription et 5% à une erreur engendrée par l'utilisation de SPI/DPI.

Les origines de ces incidents détaillées dans la figure 4 étaient multiples.

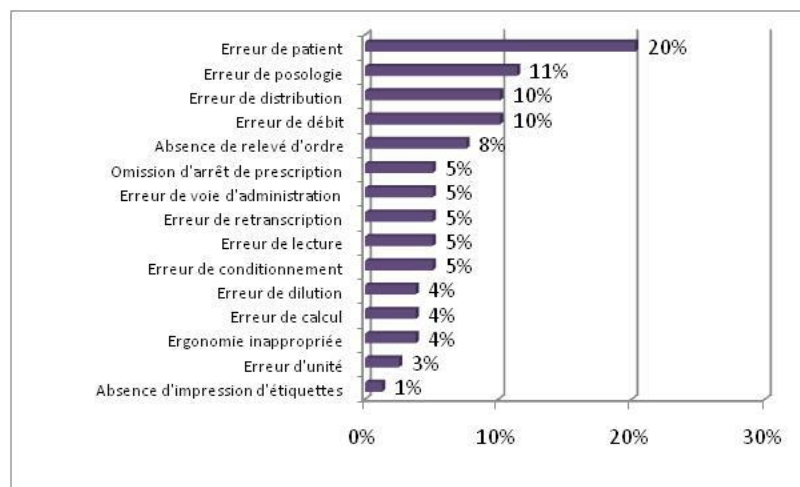


Figure 4 : Origine des incidents

L'erreur la plus fréquemment relatée (20%) était l'administration d'un médicament au mauvais patient. Venaient dans un second temps, les erreurs engendrées par l'activité infirmière. A titre d'exemple, 20% des erreurs d'administration des médicaments survenaient lors de la distribution ou du réglage du débit des perfusions. L'ensemble des erreurs liées au médicament incriminé représentaient plus de 30% des incidents déclarés, à la hauteur de 11% pour les erreurs de posologie, 5% pour les erreurs de voie d'administration et de conditionnement secondaire, 4% pour les erreurs de calcul et de dilution et enfin 3% pour les erreurs d'unités. Par ailleurs, les incidents imputables à

l'utilisation du SPI (PresCo) étaient exclusivement dus à des omissions des relevés des ordres médicaux (OM) pour les erreurs d'administration et à une ergonomie non optimale du logiciel pour les erreurs de prescription. Concernant les erreurs de prescription, outre les erreurs liées au SPI, on retrouvait par ordre décroissant, les erreurs de posologie (33%), les oublis d'arrêt de prescription (25%) et les erreurs de patient (17%).

Comme détaillé dans la figure 5, environ 36% des incidents étudiés étaient liés à des erreurs de molécules. En effet dans 25% des cas renseignés, un médicament qui n'était pas indiqué a été administré au patient, et dans près de 9% des cas un médicament a été administré à la place d'un autre. Les erreurs de posologie représentaient quant à elles, la part (50%) la plus importante des incidents analysés. 74% de ces erreurs correspondaient à des surdosages avec comme principales causes: une erreur de débit (23%) ou de posologie (26%), dont seulement 38% étaient dues à des prescriptions non appropriées.

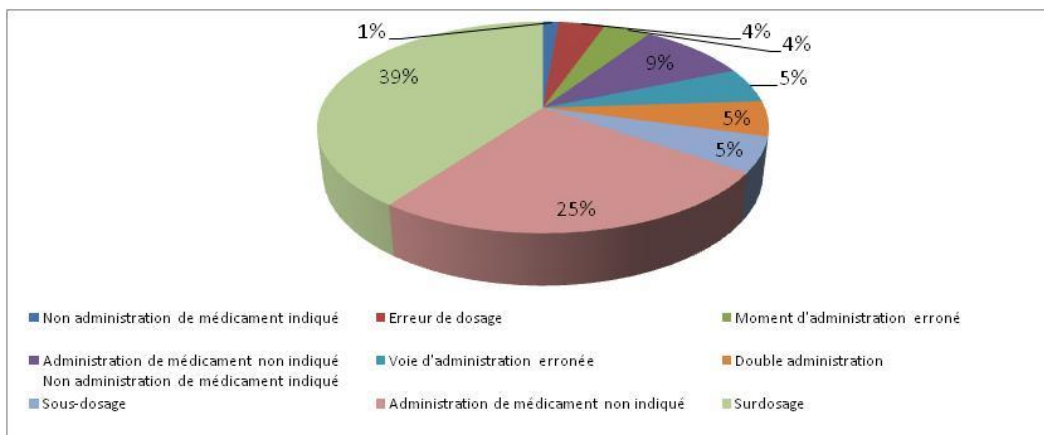


Figure 5 : Caractère des incidents

Parmi les médicaments ayant fait l'objet d'une déclaration d'incidents, on retrouvait principalement des molécules dont un mésusage aurait pu conduire à des effets cliniques délétères importants. En effet, les quatre molécules les plus citées, représentant à elles

seules 28% des produits identifiés, étaient : l'héparine, l'insuline, la morphine et la méthadone. Les classes de médicaments les plus fréquemment impliquées étaient les stupéfiants (17%), les anticoagulants (14%), les oncologiques (13%), les psychotropes (11%) et les médicaments anti-infectieux (10%).

2.5.1.2.5 Discussion

Cette étude, a mis en évidence que la survenue des incidents déclarés était majoritairement engendrée par un dysfonctionnement lors de l'administration plutôt que lors de la prescription des produits. D'autre part, cette étude a permis de révéler que les « erreurs de patient », qui conduisent à l'administration de médicaments non prescrits, représentaient une part importante des incidents. Cette analyse a également révélé que les incidents analysés conduisaient fréquemment à des surdosages médicamenteux, consécutifs dans près d'un quart des cas, à des erreurs de retranscription ou de lecture. Le recours à l'utilisation du SPI/DPI par le corps infirmier a depuis, probablement permis de réduire la prévalence de ces erreurs. Parallèlement, si les doses, les fréquences d'administration et les unités de masse avaient été pré-renseignées au moment des faits dans les menus déroulant de l'onglet de prescription, une partie des erreurs de posologie analysées auraient pu être évitées. Pour étayer cette hypothèse, il serait intéressant de procéder à nouveau à l'analyse des déclarations d'incidents liés à ces erreurs depuis l'implémentation dans le SPI/DPI des ordres pré-structurés évoqués.

Toutefois les résultats de cette analyse doivent être relativisés. Le processus des déclarations d'incidents étant fondé sur une démarche volontaire, il est fort possible que la quantité des incidents déclarés était inférieure à la quantité des incidents réellement survenus au SMIG.

De plus, il est hautement probable que les incidents les plus sévères soient proportionnellement plus fréquemment déclarés que ceux qui le sont moins, ce qui constituerait un biais de sélection rendant ainsi les incidents déclarés non représentatifs des incidents réellement survenus. D'autre part cette analyse a révélé que les erreurs médicamenteuses survenues au SMIG entre 2000 et 2010 étaient très majoritairement consécutives à des défaillances infirmières. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'au SMIG le corps infirmier est plus enclin à réaliser des déclarations d'incidents que les médecins.

2.5.1.2.6 Conclusion

Bien que les incidents analysés ne soient pas représentatifs des incidents réellement survenus dans le service, cette étude nous a permis de mettre en évidence quelles seraient les erreurs médicamenteuses susceptibles de survenir dans le SMIG et d'identifier des axes de développement de futures ADI, qui pourraient donc préférentiellement cibler les anticoagulants, des psychotropes ou des anti-infectieux.

2.5.1.3 Analyse rétrospectives des prescriptions au SMIG

2.5.1.3.1 Introduction

Les données de la littérature révèlent que le taux d'acceptation des ADI par les prescripteurs peut varier en fonction du contexte environnemental de leur implémentation. Dans l'optique d'optimiser la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments administrés aux patients hospitalisés aux HUG, il apparaît essentiel d'étudier les pratiques et d'évaluer les besoins institutionnels locaux, afin de garantir au mieux la pertinence des alertes qui pourraient être ultérieurement implémentées dans le SPI / DPI de l'hôpital.

2.5.1.3.2 Objectif

Le but de cette étude était d'analyser rétrospectivement les OM prescrits au SMIG au cours de l'année 2010 dans l'optique d'identifier les axes d'action prioritaires et les cibles médicamenteuses préférentielles de développement de nouvelles ADI. Ces objectifs étaient de réaliser une analyse 1) quantitative des OM, visant à identifier les médicaments ou classes médicamenteuses les plus fréquemment utilisés et ii) qualitative des OM, visant à affiner l'orientation du choix des cibles d'intérêt, révélées par l'analyse quantitative.

2.5.1.3.3 Méthode générale

L'ensemble des données de prescriptions effectuées entre le 01.01.2010 et le 31.12.2010 dans le SMIG ont *a posteriori* été extraites de la base de données du DPI, sous une forme anonymisée. L'analyse des données de prescription a été réalisée grâce à l'utilisation des logiciels Access® et Excel®. Elle s'articulait en deux parties distinctes : une étude quantitative et une étude qualitative. L'analyse quantitative des OM a été conduite selon trois approches: la dénomination commune internationale, la classification ATC et la voie d'administration. De nombreux patients pourraient être impactés si les modalités de prescription des molécules, les plus fréquemment prescrites et donc communément administrées aux patients, identifiées dans l'analyse quantitative, n'étaient pas optimales. De ce fait, une analyse qualitative des prescriptions a été conduite dans le but d'affiner l'orientation du choix des cibles d'intérêt, révélées par l'analyse quantitative, des futures ADI. Le choix des axes analysés dans cette partie de l'étude a été réalisé en fonction des résultats de l'étude quantitative, des ADI développées aux HUG et sur l'expérience clinique.

2.5.1.3.4 Résultats

Au cours de l'année 2010, 6'122 hospitalisations ont eu lieu au SMIG. Elles concernaient 4'605 patients distincts, dont 47 % de femmes et 53 % d'hommes. L'âge moyen des patients hospitalisés était de 65 ans avec près de 60 % des patients qui avaient plus de 65 ans. L'extraction des données de prescription a permis d'isoler 174'430 OM. Parmi eux, 19'762 ont du être exclus de cette analyse, soit 290 qui ne présentaient pas de numéro de traitement (épisode de soin), 876 pour lesquels aucune molécule n'était prescrite et 18'836 qui correspondaient à des prescriptions qualifiées de « réserve » et non « d'office ». Dans cette analyse, un total de 154'428 OM a été étudié.

2.5.1.3.4.1 Analyse quantitative

Les résultats de l'analyse quantitative ont révélé, comme mis en évidence dans la figure 6, que les médicaments des sphères des systèmes : “digestif et métabolisme” (principalement les anti-acides), “sang et organes hématopoiétiques” (antithrombotiques dont acénocoumarol en tête), cardio-vasculaire et “nerveux étaient les plus fréquemment prescrits.

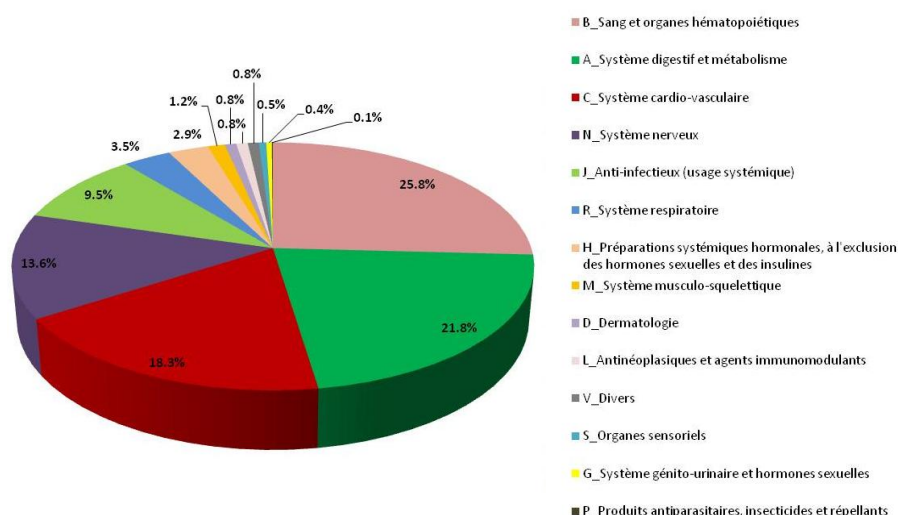


Figure 6 : Répartition des traitements prescrits par niveau 1 de la classification anatomique, chimique et thérapeutique

L'acénocoumarol et le paracétamol apparaissent comme les deux molécules les plus prescrites au SMIG. Le furosémide était le diurétique le plus communément retrouvé dans les OM, le métoprolol correspondait au β -bloquant de premier choix des prescripteurs et l'oxazépam était l'hypnotique le plus régulièrement prescrit comme détaillé dans le tableau 11.

Tableau 11 : Molécules les plus fréquemment prescrites par niveau 1 de la classification anatomique, chimique et thérapeutique (ATC)

ATC1	Molécules
A_Système digestif et métabolisme	Insulines (27%), ésoméprazole (11%), potassium citrate bicarbonate (9%),
B_Sang et organes hématopoiétiques	Acénocoumarol (22%), chlorure de sodium (22%), fondaparinux (8%), héparine (8%)
C_Système cardio-vasculaire	Furosémide (20%), torasémide (19%), métoprolol (12%), énalapril (6%),
D_Dermatologie	Nystatine (17%), éconazole (14%), kétoconazole (8%)
G_Système génito-urinaire et hormones sexuelles	Tamsulosine (40%), toltérodine (14%)
H_Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	Prednisone (61%), dexaméthasone (11%), lévothyroxine (10%)
J_Anti-infectieux (usage systémique)	Co-amoxicilline (22%), ceftriaxone (11%), imipenem-cilastatine (8%), clarythromycine (7%), ciprofloxacine (6%)
L_Antinéoplasiques et agents immunomodulants	Tacrolimus (26%), mycophénolate mofétil (10%), ciclosporine (9%), filgrastim (14%)
M_Système musculo-squelettique	Ibuprofène (41%), allopurinol (12%), colchicine (10%)
N_Système nerveux	Paracétamol (19%), oxazépam (10%), morphine (9%), tramadol

P_Produits antiparasitaires, insecticides et répellants	(7%), buprénorphine (6%)
R_Système respiratoire	Atovaquone (35%), hydroxychloroquine (28%)
S_Organes sensoriels	Salbutamol/ipratropium (43%), fluticasone + salmétérol (10%)
V_Divers	Acétazolamide (22%), Larmes artificielles (19%)
	Polystyrène sulfoné sodique (63%)

La voie d'administration la plus courante était la voie orale ; les thérapies les plus fréquemment administrées par voie parentérale étaient les antibiotiques et les médicaments de la classe « sang et organes hématopoïétiques », qui représentaient environ 70% des médicaments administrés par voie intraveineuse.

2.5.1.3.4.2 Analyse qualitative

L'analyse visant à étudier les substitutions de la voie d'administration a mis en évidence que les proportions d'OM concernant l'amoxicilline (58%) et le paracétamol (84%) prescrits pour la voie orale étaient plus importantes que pour la voie intraveineuse. A l'inverse pour la co-amoxicilline, on retrouvait plus de prescriptions pour la voie injectable (55%).

Par ailleurs, l'analyse des interactions médicamenteuses a révélé que 32% des patients traités par macrolides recevaient également en parallèle une statine alors que cette association augmente le risque de survenue de troubles musculaires. De même, chez près de 20% des patients de plus de 60 ans traités par une fluoroquinolone, le traitement était associé à un corticoïde bien que cette association soit délétère du fait d'une majoration du risque de rupture tendineuse. Concernant les associations conseillées, il a été mis en évidence que 46% des 988 OM d'opiacés étudiés n'étaient pas associés à une prescription de laxatif et que 97% des 5 OM de biphosphonate analysés n'étaient pas associés à une prescription de calcium.

Concernant l'analyse des thérapies liées à un International Normalized Ratio (INR) hors norme, il a été mis en évidence que chez les cinq patients qui présentaient un INR > 6, il avait été prescrit un antidote, de la vitamine K par voie injectable, à deux d'entre eux alors qu'il est recommandé d'utiliser la voie orale. De plus, contrairement aux recommandations en vigueur dans le service, il avait été prescrit à un de ces patients de la vitamine K à la fois par voie injectable et par voie orale. En outre, cette analyse a révélé qu'un antidote a été prescrit à un patient qui présentait un INR < 6 (INR = 4.11), alors qu'il n'est pas recommandé d'administrer un antidote pour les patients présentant un INR compris entre 4 et 6. Enfin, il a été prescrit de la vitamine K per os à un des 7 patients isolés avec un INR compris entre 3 et 4.

Par ailleurs, en cas d'hyperkaliémie (> 4.5 mmol/L), il est recommandé de limiter les apports potassiques et de supprimer les médicaments hyperkaliémants, à savoir les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II ou sartans. Sur les 320 patients présentant une kaliémie ≥ 6 mmol/L, 89 avaient une prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 84 de potassium, 39 de diurétiques épargneurs de potassium et 46 de sartans. Sur les 63 patients présentant une hyperkaliémie sévère (≥ 7 mmol/L), 39 avaient des prescriptions de médicaments hyperkaliémants. En somme, en cas d'hyperkaliémie, les recommandations quant à la réduction des apports potassiques n'étaient pas toujours suivies de manière optimale.

Comme mis en évidence dans le tableau 12, les posologies prescrites de médicaments connus pour être toxiques en cas d'insuffisance rénale aux patients présentant une insuffisance rénale très sévère, soit une clairance de la créatinine ³¹ inférieure ou égale à 30 mL/min, tels que les antibiothérapies, étaient toujours parfaitement adaptées à la fonction rénale des patients. A l'opposé, les posologies des médicaments qui ne font pas l'objet d'une

attention particulière de la part des prescripteurs, comme les statines par exemple, n'étaient pratiquement jamais adaptées en cas d'insuffisance rénale.

Tableau 12 : Médicaments présentant au moins 50% d'OM inadaptée à la fonction rénale du patient

Molécules	Nombre de patients	(%)
Simvastatine	13	(100%)
Pravastatine	12	(100%)
Périndopril	10	(100%)
Prégabaline	9	(100%)
Cétitizine	6	(100%)
Rosuvastatine	5	(100%)
Colchicine	4	(100%)
Metformine	3	(100%)
Hydrochlorothiazide	2	(100%)
Midodrine	2	(100%)
Acide tranexamique	1	(100%)
Ibuprofène	1	(100%)
Fosfomycine	1	(100%)
Lévofloxacine	1	(100%)
Enalapril	26	(88%)
Pipéracilline-	4	(75%)
Allopurinol	12	(50%)
Céfépime	2	(50%)

Chez les personnes âgées, il est préférable de prescrire des benzodiazépines à demi-vie courte plutôt qu'à demi-vie longue, afin de limiter le risque d'accumulation des métabolites actifs. Par ailleurs il est conseillé d'éviter les prescriptions d'antidépresseur tricyclique présentant un groupement amine tertiaire en raison de leurs effets anticholinergiques et de privilégier les amines secondaires. Sur les 1011 patients âgés de plus de 65 ans traités par benzodiazépines au SMIG en 2010, seul 1% étaient traités par des benzodiazépines à longue demi-vie. Parmi les 29 patients traités par antidépresseur tricyclique, 18, soit 62%, étaient, contrairement aux recommandations, traités par un antidépresseur tricyclique à groupement amine tertiaire.

2.5.1.3.5 Discussion

Les résultats de cette analyse ont mis en évidence que l'acénocoumarol, le paracétamol, le furosémide, le métoprolol et l'oxazépam sont les molécules les plus fréquemment retrouvées dans les prescriptions. Ils ont également révélé que la co-amoxicilline, antibiothérapie la plus fréquemment prescrite, est administrée en même proportion en voie parentérale et orale, ce qui laisse à penser que pour ce produit, le relais intraveineux/*per os* n'était peut être pas toujours réalisé quand il était possible.

La partie qualitative de cette analyse a, quant à elle, mis en évidence que les prescriptions du SMIG sont majoritairement conformes aux recommandations en vigueur. Toutefois, elle révèle également qu'en cas d'intoxication aux AVK, le choix des doses et des voies d'administration prescrites pour la vitamine K n'était pas toujours optimal. De plus, elle souligne le fait que bien que l'adaptation de posologie des médicaments à la fonction rénale est généralement parfaitement effectuée, pour certaines classes pharmacologiques elle est peu réalisée. Ainsi l'implémentation dans le SPI d'alertes relatives à ces deux points apparaît comme pouvant être pertinente pour les prescripteurs du SMIG. D'autre part, cette étude a mis en évidence que l'énalapril pourrait également faire l'objet d'une alerte. Cette molécule semble en effet mal connue des médecins puisque sa posologie était peu fréquemment adaptée à la fonction rénale du patient, que la fréquence d'administration recommandée dans le Compendium® Suisse des médicaments n'était pas toujours respectée et qu'enfin la prescription de ce médicament était souvent maintenue en cas d'hyperkaliémie. En outre, l'analyse des associations conseillées a permis de révéler que les recommandations quant à la co-administration d'un traitement réduisant les effets indésirables d'un autre traitement n'étaient pas forcément honorées. La création d'une alerte de rappel sur les co-traitements

recommandés pourrait donc permettre d'améliorer le confort des patients hospitalisés aux HUG.

En outre, certains axes de la qualité des prescriptions n'ont pu être étudiés dans cette analyse. En effet les informations disponibles étaient insuffisantes pour permettre l'étude des points en lien avec le contexte clinique des patients, les recommandations institutionnelles et les modalités d'administration. De plus, la nature rétrospective de cette analyse n'a pas permis, pour des raisons de complexité technique, d'analyser certains domaines comme les moments de prise optimaux.

2.5.1.3.6 Conclusion

L'analyse rétrospective des prescriptions a mis en évidence quelques points critiques qui pourraient faire l'objet d'ADI pertinentes telles que des alertes rappelant les modalités d'adaptation des posologies à la fonction rénale pour certaines classes pharmacologiques ou les modalités de prise en charge des INR hors cibles pour les patients traités par AVK et les recommandations quant à la co-administration de traitement.

2.5.2 Identification des patients à risque

2.5.2.1 Introduction

Le développement des interventions pharmaceutiques a montré un impact non négligeable sur l'amélioration de la qualité des prescriptions et la diminution de survenue d'effets indésirables délétères^{24-25, 32}. Dans la mesure où il est estimé qu'environ 80% des erreurs de prescriptions faisant l'objet d'interventions pharmaceutiques seraient

informatiquement détectables³³, il semble pertinent d'avoir recours au soutien des ADI en pharmacie clinique.

Il a d'ailleurs été démontré que le recours aux ADI par les PC facilitait la réduction des ordres médicaux OM inappropriés³⁴⁻³⁵, améliorait la qualité des prescriptions³⁶⁻³⁷, augmentait le nombre d'interventions pharmaceutiques²¹ et d'EIM graves détectés³⁸. En facilitant l'identification des PRP³⁹⁻⁴⁰, l'utilisation en routine des ADI par les PC permet donc d'optimiser la sécurité des prescriptions médicamenteuses⁴¹. Malheureusement, à ce jour le pool de PC généralement déployés dans les établissements de santé, n'est pas suffisant pour couvrir l'ensemble des unités des soins dans les institutions. En leur facilitant l'accès à l'information et l'identification des PRP, les ADI peuvent leur apporter un soutien de qualité, leur procurer un gain de temps dans leur pratique et surtout d'efficience, en ciblant les patients qui bénéficieront le plus de leurs interventions. Boussadi *et al.* ont d'ailleurs conclu que les ADI peuvent suppléer au manque d'effectif des PC et contribuer à sécuriser les OM⁴¹.

Cependant, pour être efficaces, les ADI doivent être pertinentes, c'est-à-dire cliniquement utiles aux prescripteurs. La faible VPP généralement rencontrée des alertes, s'explique par leur incapacité à prendre en considération le contexte du patient. Cette insuffisance compromet l'efficacité des ADI car elle génère un grand nombre d'alertes non pertinentes et favorise leur ignorance par les médecins²⁸. Par conséquent, il apparaît qu'intégrer des données liées au patient dans le développement des ADI permet d'augmenter leur spécificité⁴². Parallèlement, entre deux établissements, le profil des patients, les taux d'EIM avérés ou la probabilité de leur survenue peuvent différer⁴³. Du fait de cette nécessité de contextualisation, les SPI/DPI développés, voire adaptés, localement, apparaissent comme une solution adéquate.⁴⁴

Ainsi pour optimiser au mieux la qualité des soins apportés à nos patients, il semblait opportun de proposer aux PC des ADI adaptées à nos besoins locaux, qui leur signalerait les patients les plus à risque de présenter des PRP.

2.5.2.2 Objectifs

Cette étude visait à identifier le profil des patients, hospitalisés dans le SMIG, devant être informatiquement signalés comme étant à risque de présenter des PRP. Les objectifs de ce travail étaient i) d'analyser les PRP rencontrés chez des patients hospitalisés dans le SMIG ii) d'élaborer et de valider un modèle identifiant les profils de patients sur lesquels les ADI et les PC devraient se concentrer en priorité. Il s'agissait d'une étude pilote conduite sur un petit collectif de patients et visant à apporter une première approche de cette problématique.

2.5.2.3 Méthode générale

2.5.2.3.1 Récolte et analyse descriptive des données

Les données ont été recueillies par un pharmacien au cours d'une étude rétrospective de 2 mois. Cette étude a été réalisée au sein de 5 unités de soins du SMIG et portait sur l'analyse des OM dans les 48 premières heures du séjour des patients hospitalisés, période au cours de laquelle la proportion de PRP est la plus importante⁴⁵. Les données cliniques, démographiques et médicamenteuses ont été extraites du DPI. Elles concernaient 150 patients (60% de sexe masculin, moyenne d'âge 68 ans (intervalle 18–95, SD 16.8)), soit 2'501 lignes de prescriptions avec une moyenne de 10.83 OM par patient

(intervalle 1–24, SD 4.6). Les données de prescription récoltées ont été analysées par un PC et les DRP identifiés ont été renseignés selon une méthode standardisée ⁴⁶.

Parallèlement, les PRP identifiés par le PC ont été classifiés selon leur gravité. A cette fin une classification de la sévérité des PRP pouvant être rencontrés, inspirée de la littérature ⁴⁷, a été développée et validée par un groupe d'experts, constitué d'un pharmacologue clinique, de deux médecins adjoints du SMIG et d'un PC. Sur la base de cette classification (tableau 13), le groupe d'experts a procédé à la validation des PRP proposés par le PC et à leur répartition dans une des 3 catégories de niveau de risque.

Tableau 13: Classification de la sévérité des PRP

Degré	Sévérité	Objectifs de l'intervention	Description
1	Risque majeur pour le patient : ✓ Risque immédiat pour le patient ; ✓ Risque de détérioration clinique ; ✓ Risque majeur d'inconfort.	Viser à prévenir un dommage pour le patient	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risque d'effet indésirable majeur pour le patient Ex : chute, somnolence, hypotension ➤ Médicament manquant pour la prise en charge d'une problématique aiguë Ex : Supplémentation en potassium en cas d'hypokaliémie ➤ Interactions médicamenteuses nouvellement présentes avec conséquence pour le patient Ex : hypotension, chute, modification des concentrations plasmatiques de médicament à marge thérapeutique étroite, réduction ou augmentation de l'effet thérapeutique ➤ Dose de médicament nouvellement introduit non-adaptée à l'état physiologique du patient Ex : insuffisance rénale, insuffisance hépatique
2	Risque modéré pour le patient : ✓ Risque sur le long terme ; ✓ Risque modéré d'inconfort.	Viser à optimiser la thérapie afin d'en potentialiser l' efficacité ou d'en éviter des dommages mineurs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non-conformité aux recommandations de prise en charge Ex : substitution par un médicament de première intention, balance bénéfice/risque défavorable ➤ Optimisation des doses pour les traitements chroniques Ex : diabète de type 2, insuffisance cardiaque ➤ Voie d'administration inadaptée à la situation Ex : Substitution per os des antibiotiques injectables ➤ Médicament manquant pour une prise en charge chronique optimale Ex : statine après un infarctus du myocarde ➤ Médicament sans réelle indication et/ou présentant une balance bénéfice/risque défavorable Ex : Inhibiteur de la pompe à protons sans indication claire ➤ Identification d'escalade thérapeutique Ex : effets indésirables successifs entraînant des changements de traitement répétés ➤ Interaction médicamenteuse avec faible conséquence pour le patient Ex : induisant une augmentation de l'intervalle QT
3	Risque mineur pour le patient :	Information ou modification	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Suggestion d'arrêt du tabac pour un problème relié à la consommation tabagique du patient

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Optimisation de la thérapie 	<p>mineure du traitement dans le but d'optimiser la thérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Suggestion de suivi/monitoring spécifique Ex : suivi de valeurs de laboratoire, contrôle d'apparition d'effet secondaire ➤ Rappel de la manipulation des produits / prévention d'effet indésirable mineur Ex : Corticoïdes en aérosol et mycose buccale ➤ Médicament sans réelle indication mais à faible risque pour le patient ➤ Forme galénique non optimale Ex : problème de déglutition, sonde naso-gastrique ➤ Equivalence de dose inadéquate lors de la substitution par un médicament de la liste de l'établissement
---	---	--

De manière à cibler les patients pour lesquels une analyse pharmaceutique de leurs OM serait la plus pertinente sur le plan de la sécurité, cette analyse s'est concentrée sur les PRP de niveau 1, présentant un risque majeur pour les patients.

Les paramètres démographiques, médicamenteux (suivant leur classification ATC) et cliniques disponibles des patients ont été relevés.

2.5.2.3.2 Développement du modèle de priorisation des patients

Un modèle visant à identifier les patients présentant les prescriptions les plus à risque d'induire des interventions pharmaceutiques a été élaboré sur la base des données disponibles. Sa conception théorique s'articulait en 3 parties: 1) Identification des paramètres patients liés à un risque accru d'interventions pharmaceutiques, 2) Etablissement d'un modèle de priorisation des patients à risque de présenter des PRP, 3) Entérinement du modèle développé par vérification de sa réciproque.

2.5.2.3.2.1 Identification des paramètres de priorisation des patients

L'identification des paramètres liés à un risque accru de survenue de PRP a été menée par 1) détermination de la fréquence d'intervention pharmaceutique, pour les médicaments prescrits, 2) comparaison des moyennes calculées pour les patients naïfs, ou non, d'intervention pharmaceutiques, pour les variables numériques (âge et nombre de

médicaments prescrits) et 3) comparaison de la proportion de patients cibles, ou non, d'interventions pharmaceutiques et de la fréquence de survenue de ces interventions pour les variables qualitative (sexe et comorbidités). Concernant les variables numériques identifiées comme paramètre lié à un risque accru d'interventions pharmaceutiques, la détermination du seuil de risque a été défini sur la base des calculs de la Se et de la Sp de détection des patients à risque de présenter des PRP, pour les différentes valeurs retrouvées chez les patients. Considérant que les faux positifs sont à l'origine de la fatigue aux alertes et que la recherche de l'exhaustivité dans la détection des OM sous-optimaux n'est pas efficiente^{14, 48}, notre étude s'est attachée à choisir des seuils offrant une Sp de qualité (arbitrairement fixée à une valeur égale ou supérieure à 0.8) au détriment de la Se.

2.5.2.3.2 Etablissement d'un modèle de priorisation des patients à risque de présenter des PRP

La conception du modèle pilote visant à identifier les patients présentant les prescriptions les plus à risque d'induire des interventions pharmaceutiques comptabilisait 3 étapes. La première consistait à attribuer un facteur de criticité aux patients étudiés. Ce facteur a été obtenu par attribution d'1 point au patient pour chaque PRP de niveau 1 détecté. La seconde étape visait à déterminer le coefficient de risque des paramètres de priorisation précédemment identifiés. Son calcul s'articulait en 2 phases. Tout d'abord, le facteur de criticité calculé pour chaque patient a été redistribué aux paramètres lorsque ceux-ci étaient rencontrés chez le patient considéré. Ensuite, le coefficient de risque des paramètres étudiés a été obtenu par l'addition des points affectés à chaque patient et pondéré par le nombre de fois où le paramètre considéré a été retrouvé. La dernière étape visait à établir le facteur de priorisation des patients considérés. Son calcul comptabilisait 2 étapes. Premièrement, le coefficient de risque obtenu pour chaque paramètre étudié a été

affecté à chaque patient le présentant. Puis, le facteur de priorisation des patients a été calculé par réalisation de la somme des coefficients de risque de chaque paramètre qu'il présentait.

2.5.2.3.2.3 Entérinement du modèle développé

Dans le but de valider le modèle développé, les patients inclus dans l'étude devaient être répartis de manière randomisée en 2 cohortes de puissance équivalente : groupe témoin, utilisé pour la conception du modèle et groupe contrôle, employé pour l'entérinement du modèle par vérification de la corrélation entre le facteur de priorisation et le facteur de criticité des patients, c'est-à-dire : entre les patients identifiés par le modèle comme à risque d'interventions pharmaceutiques et les patients ayant véritablement fait l'objet d'intervention de pharmacie clinique.

Toutefois, à ce stade de l'analyse, pour des raisons de défaut de puissance, l'ensemble des patients recrutés jusqu'alors dans cette étude pilote ont été inclus dans le groupe témoin. En conséquence, l'entérinement du modèle n'a pas été réalisable dans cette étude pilote et devra être prévu dans les prochaines étapes de cette étude, au-delà de ce travail de thèse.

2.5.2.4 Résultats

2.5.2.4.1 Analyse descriptive des données

L'analyse du PC a conduit à l'identification de 523 PRP avec une moyenne de 3.8 PRP par patient (intervalle 1-12, SD 2.2). 137 (91.3%) patients inclus dans l'analyse présentaient au moins 1 PRP dans son ordonnance. 34% des PRP identifiés présentaient un degré de sévérité de niveau 1, 40% de niveau 2 et 26% de niveau 3. Les PRP les plus fréquemment

retrouvés au cours de cette étude étaient en lien avec les effets indésirables des traitements, les interactions médicamenteuses, des médicaments non indiqués / doublons et avec une absence de conformité aux référentiels / contre-indication thérapeutique.

La comparaison des caractéristiques cliniques, démographiques et médicamenteuses, des patients ayant présenté des interventions pharmaceutiques par rapport à ceux qui en ont été exempts, est détaillée dans le tableau 14.

Tableau 14: Caractéristiques cliniques, démographiques et traitements des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	Patients avec interventions pharmaceutiques, n=137	Patients sans interventions pharmaceutiques, n=13
Sexe		
Homme	81 (59%)	9 (69%)
Femme	56 (41%)	4 (31%)
Age		
Moyenne (SD)	67.61 (16.75)	70.85 (21.53)
Médiane	72	75
Nombre de médicaments prescrits		
Moyenne (SD)	11.21 (4.39)	6.85 (4.74)
Médiane	11	6
Classification ATC		
A : Système digestif et métabolique	127 (92,7%)	11 (84,6%)
B : Sang et organes hématopoïétiques	131 (95,6%)	12 (92,3%)
C : Système cardiovasculaire	100 (73,0%)	8 (61,5%)
D : Dermatologie	16 (11,7%)	0 (0,0%)
G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles	27 (19,7%)	1 (7,7%)
H :Hormones systémiques	41 (29,9%)	4 (30,8%)
J : Anti-infectieux systémiques	91 (66,4%)	9 (69,2%)
L : Antinéoplasiques et agents immunomodulants	10 (7,3%)	0 (0,0%)
M : Système musculo-squelettique	30 (21,9%)	2 (15,4%)
N : système nerveux	129 (94,2%)	8 (61,5%)
P : Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	10 (7,3%)	0 (0,0%)
R : Système respiratoire	52 (38,0%)	6 (46,2%)
S : Organes sensoriels	14 (10,2%)	1 (7,7%)
V : Divers	17 (12,4%)	2 (15,4%)
Comorbidités		
Hypertension	75 (54,7%)	7 (53,8%)
Cardio ischémie	26 (19,0%)	4 (30,8%)
Insuffisance cardiaque	8 (5,8%)	0 (0,0%)
Fibrillation auriculaire	26 (19,0%)	5 (38,5%)
Diabète de type 2	35 (25,5%)	2 (15,4%)
BPCO	24 (17,5%)	4 (30,8%)
AVC	14 (10,2%)	1 (7,7%)
Cancer (tous types confondus)	28 (20,4%)	2 (15,4%)
Greffes	4 (2,9%)	0 (0,0%)
Cirrhose	4 (2,9%)	0 (0,0%)
Insuffisance hépatique	9 (6,6%)	0 (0,0%)
30ml/min < Cl. créat < 50 ml/min	5 (3,6%)	0 (0,0%)
Clairance de la créatinine < 30 ml/min	12 (8,8%)	1 (7,7%)

VHC+	6 (4,4%)	0 (0,0%)
VHB+	2 (1,5%)	0 (0,0%)
VIH+	6 (4,4%)	0 (0,0%)
Alcoolisme	32 (23,4%)	3 (23,1%)
Tabagisme actif ou passé	75 (54,7%)	7 (53,8%)

ATC, Anatomique Thérapeutique Chimique ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; BPCO, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ; Cl. créat, Clairance de la créatinine selon Cockcroft ; SD, écart-type ; VHB+, Virus de l'hépatite B : virologie positive ; VHC+, Virus de l'hépatite C : virologie positive ; VIH+, Virus de l'immunodéficience humaine : virologie positive

2.5.2.4.2 Développement du modèle de priorisation des patients

2.5.2.4.2.1 Identification des paramètres de priorisation des patients

69 % des 150 patients inclus dans l'analyse ont fait l'objet d'interventions de pharmacie clinique de niveau 1. Ces 103 patients comptabilisaient 179 interventions: 56 (54%) d'entre eux présentaient 1 PRP, 30 (29%), 9 (9%), 5 (5%), 2 (0.2%) et 1 (0.1%) patients présentaient respectivement 2, 3, 4, 5 et 6 PRP.

2.5.2.4.2.1.1 Analyse des caractéristiques démographiques

L'analyse comparative de l'âge et du sexe des patients présentant des OM, sujets ou non à des interventions pharmaceutiques, ne semblait pas révéler de lien entre ces facteurs et le risque de survenue de PRP.

2.5.2.4.2.1.2 Analyse des médicaments prescrits

La moyenne du nombre de médicaments prescrits chez les patients ne présentant pas de PRP était de 9.89 (SD 5.31) contre 11.36 (SD 4.29) chez les patients ayant fait l'objet d'au moins une intervention pharmaceutique de niveau 1. L'analyse comparative de la moyenne du nombre d'OM prescrits et du nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées révélait que ces deux variables étaient corrélées (Figure 7). La polymédication apparaissait donc être un facteur de risque de PRP.

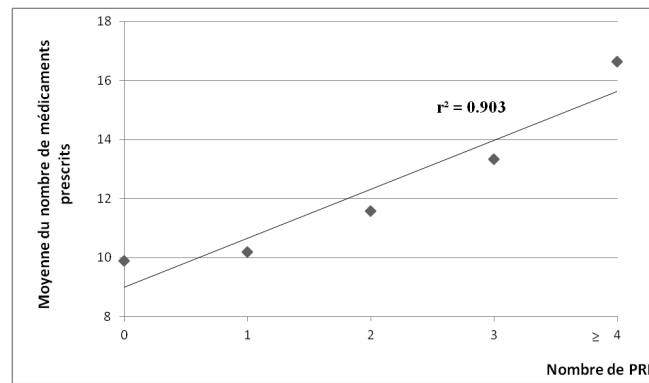


Figure 7: Moyenne de médicaments prescrits en fonction du nombre de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) de niveau 1 identifiés par un pharmacien clinicien

Sur la base d'une spécificité recherchée de 0.8, nous avons donc arbitrairement considéré qu'une prescription d'au moins 14 médicaments ($Se=0.26$, $Sp=0.81$) était un facteur de risque d'intervention pharmaceutique.

Parmi les 179 PRP identifiés, 56 ont été exclus de cette analyse car corrélés à des recommandations d'initiation de traitement ou ciblant des problèmes non médicamenteux. Certaines interventions incriminaient 2 à 5 médicaments. Ces médicaments ($n=81$) ont été pris en compte dans cette sous-analyse, qui comptabilisait ainsi 204 interventions et 94 patients faisant l'objet d'interventions de pharmacie clinique.

Les 204 interventions analysées ciblaient 91 molécules différentes. Aucun médicament des groupes ATC D, P, S et V n'ont fait l'objet d'intervention de pharmacie clinique de niveau 1 et n'ont donc été considérés comme facteurs à risque.

L'étude des médicaments faisant l'objet d'interventions pharmaceutiques a révélé que les fréquences d'intervention calculées les plus importantes concernaient les immunosuppresseurs (50%), les analgésiques (43.2%), les antiépileptiques (40.9%) et les thérapies cardiaques (34.8%) (Tableau 15).

Tableau 15: Analyse par sous-groupe thérapeutique (ATC de niveau 2) des ordres médicaux ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique de niveau 1

ATC de niveau 2	Patients avec prescription, n=150	Patients avec interventions, n=94	Fréquence d'intervention pharmaceutique
L04 : Immunosuppresseurs	6 (4,0%)	3 (3.2%)	50,0%
N02 : Analgésiques	118 (78,7%)	51 (2.1%)	43,2%
N03 : Antiépileptiques	22 (14,7%)	9 (8.5%)	40,9%
C01 : Thérapie cardiaques	23 (15,3%)	8 (8.5%)	34,8%
N07 : Autres médicaments du système nerveux	17 (11,3%)	5 (5.3%)	29,4%
N06 : Psychoanaleptiques	42 (28,0%)	12 (12.8%)	28,6%
G04 : Médicaments urologiques	25 (16,7%)	7 (7,4%)	28,0%
R06 : Antihistaminiques systémiques	8 (5,3%)	2 (2.1%)	25,0%
N05 : Psycholeptiques	72 (48,0%)	17 (19.1%)	23,6%
H03 : Thérapeutique de la thyroïde	9 (6,0%)	2 (2.1%)	22,2%
R05 : Préparations de la toux et du rhume	9 (6,0%)	2 (2.1%)	22,2%
J01 : Antibactériens systémiques	94 (62,7%)	19 (20.2%)	20,2%
C10 : Agents modifiants les lipides	47 (31,3%)	8 (8.5%)	17,0%
A04 : Antiémétiques et antinauséux	6 (4,0%)	1 (1.0%)	16,7%
J02 : Antimycotiques systémiques	7 (4,7%)	1 (1.0%)	14,3%
C08 : Inhibiteurs des canaux du calcium	31 (20,7%)	4 (4.2%)	12,9%
M03 : Myorelaxants	8 (5,3%)	1 (1.0%)	12,5%
B01 : Antithrombotiques	130 (86,7%)	16 (17,0%)	12,3%
A10 : Médicaments du diabète	35 (23,3%)	4 (4.2%)	11,4%
J05 : Antiviraux systémiques	10 (6,7%)	1 (1.0%)	10,0%
C03 : Diurétiques	69 (46,0%)	6 (6.4%)	8,7%
A02 : Médicaments des troubles liés à l'acidité	81 (54,0%)	7 (7,4%)	8,6%
H02 : Corticostéroïdes systémiques	35 (23,3%)	3 (3.2%)	8,6%
C09 : Agents intervenant sur le système rénine-angiotensine	58 (38,7%)	4 (4.2%)	6,9%
M01 : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	17 (11,3%)	1 (1.0%)	5,9%
A03 : Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	41 (27,3%)	2 (2.1%)	4,9%
A06 : Laxatifs	82 (54,7%)	3 (3.2%)	3,7%
R03 : Médicaments des maladies respiratoires obstructives	48 (32,0%)	2 (2.1%)	4,2%
C07 : Bêta-bloquants	54 (36,0%)	1 (1.0%)	1,9%
B05 : Antihémorragiques	110 (73,3%)	2 (2.1%)	1,8%

ATC, Anatomique Thérapeutique Chimique

2.5.2.4.2.1.3 Analyse des comorbidités

Cette analyse a révélé que certaines comorbidité ne semblaient *a priori* pas liées à un risque accru de survenue de PRP: l'AVC, le diabète de type 2 et la cardioischémie. En revanche, les fréquences d'interventions et la proportion de patients ayant fait l'objet d'interventions était plus importante pour les patients greffés, présentant une virologie positive aux VIH et VHC, insuffisant rénaux et hépatiques et les patients alcooliques (Tableau 16).

Tableau 16: Analyse des comorbidités retrouvées chez les patients ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique de niveau 1

Comorbidité	Patients avec interventions, n=103	Patients sans intervention, n=47	Fréquence d'intervention	Nombre d'interventions, n=179	Moyenne d'interventions par patient présentant des PRP
Grefe	4 (3,9%)	0 (0,0%)	100,0%	12	3,0
VHC+	5 (4,9%)	1 (4,3%)	83,3%	8	1,6
VIH+	5 (4,9%)	1 (2,1%)	83,3%	8	1,6
30ml/min < Cl. créat < 50 ml/min	4 (3,9%)	1 (2,1%)	80,0%	11	2,8
Insuffisance hépatique	7 (6,8%)	2 (4,3%)	77,8%	12	1,7
Fibrillation auriculaire	24 (23,3%)	7 (14,9%)	77,4%	43	1,8
Alcoolisme	27 (26,2%)	8 (17,0%)	77,1%	56	2,1
Clairance de la créatinine < 30 ml/min	10 (9,7%)	3 (6,4%)	76,9%	20	2,0
Insuffisance cardiaque	6 (5,8%)	2 (4,3%)	75,0%	17	2,8
Hypertension	59 (57,3%)	23 (48,9%)	72,0%	116	2,0
Cancer (tous types confondus)	21 (20,4%)	9 (19,1%)	70,0%	39	1,9
Tabagisme actif ou passé	56 (54,4%)	26 (55,3%)	68,3%	67	1,2
Cardio ischémie	20 (19,4%)	10 (21,3%)	66,7%	51	2,6
BPCO	18 (17,5%)	10 (21,3%)	64,3%	28	1,6
Diabète de type 2	23 (22,3%)	14 (29,8%)	62,2%	49	2,1
Cirrhose	2 (1,9%)	2 (4,3%)	50,0%	3	1,5
VHB+	1 (1,0%)	1 (2,1%)	50,0%	2	2,0
AVC	15 (14,6%)	10 (42,6%)	42,9%	10	0,7

AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; BPCO, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ; Cl. créat, Clairance de la créatinine selon Cockcroft ; SD, écart-type ; HBB+, Virus de l'hépatite B : virologie positive ; HBC+, Virus de l'hépatite C : virologie positive ; VIH+, Virus de l'immunodéficience humaine : virologie positive

2.5.2.4.2.2 Etablissement d'un modèle de priorisation des patients considérés à risque de présenter des PRP

Les potentiels facteurs liés à un risque accru d'intervention pharmaceutique identifiés, sur la base de leur fréquence de survenue chez les patients présentant des PRP (patients greffés, présentant une virologie positive aux VIH et VHC, insuffisant rénaux, hépatiques et cardiaques, alcooliques, atteints de fibrillation auriculaire, présentant au moins 14 OM et traités par immunosuppresseurs), ont été pris en considération dans le développement du modèle de priorisation des patients à risque d'interventions de pharmacie clinique.

La moyenne du facteur de priorisation des patients calculé semble augmenter proportionnellement au nombre de PRP détectés par le PC et donc au risque d'être sujet à des interventions de pharmacie clinique (Figure 8).

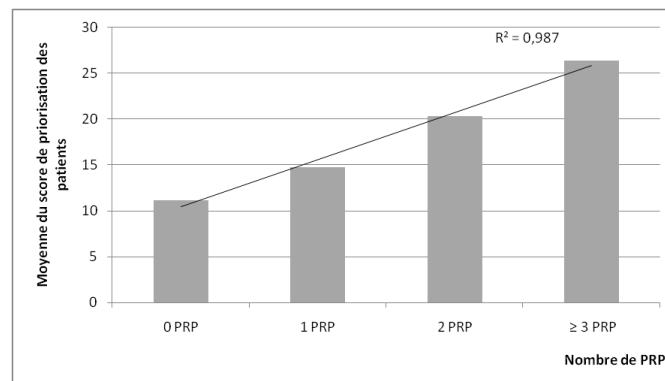


Figure 8: Moyenne du facteur de priorisation calculé des patients en fonction du nombre de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) de niveau 1 identifiés par un pharmacien clinicien

2.5.2.4.2.3 *Entérinement du modèle développé*

Comme précédemment énoncé, le modèle n'a pu être entériné dans cette étude pilote. Il sera important d'évaluer sa pertinence sur un échantillon de patients contrôle lors de l'étude finale.

2.5.2.5 *Discussion*

Cette étude visait à identifier, sur la base de l'analyse de leurs données démographiques, cliniques et médicamenteuses, le profil des patients du SMIG à risque de présenter des PRP. Ses résultats ont mis en évidence que certains paramètres-patient étaient *a priori* susceptibles d'influer sur le risque de développer des PRP comme notamment le nombre de médicaments prescrits, la greffe, des virologies positives aux VIH et VHC, l'insuffisance rénale modérée et l'insuffisance hépatique.

Etant donné que les profils des patients diffèrent d'un service ou d'une institution à l'autre, et que le nombre d'études similaires à la notre disponibles dans la littérature est relativement faible, il est difficile de comparer nos résultats à ceux déjà publiés. Toutefois, on peut noter que, contrairement à Zopf *et al.* et Urbina *et al.*, qui ont démontré un risque accru pour les femmes de présenter des PRP, nous n'avons pas trouvé de lien entre le sexe des patients et le risque de développer des PRP⁴⁹⁻⁵⁰. Notre analyse a par ailleurs identifié la polymédication comme facteur de risque de développer des PRP, résultat retrouvé largement dans la littérature⁵⁰⁻⁵⁵. D'autre part, les résultats de notre analyse ont mis en évidence qu'une insuffisance rénale ou hépatique serait un facteur de risque d'intervention pharmaceutique. Ce résultat a également été décrit dans la littérature^{51, 53, 56-58}. Concernant

l'analyse des médicaments liés à un risque accru de survenue de PRP, dans la mesure où nos résultats, probablement à cause d'un manque de puissance, n'étaient pas très pertinents, il est difficile de les comparer à ceux d'autres études. Néanmoins, les classes médicamenteuses incriminées dans les études comparables à la notre ne semblaient pas correspondre à ce que nous avons mis en évidence^{40, 54-55, 57}. Cette différence était probablement liée à la différence de la population de patients étudiés. Par ailleurs, il ressortait de la comparaison de notre analyse aux études similaires publiées dans la littérature, que de nombreux autres paramètres auraient été intéressants à étudier comme par exemple : les résultats biologiques^{49, 58}, la température corporelle⁴⁹ ou les données administratives liées au patient^{50, 52, 57}.

Stevenson *et al.* ont conclu que l'ensemble des études incluses dans leur revue systématique présentaient des règles de priorisation de performance modeste à inexistante⁵⁹. Outre les méthodologies qui ne sont pas considérées d'une grande robustesse par Stevenson *et al.*, la limite principale des études publiées jusqu'alors est que les règles de priorisation définies ne prennent pas en considération la sévérité potentielle des effets indésirables. La prise en considération dans notre étude de la sévérité clinique du risque encouru par les patients dans la sélection des PRP apparaît donc pertinente et apportait une réelle plus-value à notre modèle.

Cette étude pilote présentait toutefois des limites. Premièrement, le nombre de patients inclus était insuffisant pour permettre d'entériner, par vérification de sa réciproque, le modèle de priorisation établi, mais aussi pour définir de manière robuste ce modèle. Pour cette raison, nous avons renoncé à conduire des analyses statistiques à ce stade de cette investigation. Deuxièmement, il aurait été plus pertinent de réaliser cette étude de manière

prospective. Une telle approche aurait permis de renseigner sur le devenir des interventions du PC. Ainsi, cette analyse aurait pu être concentrée sur les PRP réellement pertinents pour le prescripteur. Le nombre de PRP analysés aurait probablement été inférieur et leur répartition par degré de sévérité aurait vraisemblablement été modifiée. Une étude prospective aurait donc permis de prendre en compte l'ensemble des PRP, identifiés par le PC et validés par les prescripteurs, quelque soit leur niveau de sévérité. Troisièmement, les comorbidités étudiées dans cette analyse étaient limitées à celles recherchées pour l'activité d'analyse pharmaceutique des OM. Le choix des comorbidités étudiées dans cette analyse pilote ayant été basé sur un jugement clinique, il pouvait manquer d'objectivité et d'exhaustivité. Pour l'étude finale, il serait plus pertinent d'extraire du DPI l'ensemble des diagnostics et résultats de laboratoire liés aux patients considérés, de manière à étudier tous les paramètres pouvant potentiellement influencer sur le risque de survenue de PRP. Enfin il aurait été plus pertinent, si le nombre de patients inclus dans l'étude avait été supérieur, de réaliser l'analyse médicamenteuse sur les niveaux ATC3, voire ATC4, plutôt que sur le niveau ATC2.

Bien que cette étude pilote nécessite des recherches supplémentaires, que ce soit en termes de nombre de patients inclus, de récolte de données patients ou d'analyse statistique, elle ouvre de nouvelles perspectives. Après établissement et validation d'un modèle dans une étude de plus grande ampleur, les règles de priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques dans le SMIG, pourraient être implémentées sous forme d'ADI dans le DPI. Préalablement à leur implémentation, il serait opportun de les stratifier en différentes catégories de priorité croissante, facilement identifiable dans le DPI. En effet, différencier les alertes en fonction de la criticité de l'effet clinique qu'elles ont pour objectif de prévenir, a montré un impact positif sur les taux d'acceptation par les prescripteurs⁶⁰⁻⁶¹. Enfin, étant

donné la nécessité de contextualisation des ADI, sur la base de la méthodologie développée dans l'étude finale, cette analyse pourrait être répétée pour d'autres services de l'établissement, de manière à identifier leurs profils de patients les plus à risque de développer des PRP.

2.5.2.6 Conclusion

Cette étude pilote a permis de mettre en évidence qu'il est envisageable d'identifier les profils de patients les plus à risque d'être la cible d'interventions pharmaceutiques. Elle a également permis de suggérer certains paramètres-patients *a priori* susceptibles d'influer positivement sur le risque de développer des PRP, comme par exemple la polymédication, la greffe, des virologies positives aux VIH et VHC, l'insuffisance rénale modérée et l'insuffisance hépatique. Toutefois, en raison d'un manque de puissance évident, de plus amples recherches sont nécessaires pour développer et valider un outil permettant de prioriser de manière hiérarchisée, les patients pour lesquels une analyse pharmaceutique de leurs OM serait la plus profitable.

2.6 Conclusions générales

Cette thèse de doctorat portant sur le thème des aides à la décision informatisée dans la génération des prescriptions médicamenteuses, s'est focalisée sur deux axes principaux : l'état des lieux des ADI implémentées (recensement dans les établissements de santé Suisses et exploration de leur VPP) et l'identification de cibles préférentielles à développer aux HUG grâce à l'analyse des interventions de pharmacie clinique (contextualisation pharmacologique et complexité de dématérialisation des interventions d'un PC, identification de profils de patients à risque).

L'élaboration de ce travail s'est déroulée en plusieurs étapes. En premier lieu et préalablement à toute autre démarche, il a été nécessaire de créer une classification structurée des ADI. La classification développée a été divisée en quatre domaines de complexité croissante de développement : le médicament prescrit, ses interactions avec les autres thérapeutiques, les processus institutionnels et les données propres au patient considéré.

Le recensement des aides à la décision informatisée implémentées a été conduit aux HUG via la réalisation d'entretiens semi structurés avec différents collaborateurs de l'institution. Une enquête sous forme de questionnaire a été réalisée auprès des établissements de santé suisses afin de déterminer quel était leur niveau de déploiement des ADI, mais aussi des SPI et DPI. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que l'informatisation des prescriptions médicamenteuses n'était pas encore développée dans tous les établissements, et qu'*a fortiori* le taux d'implémentation d'ADI est particulièrement bas et que les ADI généralement déployées ne sont pas très avancées.

Une revue systématique conduite visait à analyser les valeurs prédictives décrites dans la littérature des alertes médicamenteuses. Ses résultats ont permis de mettre en évidence que les valeurs prédictives des alertes sont rarement calculées et publiées et de révéler que les VPP des alertes sont généralement extrêmement basses, du fait d'un grand nombre de faux positifs. La faible pertinence des alertes implémentées s'explique par le fait que les recommandations prodiguées ne concordent pas avec les besoins des médecins par manque de contextualisation, d'adéquation avec leur environnement.

Le second volet de cette thèse s'est concentré sur l'analyse des interventions de pharmacie clinique. La première étude visait à déterminer quelles étaient les interventions d'un PC qui pourraient être dématérialisées sous forme d'ADI. Les conclusions de cette analyse révèlent que la grande majorité d'entre elles pourrait théoriquement l'être, mais avec divers degrés de complexité de mise en œuvre conformément au score développé. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que les ADI ne pourront pas totalement remplacer les interventions d'un PC, notamment les plus complexes, mais qu'elles seraient susceptibles d'optimiser son efficacité grâce au gain de temps induit par la signalisation de PRP.

La seconde étude conduite dans ce domaine a permis de commencer à définir le profil de patients sur lequel les ADI et les PC devraient se concentrer en priorité. A partir de la classification de la sévérité des PRP pouvant être rencontrés, un modèle pilote de priorisation des patients les plus à risque de prescriptions sous-optimales a été élaboré. Les résultats de l'étude finale pourront s'avérer utiles dans la contextualisation de l'élaboration de nouvelles ADI et le développement d'activités de pharmacie clinique aux HUG.

De manière générale, les études conduites dans cette thèse ont permis de démontrer que le développement des ADI, qui commence tout juste à se déployer, nécessite encore de nombreux efforts. Ces travaux ont permis de confirmer que l'état d'implémentation des ADI dans les établissements de santé est encore insuffisant et inapproprié et d'identifier des axes de progression pour le futur développement des ADI.

2.7 Perspectives

Ce travail de doctorat ouvre différentes perspectives dans le domaine du développement des ADI tant générales, qu'au niveau local pour les HUG.

D'une manière générale, le déploiement des ADI dans les établissements de santé est encore faible tant sur le plan quantitatif, que qualitatif. Ainsi, dans l'attente de la mise à disposition de futures bases de données mieux structurées, il apparaît essentiel d'axer le développement des ADI sur ce qui apparaît à ce jour comme le plus pertinent.

Parallèlement, il pourrait être intéressant de réfléchir à un autre type d'approche. Un changement d'orientation pourrait effectivement être envisagé. On pourrait par exemple imaginer mener de nouvelles études visant à déterminer si les OM sous-optimaux détectés par les alertes sont réellement induits par un défaut de connaissance des prescripteurs afin de déterminer s'il ne serait pas plus judicieux d'orienter, du moins en partie, le développement de cet outil vers des aides à la vigilance plutôt que des aides à la décision. La pertinence d'un tel changement d'approche pourrait envisager d'être étudiée par comparaison prospective des connaissances médicamenteuses des prescripteurs et la proportion d'OM incorrects pour les médicaments concernés ainsi que leur temps de réaction pour modifier leurs ordres sous-optimaux.

Le travail réalisé par l'analyse des interventions de pharmacie clinique a permis d'identifier des cibles préférentielles sur lesquelles orienter le développement des ADI. Toutefois les recherches à entreprendre dans ce domaine restent conséquentes. En effet, afin d'assurer une efficacité optimale des ADI au sein de notre établissement, il convient

d'en dégager les axes prioritaires de développement et dans ce but, il est important d'évaluer le contexte local. Dans cette optique, il pourrait être entrepris de mettre en place des :

- Enquêtes

Des enquêtes pourraient être effectuées auprès des collaborateurs des HUG afin de mieux appréhender quels sont leurs besoins, difficultés et attentes quant au développement de cet outil. Différentes méthodes peuvent être envisagées pour recueillir les réponses à ces questionnaires : entretiens semi-structurés, diffusion électronique ou « focus group ».

- Etudes observationnelles de terrain

Afin de cibler au mieux les alertes les plus intéressantes à implémenter dans le DPI, il convient de déterminer les habitudes quotidiennes de ses utilisateurs. L'évaluation du comportement des prescripteurs pourrait être réalisée grâce au suivi et à l'observation des visites médicales avec les praticiens et une observation complémentaire de l'activité de saisie des prescriptions en dehors des visites.

- Etudes de simulations

Il pourrait être pertinent d'analyser l'impact de nouvelles ADI sur les prescripteurs dans un contexte de simulation. Leurs opinions et remarques quant à leur degré de satisfaction sur la pertinence des ADI proposées, le taux d'acceptation des alertes, l'impact de l'ergonomie choisie, à titre d'exemples, pourraient être analysés grâce à une grille de recueil structurée.

- Etudes prospectives

- Etude de l'observance aux alertes

L'observance des prescripteurs aux nouvelles alertes pourrait être évaluée par la mesure du taux d'acceptation au moment de l'acte de prescription. L'impact des ordres pré-spécifiés et des alertes non interruptives sur la qualité des prescriptions pourrait être déterminé par

comparaison du taux de prescriptions sous-optimales du médicament concerné dans le contexte défini avant et après implémentation de ces ADI.

- Etude de l'« effet d'apprentissage » des ADI sur les habitudes de prescription des médecins

En parallèle, il pourrait être pertinent d'évaluer le potentiel « effet d'apprentissage » des ADI sur le comportement des prescripteurs. A cette fin, la fréquence de déclenchement des alertes au cours du temps devrait être estimée. Il serait d'autre part également envisageable de suspendre l'affichage d'une alerte après son implémentation, avant de l'implémenter à nouveau dans le DPI. Ainsi, par comparaison des taux d'adéquation des prescriptions aux propositions présentées dans l'alerte obtenus au cours des périodes d'affichage et de suspension de l'alerte, il pourrait être déterminé si sa mise en place a modifié le comportement des prescripteurs.

- Etude de l'intérêt de modifier la programmation directement par les utilisateurs

Il pourrait être envisagé de développer un outil permettant au médecin de déprogrammer ponctuellement, c'est-à-dire pour le patient en cours, ou définitivement, soit pour l'ensemble de ses patients, l'affichage d'une alerte et qui lui offrirait parallèlement une opportunité structurée de renseigner son opinion sur les alertes reçues. Une telle étude permettrait d'identifier les faux positifs et de prévenir la « fatigue aux alertes ».

- Etudes sur les interactions entre l'activité de pharmacie clinique et les ADI

Pour affiner les connaissances dans ce domaine, il pourrait être envisagé de comparer le taux d'acceptation des ADI par les prescripteurs dans les situations suivantes :

- ADI seules *versus* ADI et interventions pharmaceutiques :

Une telle analyse permettrait de déterminer si la présence d'un pharmacien clinicien aurait une influence ou non sur le taux d'acceptation des alertes.

- Interventions pharmaceutiques et ADI *versus* interventions pharmaceutiques seules :

L'analyse comparative de la nature et de la fréquence des interventions pharmaceutiques permettrait de déterminer si certaines ADI peuvent remplacer les interventions simples d'un pharmacien clinicien.

- Priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques

L'inclusion de patients supplémentaires permettrait d'affiner et de valider le modèle proposé dans ce travail. Après stratification en différentes catégories de priorité croissante, les règles de priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques dans le SMIG, pourraient être implémentées sous forme d'ADI dans le DPI. Il pourrait par la suite être entrepris d'étudier leur plus-value, par mesure du temps de travail nécessaire au PC pour analyser les OM du service concerné avant/après implémentation. Cette analyse pourrait par la suite être répétée pour d'autres services de l'établissement.

A l'issue de ce travail, il apparaît que le défi de mise en place d'ADI utiles à la prise en charge thérapeutique des patients admis dans des établissements de santé est loin d'être relevé, mais que de nombreuses pistes pour optimiser ces outils ont été identifiées. Cette thèse avait pour principale mission de faire l'état des lieux de ce sujet, ouvrant maintenant la route à des travaux d'implémentation et d'évaluation de l'impact. Une réflexion interdisciplinaire, visant à identifier les principaux dangers médicamenteux encourus pour les patients à risque, semble être une voie appropriée pour en prévenir la survenue. En

amont de tout développement, elle se dessine comme une démarche judicieuse et constructive.

2.8 Bibliographie

1. WHO (2016) Anatomical Therapeutic Chemical classification. http://whocc.no/atc_ddd_index/. (Accessed June 2016).
2. Abramson EL, Kaushal R. Computerized provider order entry and patient safety. *Pediatr Clin North Am*. Dec 2012;59(6):1247-1255.
3. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med*. Jun 19 2003;348(25):2526-2534.
4. 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*. May 1 2013;20(3):470-476.
5. van Rosse F, Maat B, Rademaker CM, van Vught AJ, Egberts AC, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. *Pediatrics*. Apr 2009;123(4):1184-1190.
6. Forrester SH, Hepp Z, Roth JA, Wirtz HS, Devine EB. Cost-effectiveness of a computerized provider order entry system in improving medication safety ambulatory care. *Value Health*. Jun 2014;17(4):340-349.
7. Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inform*. Aug 2014;83(8):572-580.
8. Slight SP, Seger DL, Nanji KC, et al. Are we heeding the warning signs? Examining providers' overrides of computerized drug-drug interaction alerts in primary care. *PLoS One*. 2013;8(12):e85071.
9. Magid S, Forrer C, Shaha S. Duplicate orders: an unintended consequence of computerized provider/physician order entry (CPOE) implementation: analysis and mitigation strategies. *Appl Clin Inform*. 2012;3(4):377-391.
10. Ash JS, Sittig DF, Campbell EM, Guappone KP, Dykstra RH. Some unintended consequences of clinical decision support systems. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007:26-30.
11. Cowan L. Literature review and risk mitigation strategy for unintended consequences of computerized physician order entry. *Nurs Econ*. Jan-Feb 2013;31(1):27-31, 11.
12. Strom BL, Schinnar R, Aberra F, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. Sep 27 2010;170(17):1578-1583.
13. van der Sijs H, Kowlesar R, Aarts J, Berg M, Vulto A, van Gelder T. Unintended consequences of reducing QT-alert overload in a computerized physician order entry system. *Eur J Clin Pharmacol*. Sep 2009;65(9):919-925.
14. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. Mar-Apr 2006;13(2):138-147.

15. Handler SM, Altman RL, Perera S, et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc.* Jul-Aug 2007;14(4):451-458.
16. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA.* Oct 21 1998;280(15):1317-1320.
17. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* Jan-Feb 2012;19(1):66-71.
18. Harinstein LM, Kane-Gill SL, Smithburger PL, Culley CM, Reddy VK, Seybert AL. Use of an abnormal laboratory value-drug combination alert to detect drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *J Crit Care.* Jun 2012;27(3):242-249.
19. Moore C, Li J, Hung CC, Downs J, Nebeker JR. Predictive value of alert triggers for identification of developing adverse drug events. *J Patient Saf.* Dec 2009;5(4):223-228.
20. Riggio JM, Cooper MK, Leiby BE, Walenga JM, Merli GJ, Gottlieb JE. Effectiveness of a clinical decision support system to identify heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* Aug 2009;28(2):124-131.
21. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* Aug 1 2004;61(15):1599-1603.
22. 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, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
23. Dranitsaris G, Spizzirri D, Pitre M, McGeer A. A randomized trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence-based antibiotic use in acute care hospitals. *Int J Technol Assess Health Care.* Spring 2001;17(2):171-180.
24. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med.* Sep 22 2003;163(17):2014-2018.
25. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging.* 2009;26(12):1013-1028.
26. Hubert P, Treluyer JM. [Medication errors among hospitalized children]. *Arch Pediatr.* Jun 2005;12(6):915-917.
27. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med.* Jul 2015;26(6):399-406.
28. van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Oct 2009;18(10):941-947.

29. Sim I, Gorman P, Greenes RA, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc.* Nov-Dec 2001;8(6):527-534.
30. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* Apr 2012(203):1-784.
31. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
32. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med.* Apr 1996;100(4):428-437.
33. Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *J Clin Pharm Ther.* Feb 2007;32(1):81-88.
34. Arvisais K, Bergeron-Wolff S, Bouffard C, et al. A Pharmacist-Physician Intervention Model Using a Computerized Alert System to Reduce High-Risk Medication Use in Elderly Inpatients. *Drugs Aging.* Aug 2015;32(8):663-670.
35. Peterson JF, Kripalani S, Danciu I, et al. Electronic surveillance and pharmacist intervention for vulnerable older inpatients on high-risk medication regimens. *J Am Geriatr Soc.* Nov 2014;62(11):2148-2152.
36. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. The impact of a structured pharmacist intervention on the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. *Drugs Aging.* Jun 2014;31(6):471-481.
37. Wang HY, Lu CL, Wu MP, Huang MH, Huang YB. Effectiveness of an integrated CPOE decision-supporting system with clinical pharmacist monitoring practice in preventing antibiotic dosing errors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Jun 2012;50(6):375-382.
38. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics.* Jan 2007;119(1):e77-85.
39. Bedouch P, Allenet B, Grass A, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther.* Apr 2009;34(2):187-195.
40. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci.* Feb 2010;32(1):103-107.
41. Boussadi A, Caruba T, Karras A, et al. Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals. *Int J Med Inform.* Oct 2013;82(10):964-972.
42. Duke JD, Bolchini D. A successful model and visual design for creating context-aware drug-drug interaction alerts. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:339-348.
43. Chazard E, Bernonville S, Ficheur G, Beuscart R. A statistics-based approach of contextualization for adverse drug events detection and prevention. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:766-770.

44. Shojania KG, Jennings A, Mayhew A, Ramsay C, Eccles M, Grimshaw J. Effect of point-of-care computer reminders on physician behaviour: a systematic review. *CMAJ*. Mar 23 2010;182(5):E216-225.
45. Caruba T, Colombet I, Gillaizeau F, et al. Chronology of prescribing error during the hospital stay and prediction of pharmacist's alerts overriding: a prospective analysis. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:13.
46. Maes KA, Tremp RM, Hersberger KE, Lampert ML. Demonstrating the clinical pharmacist's activity: validation of an intervention oriented classification system. *Int J Clin Pharm*. Dec 2015;37(6):1162-1171.
47. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol*. Apr 2004;57(4):513-521.
48. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. Jan-Feb 2007;14(1):29-40.
49. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf*. 2008;31(9):789-798.
50. Urbina O, Ferrandez O, Luque S, et al. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:9-15.
51. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. *Eur J Heart Fail*. Mar 1 2004;6(2):235-243.
52. Koecheler JA, Abramowitz PW, Swim SE, Daniels CE. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am J Hosp Pharm*. Apr 1989;46(4):729-732.
53. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. Jul 12 2010;170(13):1142-1148.
54. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, et al. Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) model. *PLoS One*. 2014;9(10):e111254.
55. Urbina O, Ferrandez O, Grau S, et al. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Sep 2014;23(9):923-932.
56. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. Jan 22-29 1997;277(4):312-317.
57. Alassaad A, Melhus H, Hammarlund-Udenaes M, Bertilsson M, Gillespie U, Sundstrom J. A tool for prediction of risk of rehospitalisation and mortality in the hospitalised elderly: secondary analysis of clinical trial data. *BMJ Open*. 2015;5(2):e007259.

58. Vande Griend JP, Saseen JJ, Bislip D, Emsermann C, Conry C, Pace WD. Prioritization of patients for comprehensive medication review by a clinical pharmacist in family medicine. *J Am Board Fam Med*. May-Jun 2015;28(3):418-424.
59. Stevenson JM, Williams JL, Burnham TG, et al. Predicting adverse drug reactions in older adults; a systematic review of the risk prediction models. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1581-1593.
60. Horn JR, Gumpper KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C. Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed. *Am J Health Syst Pharm*. May 15 2013;70(10):905-909.
61. Langemeijer MM, Peute LW, Jaspers MW. Impact of alert specifications on clinicians' adherence. *Stud Health Technol Inform*. 2011;169:930-934.

Chapitre III

Articles de la thèse

Article 1

A survey-based inventory of clinical decision support systems in computerized provider order entry in Swiss hospitals



Original article | Published 13 December 2013, doi:10.4414/smw.2013.13894

Cite this as: Swiss Med Wkly. 2013;143:w13894

A survey-based inventory of clinical decision support systems in computerised provider order entry in Swiss hospitals

Delphine Carli-Ghabarou^{a,b,*}, Hanna M Seidling^{c,d,*}, Pascal Bonnabry^{a,b}, Christian Lovis^e

^a Department of Pharmacy, Geneva University Hospitals, Switzerland

^b School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

^c Department of Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology, University of Heidelberg, Germany

^d Cooperation Unit Clinical Pharmacy, University of Heidelberg, Germany

^e Division of Medical Information Sciences, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Switzerland

* both authors contributed equally to the work

Summary

QUESTIONS UNDER STUDY: Computerised order entry and clinical decision support systems (CDSSs) are considered to be important strategies to safeguard drug treatment. Although their dissemination is nationally enforced in Switzerland, current implementation rates vary. Moreover, types and implementation modes of CDSSs can differ substantially. This study maps the implementation of computerised order entry and CDSSs in Switzerland.

METHODS: In February 2011, a survey exploring the implementation of computerised order entry and types of CDSS was sent via e-mail to all public hospitals (n = 120) and private clinics (n = 165) registered at the Swiss Hospitals Federation (H+). Nonresponders were reminded three times to complete the survey. Data were analysed descriptively.

RESULTS: One-third of all hospitals and clinics responded to the survey (n = 92/285; 32.3%), with 73 institutions agreeing to participate. Of these 73 institutions, 29 prescribed electronically and 13 planned to implement electronic prescribing. Implementation of CDSSs was less frequent, with 14 institutions actually using CDSSs (19.1%) and another 18 institutions planning the implementation (24.6%). The type of CDSS most frequently implemented was information on hospital formularies (n = 13) and drug-drug interactions (n = 11), but CDSSs with regard to genotype, drug interactions with laboratory test results, contraindications, specific age groups and necessary drug orders were only rarely implemented.

CONCLUSIONS: Although implementation of computerised order entry in Switzerland is increasing, the types and magnitude of CDSSs vary largely and mainly focus on basic decision support.

Key words: clinical decision support; survey; Switzerland

Introduction

It has long been known that the prescription, delivery and use of drugs in healthcare is a process prone to errors that may jeopardise patient safety [1]. Early studies focused on inpatient settings and showed that errors occurred in all steps of drug treatment. Errors during the ordering or administration process account for about 90% of preventable adverse events [2–4]. Computerised provider order entry (CPOE), defined as the process of entering medication orders electronically instead of on paper charts [e.g., 5] has been considered and promoted as an important tool to improve the quality and safety of drug prescription and thus reduce errors [6]. In 2009, about 15% of hospitals in the USA had put CPOE into service and numbers have rapidly increased since then; penetration is lower in European countries [7].

CPOE systems usually address four key points, namely: (a) the standardised prescription structure that leads to clear and complete orders; (b) the integration of all types of associated decision support; (c) the communication of information and continuity of care; and (d) the introduction of (entirely) paperless processes. CPOE platforms have proven to be very effective in preventing errors due to unclear or incomplete orders, and to dramatically decrease transcription errors [8]. However, many mistakes are triggered by a lack of knowledge [9], and therefore, a CPOE platform should incorporate clinical decision support systems (CDSSs). Definitions of a CDSS vary; however, we consider a CDSS to be knowledge software designed to support clinical processes by linking patient data with medical- and/or drug-specific knowledge, and to provide advice for healthcare professionals while diagnosing, treating or monitoring patients [based on and modified from 10]. Such systems have been developed and put into service for various purposes, including disease diagnosis, prevention and management, and drug prescription [11]. The optimal way to design a CDSS and to integrate it into clinical workflow is still the

subject of research. Moreover, in most cases, decision support is a combination of commercially and locally managed sources and systems. Thus, there is no broadly accepted standard to describe CDSS functionalities and content.

This work aimed to assess the level of CPOE and particularly CDSS implementation in Swiss healthcare institutions by analysing voluntary responses to a survey sent out to all hospitals and clinics in Switzerland.

Methods

Development and structure of the survey

The survey was a pdf-based, four-page document organised into three sections. Section 1 was devoted to the definition of institutional characteristics, such as the number of beds, the type of hospital and the care setting. Section 2 addressed general aspects of CPOE, such as deployment dates, and CPOE and CDSS coverage within the institution. Section 3 focussed on different types of CDSS and their integration into the workflow (see [appendix](#) for the full questionnaire).

The different types of CDSS were classified into four dimensions:

1. Current drug-related information such as monographs ("drug-related CDSS", e.g., dosage information).
2. Current drug with other active drugs for the patient ("comedication-related CDSS", e.g., drug-drug interactions).
3. Context-related CDSS ("setting-related CDSS", e.g., information on the hospital formulary).
4. Patient-specific CDSS ("patient-related CDSS", e.g., drug-pregnancy information).

Each type of CDSS was defined by a set of functionalities and specifications. For instance, the CDSS type "drug-duplicate alerts" (with reference to the "comedication-related CDSS" dimension) was subdivided into the functionalities "information on identical substances with comparable bioavailability", "information on substances from identical active drug class (ATC)", "therapeutic duplications, and "exceptions requiring duplicate treatment, e.g., bridging". For several types of CDSS, it was also possible to specify whether severity grades were available.

In total, 53 different CDSS functionalities were assessed, allowing for the definition of 20 types of CDSS that were allocated across the four dimensions (table 1).

Detailed information on functionalities (i.e., specifications) was gathered for each type of CDSS in order to allow a precise description of them.

Participants were also asked to specify how the CDSS was integrated into the workflow and the mode of user interaction. From the literature, we defined three categories related to how alerts were implemented [12, 13]:

1. Passive: all means of guiding prescribers with prefilled screens, such as default or pre-calculated values, mandatory fields, order sets, and frequent orders, etc.
2. Noninterruptive alerts: any type of interaction that can be perceived by the users during the process, but does not interrupt it and can be ignored without specific actions.

3. Interruptive alerts: any type of decision support that requires the user's immediate attention, interrupts the usual or current process, and cannot be ignored without specific actions.

The survey was tested with two hospitals and iteratively refined before being sent out.

Distribution of the survey

In February 2011, the survey was sent out as a pdf-questionnaire via e-mail to the medical directors or chief pharmacists of public hospitals (n = 120) and private clinics (n = 165) registered with the Swiss Hospitals Federation (H+). This federation includes most of the public and private inpatient organisations registered in Switzerland. The classification as public hospital or private clinic was derived from the Federal Statistical Office (OFS). Thereby, hospitals were defined according to the OFS as institutes for public health, which are financed by state and health insurance, compared to clinics which are private institutions. However, hospitals may have private treatments and clinics may have agreements with insurance companies to treat private patients [14].

In the absence of feedback after the first invitation via e-mail, non-responders were reminded a maximum of three times (one e-mail reminder after four weeks [March 2011], one telephone reminder [April 2011], and one reminder using a personally addressed letter [August 2011]).

Data collection and analysis

The responses were manually transferred into an Excel sheet and the following parameters to describe institutions were included: (i) the type of institution (hospital or clinic), (ii) number of beds, and (iii) region of Switzerland (i.e., French-speaking, German-speaking and Italian-speaking parts of Switzerland). If any of these details were missing, we looked up the institution's homepage for more information. If we received several responses from one institution, we telephoned to ask which response should be considered for the analysis. Descriptive statistics were reported as frequencies, mean and standard deviation.

Results

Participating hospitals and clinics

After four rounds of invitation and reminders, one-third of all hospitals and clinics responded to the survey (n = 92/285; 32.3%), with more hospitals (n = 52/120; 43.3%) than clinics (n = 40/162; 24.2%) answering. Forty-eight institutions (n = 48/92; 52.2%) responded to the first invitation, 23 (n = 23/92; 25.0%) to the first reminder, 5 (n = 5/92; 5.4%) to the second, and 16 (n = 16/92; 17.4%) to the third reminder. Among the responders, 37% were pharmacists, 14% physicians, 13% clinic managers, 8% medical directors, 4% directors of nursing and 3% quality managers. Nineteen (21%) responders did not state their occupation. Of all responders, 73 sent back a completed survey. A further 19 refused to participate, most often because the survey was not applicable or not of interest to the institution (n = 8), but also because it was not issued in German

Table 1: Classification of clinical decision support (CDSS) as employed in the questionnaire.		
Dimension 1: Decision support related to the prescribed drug		
<i>Types</i>	<i>Functionalities</i>	<i>Specification</i>
CDSS targeting drug dosage	(i) Information or (ii) calculation of	Information with regard to
	Minimum doses	Age
	Usual	Weight
	Maximum doses	Renal function
	Single dose	comedication
	Daily dose	Route of administration
	Weekly maximal doses	Indication
	Cumulative doses	Genotype
	Timepoint of administration	
	Duration of treatment	
	Dosage at the beginning of therapy	
Dosage at the end of therapy		
CDSS supporting route of administration	Information on appropriate route of administration	
	Information on inappropriate route of administration	
	Switch from i.v. to oral treatment	
CDSS supporting administration of oral drugs	Information on whether a tablet can be split	
	Information on whether a tablet can be crushed	
	Information on whether a capsule can be opened	
	Information on whether a drug can be given via tube	
CDSS supporting administration of parenteral drugs	Information on how to prepare a drug for treatment including	
	Solvent	
	Volume	
	Flow rate	
Dimension 2: Decision support related to the comedication		
<i>Types</i>	<i>Functionalities</i>	<i>Specification</i>
CDSS targeting drug-drug interactions	Information applies for two interacting drugs	Consideration of route of administration
	Information applies for more than two drugs	Consideration of dosage
		Consideration of timepoint of administration
		Consideration of measured lab values
CDSS targeting drug incompatibilities	Information on potentially incompatible drugs	Consideration of timepoint
		Consideration of route of administration
CDSS targeting duplicate orders	Information on identical substances with comparable bio-availability	
	Information on substances from the identical active drug class (ATC)	
	Therapeutic duplications	
	Exceptions requiring duplicate treatment	
CDSS targeting corollary orders	CDSS targeting corollary orders	
Dimension 3: Decision support related to the setting		
<i>Types</i>	<i>Functionalities</i>	<i>Specification</i>
CDSS supporting information on hospital formulary	CDSS supporting information on hospital formulary	
CDSS supporting information on cost-effectiveness	Information about drug prices	
	Information about comparable cost-effectiveness	
	Proactive suggestion of the cheapest drug	
CDSS supporting hospital admission	Switch of ambulatory medication	
CDSS supporting hospital discharge	Consideration of pre-hospital prescription	
	Consideration of drug prices	
	Consideration of reimbursement in ambulatory care	
	Discharge information letter for patients	
Dimension 4: Decision support related to the patient		
<i>Types</i>	<i>Functionalities</i>	<i>Specification</i>
Diagnoses support	Diagnoses support	
CDSS targeting drug-disease interactions	Display of absolute contraindications	Consideration of encoded diagnoses
	Display of relative contraindications	Consideration lab values
		Consideration patient notes
CDSS targeting drug allergy interactions	Information on allergy regarding	
	A specific drug	
	Adjuvants	

	Cross-reactivity	
	Reverse allergy warning	
CDSS targeting drug-lab interactions	Information on abnormal lab values	
	Information on timely conduction of lab tests	
CDSS supporting drug prescription in regard to genotype	Information for substances which might be affected by the patients' genotype	Consideration of the patient's genotype
CDSS supporting drug prescription during pregnancy	Information on usability of drug during pregnancy	Display of information only, if patient is female
		Display of information only, if patient is female and at childbearing age
		Display of information only, if patient is indeed pregnant (lab test, notes)
CDSS supporting drug prescription during breastfeeding	Information on usability of drug during breastfeeding	Display of information only, if patient is female
		Display of information only, if patient is indeed breastfeeding (notes)
CDSS supporting drug prescription for specific age groups	Information on usability of drugs	Display of information taking actual patient age into account
		Paediatrics
		Elderly

(n = 3), or due to time constraints (n = 2). Participation was highest in the Italian-speaking part (38%, vs 32% and 22% for the French- and German-speaking regions) (table 2). In five cases where we received two different questionnaire responses from the same organisation. However, we tested the degree of agreement in the two different questionnaires using the Cronbach alpha coefficient and obtained a mean value of 0.85 (0.98; 0.98; 0.97; 0.74; 0.59) for the five institutions, indicating a high degree of consistency [15].

Of the 73 institutions participating in the survey, 42% had no CPOE in service (n = 31), 17.8% planned to introduce a CPOE (n = 13), and 39.7% did have a CPOE system in service in their institution (n = 29; two of those with partly implemented systems that were planned to be expanded).

Implementation of CDSSs was less frequent: 14 institutions were actually using a CDSS (19.1%) and another 18 institutions were planning to (24.6%). Of these, 10 institutions detailed which CDSS they planned to introduce. Of the 41 institutions indicating that they had no CDSS in general, 7 nevertheless specified that some specific types of CDSSs were available (probably paper-based versions).

Implementation rates for both CPOE and CDSSs were higher in hospitals than in clinics (51% vs 21% for CPOE and 24% vs 11% for CDSSs).

Sixty-five of 73 institutions specified their number of beds, and bed numbers for the 8 remaining institutions were found via their internet sites. According to these responses, a total of 22,076 beds were included in this survey. According to the responses to the survey, in which the numbers of beds with implemented CPOE or a CDSS were sometimes specified as a range, between 8,013 to 9,278 beds were equipped with CPOE (33.3%–44.1%) and between 4,904 to 5,264 with a CDSS (22.2%–23.8%).

Twenty-six of 29 institutions with a CPOE system in service indicated a year of implementation. The earliest documented introduction of CPOE was 1996, the latest was the year of the survey itself (2011). The median year of introduction of the CPOE systems was 2006 (25% quartile = 2003; 75% quartile = 2009). Nine of 14 institutions with CDSS specified the year of introduction, the earliest being 1999. The median year of introduction of CDSS systems was in 2009 (25% quartile = 2003; 75% quartile = 2009). The introduction of CPOE and CDSSs has been increasing, as highlighted by figure 1. Indeed, when looking at the number of systems introduced over 5-year periods, the number increased from 2 CPOE and 1 CDSS (1996–2000) to 6 CPOE and 2 CDSS (2001–2005) and 17 CPOE and 6 CDSS (2006–2010). Since 2010, eight institutions have already introduced a CPOE and eight a CDSS.

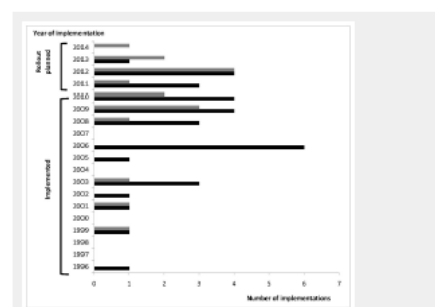


Figure 1

Number of implementations of CPOE and CDSS over the years. Gray bars = implementation of clinical decision support (CDSS) systems; black bars = implementation of computerised physician order entry (CPOE) systems.

Classification of CDSS functionalities

Of the 14 institutions with a CDSS in service, 12 institutions had introduced at least one module referring to the current drug (dimension 1), 12 institutions had modules related to the comedication (dimension 2), 13 had modules related to the setting (dimension 3) and 7 institutions had a CDSS relating to the patient (dimension 4). A total of 90 types of CDSS were implemented. The type of CDSS most often implemented was information on the formularies (n = 13) and information on drug-drug interactions (n = 11). Types of CDSS supporting prescriptions with regard to genotype were absent, and CDSS for drug-lab interactions, contraindications, specific age groups and corollary orders were rare (n = 1 institution each). Each institution had on average 6.2 ± 3.3 out of 20 different types of CDSS implemented. On the level of functionalities, each institution had a median of 8 of a possible 53 functionalities of CDSS

implemented (25% quartile = 6, 75% quartile = 10.75). Hence, on average, only 15% of all possible CDSS functionalities were implemented. Of functionalities related to the prescription, to the comedication and the setting, one in four functionalities was implemented, but CDSS functionalities related to the patient were only rarely implemented (17 out of 148 functionalities, 11.5%) (table 3).

We obtained details about the implementation methodology for 85 of 90 types of CDSS, i.e., how the user had to interact with the software. Most CDSS types were implemented as passive or pre-structured information only (n = 56). Eight types were implemented as noninterruptive alerts only and eight types as interruptive alerts only.

Discussion

Via a country-wide survey, we assessed the self-reported grade of CPOE and CDSS implementation in Swiss hospitals and clinics. Results showed that 39.7% (n = 29) of responders were using a CPOE. Of those, 13 institutions had additional CDSS functionalities with another 3 institutions were planning to introduce a CDSS. However, of the 13 institutions planning to introduce CPOE, 12 also planned to introduce a CDSS (and 7 of them already used some CDSS functionalities, potentially available either on paper or via the intranet). Since CPOE systems have been shown to be very successful in preventing transcription errors, especially when linked to electronic medication administration records [16]. However, they have been less effective in reducing decision-based errors [17], indicating that CPOE systems in this subset might be “second-generation-type” systems already are linked to CDSS systems at the time of introduction. However, this study also shows that the types of CDSS currently in service is rather basic, primarily providing information on monographs and driving prescribers with passive order-sets and protocols. Active decision-support, such as the extensive usage of patient-specific information or workflow-driven clinical pathways, that could be considered as third and fourth generation systems, were almost nonexistent, even though the specificity and hence positive predictive value of such alerts is considered higher [18]. In order to maximise the added-value of CDSSs, significant efforts need to be made. Switzerland’s small, fractured market is surely one problem, as each of the 26 Cantons has legal autonomy over its own health regulation framework; this could discourage certain large companies from addressing this market. Moreover, it is clear that the required customisation of commercially available CDSSs requires significantly more manpower at each different institution [19].

This study has several limitations. After three rounds of reminders, the response rate was still only 32.3%. Nevertheless, this figure can be considered as appropriate when taking into account the length of the questionnaire. Pre-

viously published studies on cross-sectional surveys of healthcare practices reported response rates within a comparable range (28.8% for a survey on clinical pharmacist services [20] and 42% for a survey on self-reported acceptance and use of CDSSs [21]). Nevertheless, the response rate could have been increased if the survey had been translated into the respective regional languages. Furthermore, association with national organisations could have been beneficial, either to promote the survey or to provide (financial) incentives for institutions to fill it out. The facultative aspect of the survey with about 70% of nonresponders has probably generated a selection bias, with an over-selection of responders using CPOE or a CDSS. Thus, the overall estimate of CPOE or CDSS in service in Switzerland would be most probably too high and may not reflect the actual implementation rate. However, this study was intended to evaluate the types of CDSS in CPOE rather than the overall implementation of CPOE. Moreover, the occupation and professions of the responders (e.g., quality manager, pharmacist, medical director) themselves might have influenced the survey’s interpretation given their individual views on the functionalities and implementation of the system.

The classification of CDSSs was piloted but not assessed in a large set of hospitals. Thus, some dimensions of the evaluation might not have been defined clearly enough. For example, we had to withdraw the question about being a teaching hospital because almost all hospitals indicated that they were a teaching hospital – whether or not they were linked to a university. Whilst the survey allowed responders to indicate that a CDSS was both commercially and locally developed (i.e., a mixed system), it was not possible to declare a “mixed” system for CPOE. However, some hospitals did report having both in-house and commercially developed CPOEs. This option should be included in future questionnaires. In a few cases, the questionnaire revealed contradicting results, e.g., reporting that no CDSS is available, but describing a CDSS in service. In such case, we assumed the “no CDSS” answer to be wrong and that a CDSS was available.

Moreover, we did not assess any additional effects related to the introduction of CPOE or a CDSS, e.g., satisfaction, cost-effectiveness, potential benefit on prescription quality, or adverse outcomes. These were not within in the scope of this survey, but they are fields of research that require attention [22, 23]. Lastly, our survey reflects the situation in Switzerland and as such it is not readily transferable to other countries, since the introduction of CPOE and CDSS systems varies considerably between countries and is subject to nationally guided campaigns, incentives or constraints.

Table 2: Rate of acceptance for hospitals and clinics by regions of Switzerland.

	Number of surveys sent out	Number of participating institutions [%]	
French-speaking part	54	19	[35%]
German-speaking part	218	49	[22%]
Italian-speaking part	13	5	[38%]
Total	285	73	[26%]

Table 3: Rate of implementation stratified for different types of CDSS. In total, 92 implementations of different types of CDSS were reported (= 100%) in the 14 establishments with CDSS implementation counted. N = number of institutions. N1 = Number of establishments with at least one CDSS functionality being part of the respective dimension or a respective type of CDSS. N2 = Number of implementations of a distinct type of CDSS; N3 = Number of the respective implementations of a distinct functionality. If one functionality could have several specifications, these were summed up to one functionality.

Dimension of CDSS	N1	Type of CDSS	N2	Functionality of CDSS (including distinct specification)	N3
Prescription	12	CDSS targeting drug dosage	8	Information or calculation of minimum doses	2
				Information or calculation of usual doses	6
				Information or calculation of maximum doses	5
				Information or calculation of single dose	4
				Information or calculation of daily dose	3
				Information or calculation of weekly maximal doses	2
				Information or calculation of cumulative doses	1
				Information or calculation of timepoint of administration	3
				Information or calculation of duration of treatment	2
				Information or calculation of dosage at the beginning of therapy	3
				Information or calculation of dosage at the end of therapy	2
		Consideration of specific characteristics	7		
		CDSS supporting administration of oral drugs	4	Information on whether a tablet can be split	3
				Information on whether a tablet can be crushed	2
				Information on whether a capsule can be opened	2
		CDSS supporting administration of parenteral drugs	5	Information on how to prepare a drug for treatment including solvent	5
Information on how to prepare a drug for treatment including volumen	5				
Information on how to prepare a drug for treatment including flow rate	4				
CDSS supporting route of administration	8	Information on appropriate route of administration	8		
		Information on inappropriate route of administration	0		
		Switch from iv to oral treatment	0		
Comedication	12	CDSS targeting drug-drug interactions	11	Information applies for two interacting drugs	9
				Information considers more than two drugs	3
		CDSS targeting duplicate orders	7	Information on identical substances with comparable bio-availability	3
				Information on substances from the identical active drug class (ATC)	2
				Therapeutic duplications	4
CDSS targeting drug incompatibilities	5	Information on potentially incompatible drugs	6		
CDSS targeting corollary orders	1	Information on corollary orders	1		
Setting	13	CDSS supporting information on hospital formulary	13	Information on hospital formulary	13
		CDSS supporting information on cost-effectiveness	5	Information about drug prices	5
				Information about comparable cost-effectiveness	0
				Pro-active suggestion of the cheapest drug	1
		CDSS supporting hospital admission	4	Switch of ambulatory medication	4
		CDSS supporting hospital discharge	6	Consideration of prehospital prescription	5
Consideration of drug prices	0				
Consideration of reimbursement in ambulatory care	0				
Patient	7	Diagnoses support	4	Information on diagnoses support	4
		CDSS targeting drug-disease interactions	1	Display of absolute contraindications	0
				Display of relative contraindications	2
		CDSS targeting drug allergy interactions	2	Information on allergy regarding a specific drug	2
				Information on allergy regarding adjuvants	1
				Information on allergy regarding cross-reactivity	1
				Information on allergy regarding reverse allergy warning	0
		CDSS targeting drug-lab interactions	1	Information on abnormal lab values	1
				Information on timely conduction of lab tests	1
		CDSS supporting drug prescription in regard to genotype	0	Information for substances which might be affected by the patients' genotype	0
CDSS supporting drug prescription during pregnancy	2	Information on usability of drug during pregnancy	2		
CDSS supporting drug prescription during breastfeeding	2	Information on usability of drug during breastfeeding	2		
CDSS supporting drug prescription for specific age groups	1	Information on usability of drugs paediatrics	1		
		Information on usability of drugs elderly	0		
Total			90		148

Conclusion

According to this survey, the introduction of CPOE in Swiss healthcare facilities is increasing. The types of CDSS currently in service usually include only basic decision support related to drug, the co-medication or the setting, and only scarcely taking into account patient characteristics.

Acknowledgment: The authors are grateful to all those who answered our survey and would like to thank them for their cooperation. In order to preserve anonymity they cannot be named. This work could not have been carried out without their help.

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported. For part of her work, HMS received a scholarship from the Dr. August and Dr. Anni Lesmüller Stiftung.

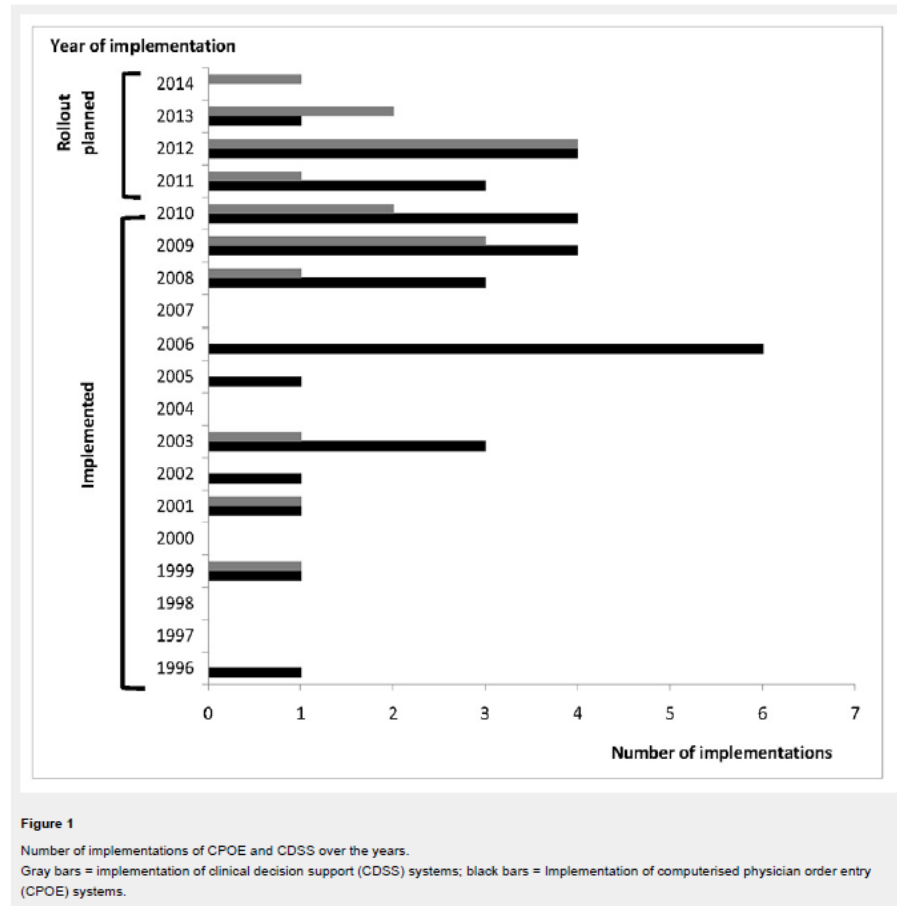
Authors' contribution: DCG and HMS contributed equally to the work. DCG and HMS designed the survey, conducted the data collection and analysis, and wrote the first draft of the manuscript. PB and CL reviewed the survey, supported the data collection, monitored the data analysis, and reviewed the manuscript.

Correspondence: Delphine Carli-Ghabarou, Geneva University Hospitals, Department of Pharmacy, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Geneva 14, Switzerland, [delphine.carli\[at\]hcuge.ch](mailto:delphine.carli[at]hcuge.ch)

References

- Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H. Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Arch Intern Med.* 1997;157:1569–76.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274:29–34.
- Smith DH, Perrin N, Feldstein A, Yang X, Kuang D, et al. The impact of prescribing safety alerts for elderly persons in an electronic medical record: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med.* 2006;166:1098–104.
- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163:1409–16.
- Ash JS, Gorman PN, Seshadri V, Herzk WR. Computerized Physician Order Entry in U.S. Hospitals: results of a 2002 Survey. *J Am Med Inform Assoc.* 2004;11:95–9.
- Hubert P, Trehuyer JM. Medication errors among hospitalized children. *Arch Pediatr.* 2005;12:915–7.
- Stürzlinger H, Hiebinger C, Perti D, Traurig P. Computerized Physician Order Entry – effectiveness and efficiency of electronic medication ordering with decision support systems. *GMS Health Technol Assess.* 2009; 5:Doc07.
- Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, Bentley TD, Teater P, Thomas A, et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc.* 2002;9:529–39.
- Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med.* 2004;164:785–92.
- Sim I, Gorman P, Greenes RA, Haynes RB, Kaplan B, Lehmann H, et al. Clinical Decision Support Systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc.* 2001;8:527–34.
- Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *J Am Med Assoc.* 2005;293:1223–38.
- Chaffee BW, Zimmerman CR. Developing and implementing clinical decision support for use in a computerized prescriber-order-entry system. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:391–400.
- Miller RA, Wainman LR, Chen S, Rosenbloom ST. The anatomy of decision support during inpatient care provider order entry (CPOE): empirical observations from a decade of CPOE experience at Vanderbilt. *J Biomed Inform.* 2005;38:469–85.
- OFS.org [Internet]. Statistiques des établissements de santé (soins intramuros). Statut juridique-économique des établissements (publics-subsidiés/privés), Version 3.0. Neuchâtel (février 2000) [cited 2013 April 15]. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fi/index/themen/14/03/01/01/01.html>
- Cronbach LJ, Warrington WG. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16:297–334.
- Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levitzky-Korach O, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med.* 2010;362:1698–707.
- Ballentine AJ, Kinnaird D, Wilson JP. Prescription errors occur despite computerized prescriber order entry. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:708–9.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:66–71.
- Ash JS, McCormack JL, Sittig DF, Wright A, McMullen C, Bates DW. Standard practices for computerized clinical decision support in community hospitals: a national survey. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:980–7.
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing-2010. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:669–88.
- Spina JR, Glassman PA, Simon B, Lanto A, Lee M, Cunningham F, et al. Potential safety gaps in order entry and automated drug alerts: a nationwide survey of VA physician self-reported practices with computerized order entry. *Med Care.* 2011;49:904–10.
- Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157:29–43.
- Schipper JL, Linder JA, Palchuk MB, Yu DT, McColgan KE, Volk LA, et al. Effects of documentation-based decision support on chronic disease management. *Am J Manag Care.* 2010;16(12 Suppl HIT):SP72–81.

Figures (large format)



Article 2

A Systematic Literature Review on the Positive Predictive Value of Computerized Provider Order Entry Alerts

Title :

A Systematic Literature Review on the Positive Predictive Value of Computerized Provider
Order Entry Alerts

Delphine Carli^{a,b*}, Guillaume Fahrni^c, Pascal Bonnabry^{a,b}, Christian Lovis^{c,d}

^a Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

^b School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva,
Switzerland

^c University of Geneva, School of Medicine, Geneva, Switzerland

^d Division of Medical Information Sciences, University Hospitals of Geneva, Geneva,
Switzerland

* Corresponding author:

Mail delphine.carli@hcuge.ch (DC)

Abstract

Background

Decision support has been shown to have positive effects on patient outcomes. However, the expected safety improvements that clinical decision support should bring could be jeopardized if clinicians override system alerts because of alert fatigue.

Objective

This systematic review's objective was to assess the clinical relevance of clinical decision support.

Method

A systematic search of the scientific literature published between February 2009 to March 2015 on computerized provider order entry, clinical decision support systems, and the predictive value associated with alert fatigue, was made using PubMed databases. Articles eligible for inclusion were in English, had a full text available, assessed medication, and provided a level of predictive value, sensitivity, or specificity. Articles were excluded if they were: (1) qualitative studies; (2) user-satisfaction or opinion surveys; (3) physician adherence studies; (4) analyses of the impact of human factors.

Results

Of 928 titles identified, 376 abstracts were eligible for review. Of these, 26 studies qualified for a full text review. Seventeen articles were retained, and from a review of their references, 4 articles were added to the study. The study showed a massive variation in positive predictive values: from 5.8% to 83%, with most results between 20% and 40%. The best results were observed when patients' characteristics, such as co-morbidity or laboratory test results, were taken into account. There was also an important variation in sensitivity, ranging from 38% to 91%.

Conclusion

Efforts should be made to improve the sensitivity and positive predictive value of advanced computerized provider order entry alert systems. The present study highlights that decision support systems must consider as many patient characteristics as possible. Clinical decision support should integrate more information from more varied sources, such as demographic data and data from the pharmacy or the laboratory, in order to reduce false positive alerts and alert fatigue.

Introduction

Computerized patient records and computerized provider order entry (CPOE) systems are recognized as major tools in efforts to improve the safety and efficiency of care. Computerized patient records are the cornerstone of information sharing among care providers, and increasingly with patients; they contribute to improving the continuum of care and patient safety. The way CPOE improves processes rests on three pillars. The first pillar is formal, structured order entry, which improves both completeness and readability. The second embeds CPOE into complete care processes, such as medication loops or clinical pathways. The third pillar is the decision support capability during the ordering process, such as the provision of extensive information on the drugs being prescribed or the links made between the current order and other elements of the patient's record, such as problems, laboratory results, and other drugs or diagnoses, for example. Numerous studies have reported the positive effects of clinical decision support systems (CDSS) on patient outcomes, such as fewer duplicate orders, dosage errors, drug interactions, and missed or delayed actions using reminders, to name a few [1-4]. The benefits of CPOE have already been demonstrated in the improved cost-efficiency of care, either directly, by lowering adverse events and duplicate orders, or indirectly, by reducing lengths of stay [5-6]. Nevertheless, the burden of alerts and reminders must not be too high or alert fatigue could cause clinicians to override both important and unimportant alerts, thus jeopardizing the improvements in safety that a CDSS should be expected to bring [7]. In other words, the CDSS's specificity must be high. A few studies have reported on the unintended effects of CDSS in CPOE [8-10] and their occasional dramatic consequences on patient safety. These were related to delays in reporting adverse events, and thus therapy, leading to specific infectious or thrombotic complications in treatment [11], or to the cancellation of QT-alert

generation after proposed measures to reduce alert overload [12]. This is not a marginal problem. For example, a 2013 study published by Yeh, analyzing more than 1 million prescriptions from outpatient settings in Taiwan, reported a 91.5% override rate on the approximately 11,000 drug-drug interaction alerts proposed [13]. Understanding the reasons why clinicians override CDSS in CPOE has since received a lot of attention [14 -15]. In recent years, numerous studies have been published on the topic of alert improvements for CPOE. These addressed the theoretical background, such as models and frameworks [16], data representation [17] or behavioral theories [18], usability and interfaces [19](20), perceptions and expectations [21], simulation [22], effectiveness monitoring [23](24), and decision support specificity [25], among other issues.

The present study focuses on the predictive value of CPOE. One can consider the CDSS in CPOE to be like any other decision support instrument in medicine: a tool with a positive and negative predictive value. As mentioned above, some previous studies have focused on evaluating the predictive value of decision support in CPOE, and the positive predictive values (PPVs) reported were usually below 20% and as low as 5% [26-30]. A study by van der Sijs et al. stated that 49% to 96% of alerts were overridden [31]. When looking at the overridden true alerts, the present study identified a range of human factors responsible:

alert fatigue due to a poor signal-to-noise ratio as a result of a low PPV;

usability issues, such as bad ergonomics, misinterpretation, or unnoticed alerts;

disagreements with guidelines;

physicians' belief in their own knowledge;

lack of time.

Further understanding has been provided by questionnaires and focus groups that allowed physicians to evaluate the most important factors for useful, easy-to-use alerts [32-33].

These showed that drug-related alerts were rated more useful than alerts reminding the clinician of the state of the patient's health or disease. Shah et al. suggested that an approach based on a careful selection of alerts so as to improve the relevancy, severity, likelihood, and strength of clinical evidence would improve the acceptance of alerts [34]. Bates et al. put forward "Ten commandments for effective clinical decision support"[35]. Because of the high expectations healthcare professionals have for CDSS in CPOE, as well as the related costs and potential unintended consequences, we decided to carry out a systematic review of the literature on CPOE, CDSS, and predictive value, and their associations with alert fatigue.

Materials and method

Selection criteria

We targeted publications evaluating the clinical relevance of CDSS in computerized patient records implementing CPOE.

Search strategy

Research in this field has evolved in recent years, and an extensive search of the literature was made for studies published between February 2009 to March 2015, using the following queries in PubMed:

"Clinical Information System": CPOE, Medical Order Entry Systems, Alert Systems, Order Entry, Decision Support Systems

"Relevance": sensitivity, sensibility, predictive, fatigue, overload, overcharge, burden, override, over alerting, ignore

(CPOE[all fields] OR "Medical Order Entry Systems"[all fields] OR "Alert Systems"[all fields] OR "Order Entry"[all fields] OR "Decision support Systems"[all fields]) AND ((sensitivity[All

Fields] OR sensibility[All Fields] OR predictive[All Fields]) OR (fatigue[All Fields] OR overload[All Fields] OR overcharge[All Fields] OR burden[All Fields] OR override[All Fields] OR overalerting[All Fields] OR ignore[All Fields]))

The following limits were applied to all queries:

English language

only articles available in full text

assessing medication

numerical data available

We excluded qualitative studies, user-satisfaction or opinion surveys, physician adherence studies, and analyses of the impact of human factors.

Selection of relevant publications

First, the three reviewers (DC, GF, CL) selected references independently based on their titles and according to the review study's inclusion and exclusion criteria. When results were discordant, the final choice was made by consensus. Next, they independently read and assessed the abstracts of all the papers identified. When no abstract was available, full-text papers were retrieved and reviewed so that only relevant papers were retained. Again, the three reviewers solved any disagreements by consensus. In the absence of an agreement, the abstract was provisionally included for consideration subject to reading the full text.

Abstracts that were rated as relevant to the research question were kept and all full-text papers were retrieved. Then, each retrieved article's reference section was searched for additional relevant literature which might be included.

Two reviewers (DC, GF) assessed the quality of the papers selected by using a standardized evaluation process based on the exclusion and inclusion criteria. For papers to be selected for the final review, the levels of predictive value, sensitivity (Se), or specificity (Sp) were

retrieved or calculated if possible. Evaluation disagreements between the two reviewers were resolved by the third reviewer (CL).

Results and Discussion

Selection of studies

The database search retrieved 928 matching references. A first evaluation resulted in 402 potentially interesting references. Initial sifting, based on titles and applying the inclusion and exclusion criteria, resulted in the exclusion of 311 articles, reducing the initial set to 91 titles requiring further screening. From the 91 abstracts evaluated, 26 papers were retrieved, reviewed, and included in the next phase of the review. The additional search through the selected studies' reference sections resulted in 20 additional potentially relevant articles. Of these, four were included in our analysis. The review selection process is summarized in Fig. 1.

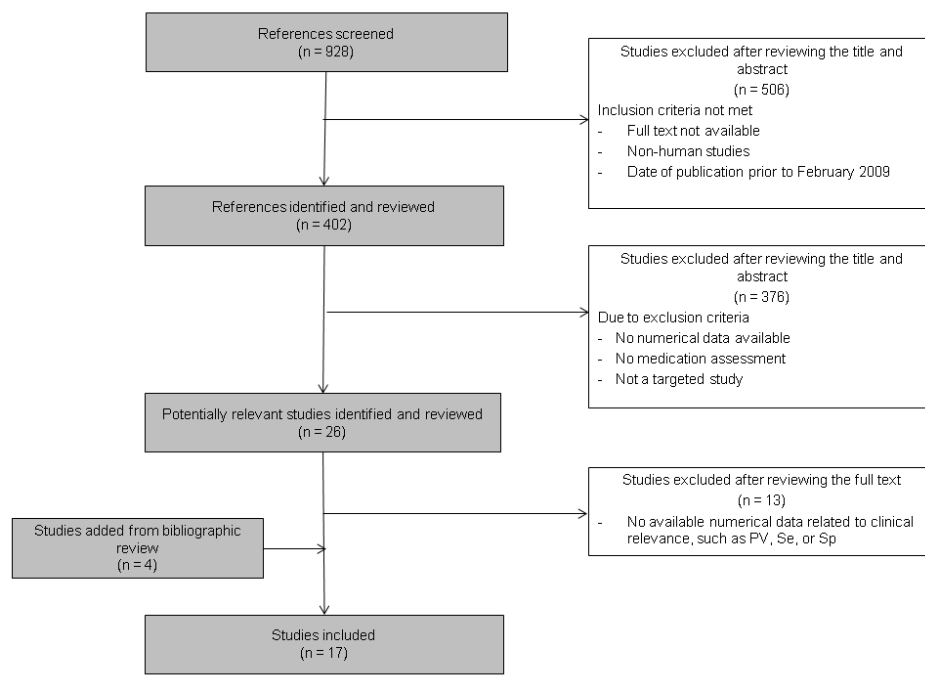


Fig 1. Flow chart.

Description of studies

Including the additional search references, the final sample of 17 studies that met our eligibility criteria, as listed in Table 1, were published between 1998 and 2015.

Table 1. Characteristics of the studies included in the paper.

Source	Study design	Study period	Study site	Study ward	No. patients with an alert
Riggio et al., 2008	Control/intervention	3 weeks	728-bed hospital	medicine, surgery, pediatric	Control group: 47 Intervention group: 53
Cash, 2009	Retrospective analysis	–	hospital	pediatric	–
Van der Sijs et al., 2010	Control/intervention	1 month	807-bed hospital	–	–
FitzHenry et al., 2011	Retrospective analysis	7 months	807-bed hospital	–	2,404
Eppenga et al., 2014	Cross-sectional	5 days	800-bed hospital	–	619
Moore et al., 2009	Prospective observational	5 months	684-bed hospital	–	456
Fritz et al., 2012	Prospective observational	–	850-bed hospital	internal medicine	100
Harinstein et al., 2012	Prospective observational	8 weeks	medical center	medical and cardiac intensive care	64
Zorina et al., 2012	Cross-sectional	1 year	850-bed hospital	neurological	484
Beeler et al., 2013	Retrospective analysis	90 weeks	850-bed hospital	–	922
Rommers et al., 2013	Prospective observational	5 months	hospital	internal medicine, cardiology, lung, gastrointestinal, hematology	931
Stultz et al., 2013	Retrospective analysis	1 month	350-bed hospital	pediatric	573
Stultz et al., 2014	Retrospective analysis	1 month	350-bed hospital	pediatric	189
Dormann et al., 2004	Prospective study/retrospective analysis	6 months	hospital	gastroenterological	377
Raschke et al., 1998	Prospective case	6 months	650-bed hospital	non-obstetrics	9,306
Silverman et al., 2004	Retrospective analysis	3 one-year periods	726-bed teaching institution	tertiary care	
Handler et al., 2007	Systematic review	12 studies	hospital	–	–

The papers predominantly analyzed interruptive alerts ($n = 7/8$ notified). Various alert targets were used and are described in Table 2. The main ones described were drug-lab interactions ($n = 11$), drug-dosage interactions ($n = 8$), drug-drug interactions ($n = 6$), duplicate orders ($n = 3$), and drug-allergy interactions ($n = 3$).

Table 2. Characteristics of alerts included in the paper.

Source	Alert target	Alert notification
Riggio et al., 2008	Drug-lab interaction: HIT	Interruptive alert
Cash, 2009	Drug-drug interaction Drug-lab interaction Duplicate order Drug-dosage interaction Drug-allergy interaction	Interruptive alert
Van der Sijs et al., 2010	Drug-dosage interaction: Overdosage Drug-drug interaction Drug-dosage interaction Drug-allergy interaction Drug-pregnancy interaction: contraindication Duplicate order Drug-lab interaction: bad renal function Drug-pharmacogenetic interaction: poor metabolizer	Interruptive alert Commercial system
FitzHenry et al., 2011	Drug-dosage interaction: warfarin	Interruptive alert
Eppenga et al., 2014	Basic: Drug-drug interaction Duplicate order Advanced: Drug-drug interaction Drug-dosage interaction Drug-lab interaction Drug-lab interaction: missing laboratory value Drug-disease interaction Drug-age interaction	Interruptive alert
Moore et al., 2009	Drug-lab interaction developing ADE: hypoglycemia, hypokalemia, hyperkalemia, and thrombocytopenia	–
Fritz et al., 2012	Drug-drug interaction	Commercial system
Harinstein et al., 2012	Drug lab interaction: drug-induced thrombocytopenia	Commercial system
Zorina et al., 2012	Drug-drug interaction	Commercial system
Beeler et al., 2013	Drug-drug interaction	Non-interruptive alert
Rommers et al., 2013	Drug-lab interaction: ADE system	–
Stultz et al., 2013	Drug-dosage interaction	Interruptive alert
Stultz et al., 2014	Drug-dosage interaction	Interruptive alert
Dormann et al., 2003	Drug-lab interaction: predicted ADE	–

Raschke et al., 1998	Drug-monitoring interaction: predicted ADE Drug-age interaction: predicted ADE Drug-lab interaction: predicted ADE	–
Silverman et al., 2004	Adverse-Drug-Event-Detection System Drug-allergy interaction Drug-drug interaction Therapeutic duplication Drug-dosage interaction Drug-lab interaction	–
Handler et al., 2007	Antidote Drug-lab interaction Drug-dosage interaction: sub-therapeutic medication levels	–

These articles report the predictive value or Se (ability to generate alerts in potentially dangerous situations) and Sp (inability to prevent irrelevant alerts) of the alerts studied. PPV was defined as the number of relevant medication alerts (true positives) out of the total number of alerts (sum of true and false positives). Se was defined as the number of patients with an adverse drug event (ADE) detected by an alert, out of the total number of patients with a positive ADE. Sp was defined as the number of patients without an ADE and with no warning alert, out of the total number of patients without an ADE. As shown in Table 3, four papers did not report any PPV, although the present study's authors were able to calculate it for two of those articles. The PPV found in the articles were usually low and heterogeneous: mostly between 20% and 40%. Despite the diversity of target alerts, alert notifications, study designs, and study periods of the papers included in this review, it seems that PPVs were higher for drug-lab interactions (from 2.3% to 83%) than they were for drug-dosage interactions (from 8% to 13.8%) or drug-drug interactions (from 1.6% to 48%). More, advanced CDSS [36], showed higher PPV than the more basic ones (17% vs 97%).

Table 3. PPV for studies included in the review.

Source	No. of alerts	Positive Predictive Value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	False Positive (%)
Riggio et al., 2008	41,922	2.3	87	87	
Cash, 2009	–	1.4			
Van der Sijs et al., 2010 ^c	–	–	38–79	11–89	
FitzHenry et al., 2011 ^c	2,308	–			46–85
Eppenga et al., 2014	basic 2,607 / advanced 2,256	Basic: 5.8 / Advanced: 17 (p < 0.05)			
Moore et al., 2009	611	4.0–31.2			
Fritz et al., 2012	743	5.7–8	9.1–87.9		
Harinstein et al., 2012	350 (204/12/134)	36–83			
Zorina et al., 2012	1,759 / 1,082	24 / 48	70.6 / 72.4		
Beeler et al., 2013 ^a	7,902	1.6 (p = 0.002)			
Rommers et al., 2013	2,650 (963/722/437)	8			
Stultz et al., 2013 ^b	3,774	13.8			
Stultz et al., 2014	257	8 (95% CI: 6.8–9.3)	60.3 (95% CI: 54.0–66.3) p = 0.02	96.2 (95% CI: 96.0–96.3%)	
Dormann et al., 2003	2,328 (1,748/580)	Prospective study 25(13–40) / Retrospective analysis 32(18–67)	91 / 40	23 / 76	
Raschke et al., 1998	1,116 (803/313)	24–97			
Silverman et al., 2004	3,117 / 7,390 / 6,136	0–60			
Handler et al., 2007	–	Antidotes: 9–11 Laboratory test result: 3–27 Supra-therapeutic medication levels: 3–50			

^a PPV calculated for the review: PPV was defined as the quotient of the number of advice/interventions to prevent a possible ADE and the total number of alerts generated

^b PPV calculated for the review: PPV was defined as number of correct alerts in comparison to Lexicomp

^c No PPV available

In the following subsections, we have grouped the factors that influenced PPV.

The types of alert influencing PPV. In general, PPV increased when the risk increased. For example, PPV was higher for drug-dosage interactions than for antidote alerts and drug-lab interactions. This is probably due to the higher risk of experiencing an ADE [37].

Furthermore, the PPV was lower in prevention (the opportunity to prevent ADEs) than in detection (evaluate or treat possible existing ADEs): 24% vs 97% [38]. Additionally, it was shown that the PPV of alerts targeting drug-lab interactions varied with the choice of the alarm signal. Indeed, for a laboratory value lower than the maximum defined value, the PPV of the alert was 36% (95% CI: 29%–43%). If an alert was activated after at least a 50% decrease in the value between the last two laboratory results, the PPV increased to 83% (95% CI: 62%–104%). For two consecutive decreases, with at least a 25% difference between the third most recent and the most recent platelet count, the PPV was 40% (95% CI: 32–48) [39]. Furthermore, it has been shown that the PPV of safety alerts aimed at high risk patients was higher (PPV = 14%) than when dealing with initiation of a drug (PPV = 6%), on-going use of a drug (PPV = 6%), advice (PPV = 7%), and medication used to treat an ADE (PPV = 0%) [29]. In summary, the PPV of alerts is usually very low. However, several factors seem to improve PPV.

Contextual information improves PPV. The PPV of advanced alerts is higher than for basic alerts because they are more specific. Advanced CDSS, such as using patients' characteristics and laboratory test results, have a higher PPV than basic ones. For example, Eppenga et al. showed that using information from the laboratory and a few other specific pieces of information increased the PPV from 12.2% to 23.3% ($p < 0.05$) and that PPV was higher in advanced systems than in basic ones (17% vs 5.8%, $p < 0.05$) [26]. Other factors, such as specifying the administration route, can influence PPV because not distinguishing a route of administration increases the false positive rate. This is because the risk of developing an ADR can vary according to the administration route [39]. Further advances in dosing alert systems should aim to improve the Se of alerts. The Se of the system for identifying dosing errors increased from 54.1% (95% CI: 47.8 to 60.3) to 60.3% (95% CI: 54.0 to 66.3) in a

customized dose range system ($p = 0.02$). The system's Se for under-dosage was 49.6% without customization, and this increased to 60.3% with customization ($p = 0.01$) [40]. Furthermore, it has been highlighted that PPV differs according to patients' characteristics and co-morbidity: for alerts on the risk of developing hypoglycemia, the PPV was higher for patients with sulfonylureas in their drug regimens (45.7% vs 28.4%, $p = 0.043$) and for patients with three or more chronic medical conditions (35.7% vs 22.7%, $p = 0.049$). The PPV of an alert warning of the risk of developing hyperkalemia was higher for patients with serum creatinine > 2.0 mg/dL (50.0% vs 16.0%, $p = 0.014$) [41].

The PPV can vary according to the types of alerts. Among the five types of alerts with the best PPV (34.1%–73.3%), three were drug-lab interactions, which are advanced alerts. In parallel, of the 10 alerts described as being the least relevant (PPV between 0% and 4.5%), eight were drug-drug interactions [26].

Finally, the PPV varies according to the specific target. A study of alerts aimed at identifying four types of ADE showed that some of them could have a lower PPV: the PPV was only 4.0% (95% CI: 1.3%–9.1%) for hypokalemia, versus 31.2% (95% CI: 18.2%–46.6%) for hypoglycemia, 31.1% (95% CI: 25.1%–37.8%) for hyperkalemia, and 20.6% (95% CI: 11.7%–32.1%) for thrombocytopenia. Furthermore, the effect of an alert can differ according to the medical specialty. In a study by Riggio et al., a surgery department ordered laboratory tests earlier than a general medicine department when alerts were activated, probably because surgeons were more aware of the importance of the platelet counts that were being observed in the study [42]. The PPV can also vary according to the alert's pharmacological target. For example, anti-infective drugs are excluded from alerts concerning drug dosage interactions in order to limit the number of false-positives because these drugs could present patients specific dosing adjustment and multiples indications [43].

Even the most basic systems usually show good Se. They thereby allow medical professionals to detect drug-related problems more comprehensively: a pharmacy department increased the number of their clinical interventions by 15% after the introduction of a CDSS [40]. However, the impact of a true positive alert can be paradoxical. For example, patients presented no reduction in ADEs, time to therapeutic intervention, or time to laboratory testing in an alert group, and physicians waited 1.6 days longer before stopping a treatment inducing ADE in that alert group ($p = 0.049$) [42]. This result could be due to alert fatigue induced by a low PPV.

The present study has several limitations that are due to the lack of currently available scientific evidence. Only a small number of the studies analyzed were carried out using evidence-based medicine. There was also a wide heterogeneity in how results were reported, completeness, and evaluation methodologies, thus limiting the reliability of pooling the PPV of alerts across publications. PPV also varies according to prevalence, and thus according to the patient and/or hospital context—it could thus vary between studies. Many of the studies contained some biases, or introduced some types of biases into the overall assessment. Studies about interruptive alerts had some homogeneity in their methodology, and studies on decision support were mostly about three types interactions: drug-lab, drug-drug, and drug dosages. These three types of interactions were the easiest to implement and there are several large databases available for each of them.

In general, systems that do not take patients' specific clinical information into account and use only external databases demonstrate the lowest predictive value; systems that have a specific source of knowledge and use the greatest number of patients' individual characteristics have the highest PPV.

Conclusion

The positive predictive value of clinical decision support systems for computerized provider order entry, as reported in the literature, varies massively from 5.8% to 83%, with the majority of results between 20% and 40%. Drug-drug interaction alerts have the lowest PPV and drug-lab alerts have the highest.

Our literature review leads us to suggest that the best strategy to use with a CPOE is to adapt and carefully optimize the database driving the knowledge for activating alerts. Furthermore, the CDSS should take into account as many of the patient's characteristics as possible. The efficiency of the alerts, and thus their PPV, is more important than a very large database of knowledge that may generate lots of false positives, which reduce PPV and generate alert fatigue.

Advanced alert systems should aim to improve their Se and PPV. In order to reduce the number of false positive alerts, contextual data from different sources, such as the pharmacy, demographic data, or laboratory tests, should be integrated into the system.

The US Institute of Medicine has suggested that systems should be designed so as to make it "hard for people to do the wrong thing and easy for people to do the right thing"[44]. However, with PPVs as low as those seen in the literature, it seems, unfortunately, that many computerized patient records tend to make hard for people to do the right thing and easy for people to do the wrong thing.

Bibliography

1. Abramson EL, Kaushal R. Computerized provider order entry and patient safety. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Dec;59(6):1247–55.
2. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2526–34.
3. 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 May 1;20(3):470–6.
4. van Rosse F, Maat B, Rademaker CMA, van Vught AJ, Egberts ACG, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):1184–90.
5. Forrester SH, Hepp Z, Roth JA, Wirtz HS, Devine EB. Cost-effectiveness of a computerized provider order entry system in improving medication safety ambulatory care. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014 Jun;17(4):340–9.
6. Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, Mol PGM, Lenderink AW, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inf.* 2014 Aug;83(8):572–80.
7. Slight SP, Seger DL, Nanji KC, Cho I, Maniam N, Dykes PC, et al. Are we heeding the warning signs? Examining providers' overrides of computerized drug-drug interaction alerts in primary care. *PloS One.* 2013;8(12):e85071.
8. Magid S, Forrer C, Shaha S. Duplicate orders: an unintended consequence of computerized provider/physician order entry (CPOE) implementation: analysis and mitigation strategies. *Appl Clin Inform.* 2012;3(4):377–91.
9. Ash JS, Sittig DF, Campbell EM, Guappone KP, Dykstra RH. Some unintended consequences of clinical decision support systems. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp AMIA Symp.* 2007;26–30.
10. Cowan L. Literature review and risk mitigation strategy for unintended consequences of computerized physician order entry. *Nurs Econ.* 2013 Feb;31(1):27–31, 11.
11. Strom BL, Schinnar R, Abera F, Bilker W, Hennessy S, Leonard CE, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010 Sep 27;170(17):1578–83.
12. van der Sijs H, Kowlesar R, Aarts J, Berg M, Vulto A, van Gelder T. Unintended consequences of reducing QT-alert overload in a computerized physician order entry system. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Sep;65(9):919–25.
13. Yeh M-L, Chang Y-J, Wang P-Y, Li Y-CJ, Hsu C-Y. Physicians' responses to computerized drug-drug interaction alerts for outpatients. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013 Jul;111(1):17–25.

14. Perna G. Clinical alerts that cried wolf. As clinical alerts pose physician workflow problems, healthcare IT leaders look for answers. *Healthc Inform Bus Mag Inf Commun Syst*. 2012 Apr;29(4):18, 20.
15. Coleman JJ, van der Sijs H, Haefeli WE, Slight SP, McDowell SE, Seidling HM, et al. On the alert: future priorities for alerts in clinical decision support for computerized physician order entry identified from a European workshop. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:111.
16. Wipfli R, Lovis C. Alerts in clinical information systems: building frameworks and prototypes. *Stud Health Technol Inform*. 2010;155:163–9.
17. Luna D, Otero V, Canosa D, Montenegro S, Otero P, de Quirós FGB. Analysis and redesign of a knowledge database for a drug-drug interactions alert system. *Stud Health Technol Inform*. 2007;129(Pt 2):885–9.
18. Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, et al. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2009 Aug;16(4):531–8.
19. Khajouei R, Jaspers MWM. CPOE system design aspects and their qualitative effect on usability. *Stud Health Technol Inform*. 2008;136:309–14.
20. Tsopra R, Jais J-P, Venot A, Duclos C. Comparison of two kinds of interface, based on guided navigation or usability principles, for improving the adoption of computerized decision support systems: application to the prescription of antibiotics. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2014 Feb;21(e1):e107–16.
21. Jung M, Hoerbst A, Hackl WO, Kirrane F, Borbolla D, Jaspers MW, et al. Attitude of physicians towards automatic alerting in computerized physician order entry systems. A comparative international survey. *Methods Inf Med*. 2013;52(2):99–108.
22. van der Sijs H, van Gelder T, Vulto A, Berg M, Aarts J. Understanding handling of drug safety alerts: a simulation study. *Int J Med Inf*. 2010 May;79(5):361–9.
23. Reynolds G, Boyer D, Mackey K, Povondra L, Cummings A. Alerting strategies in computerized physician order entry: a novel use of a dashboard-style analytics tool in a children's hospital. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp AMIA Symp*. 2008;1108.
24. Zimmerman CR, Jackson A, Chaffee B, O'Reilly M. A dashboard model for monitoring alert effectiveness and bandwidth. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp AMIA Symp*. 2007;1176.
25. Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Nov;10(6):871–82.
26. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JMH, Hermens WAJJ, Wensing M, De Smet PAGM. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2012 Feb;19(1):66–71.
27. Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar H-J. A computerized adverse drug event alerting system using clinical rules: a retrospective and prospective comparison with

- conventional medication surveillance in the Netherlands. *Drug Saf.* 2011 Mar 1;34(3):233–42.
28. McCoy AB, Thomas EJ, Krousel-Wood M, Sittig DF. Clinical decision support alert appropriateness: a review and proposal for improvement. *Ochsner J.* 2014;14(2):195–202.
29. Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar H-J, 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.* 2013 Sep;59(1):15–21.
30. Fritz D, Ceschi A, Curkovic I, Huber M, Egbring M, Kullak-Ublick GA, et al. Comparative evaluation of three clinical decision support systems: prospective screening for medication errors in 100 medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Aug;68(8):1209–19.
31. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2006 Apr;13(2):138–47.
32. Krall MA, Sittig DF. Subjective assessment of usefulness and appropriate presentation mode of alerts and reminders in the outpatient setting. *Proc AMIA Annu Symp AMIA Symp.* 2001;334–8.
33. Krall MA, Sittig DF. Clinician’s assessments of outpatient electronic medical record alert and reminder usability and usefulness requirements. *Proc AMIA Annu Symp AMIA Symp.* 2002;400–4.
34. Shah NR, Seger AC, Seger DL, Fiskio JM, Kuperman GJ, Blumenfeld B, et al. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2006 Feb;13(1):5–11.
35. 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.* 2003 Dec;10(6):523–30.
36. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:29–40.
37. Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2007 Aug;14(4):451–8.
38. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA.* 1998 Oct 21;280(15):1317–20.
39. Harinstein LM, Kane-Gill SL, Smithburger PL, Culley CM, Reddy VK, Seybert AL. Use of an abnormal laboratory value-drug combination alert to detect drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012 Jun;27(3):242–9.
40. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2004 Aug 1;61(15):1599–603.

41. Moore C, Li J, Hung C-C, Downs J, Nebeker JR. Predictive value of alert triggers for identification of developing adverse drug events. *J Patient Saf.* 2009 Dec;5(4):223–8.
42. Riggio JM, Cooper MK, Leiby BE, Walenga JM, Merli GJ, Gottlieb JE. Effectiveness of a clinical decision support system to identify heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Aug;28(2):124–31.
43. Stultz JS, Porter K, Nahata MC. Sensitivity and specificity of dosing alerts for dosing errors among hospitalized pediatric patients. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2014 Oct;21(e2):e219–25.
44. 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, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>

Article 3

Computerization of clinical pharmacist interventions using a clinical decision support system for the electronic health record: eligibility and complexity

Title:

Computerization of clinical pharmacist interventions using a clinical decision support system
for the electronic health record: eligibility and complexity

Delphine Carli-Ghabarou^{1, 2}; Bertrand Guignard^{1, 3}, Ph.D.; Christian Lovis⁴, MD MPH; Pascal
Bonnabry^{1, 2}, Ph.D

¹ Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

² School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva,
Switzerland

³ Division of clinical pharmacology and toxicology, Geneva University Hospitals, Geneva,
Switzerland

⁴ Division of Medical Information Sciences, Geneva University Hospitals and University of
Geneva, Geneva, Switzerland

Corresponding author:

Delphine Carli-Ghabarou

Pharmacy

Geneva University Hospitals

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1211 Geneva 14

Switzerland

Phone +41 (0) 22 372-3488

Fax +41 (0) 22 372-3990

Email delphine.carli@hcuge.ch

Funding: We confirm that there are no financial or other potential conflicts of interest relevant to this article.

Abstract

Purpose

This study aimed to determine which DRPs identified by a CP could be integrated into a CDSS and then assessed the complexity of that integration.

Methods

The DRPs identified by a CP, collected during a prospective study, were matched with a developed CDSS classification. Once allocated to different classes, an integration complexity score was developed, divided into 3 parts—technical, human, organizational—each scoring from 1 to 4. The integration complexity score was stratified into three groups: low, medium, high.

Results

A CP proposed 383 DRPs for the study, of which 32 were excluded. The computerization of 5.7% of DRPs was considered impossible. The remaining 331 could technically be integrated into a CDSS; 196 of these were related to patient-specific information. Of the DRPs computerized into the CDSS, 40% were classified as being of low integration complexity, with 24% medium and 35% high. The CP made 146 interventions: in 50% of low-complexity, 62% of medium-complexity, and 44% of high-complexity integration level. Physicians accepted comparable rates of the CP's medium (84%) and low (85%) integration complexity levels but accepted 94% of high complexity interventions.

Conclusion

Interventions by a CP cannot be fully replaced by CDSSs, however, most of them can be, with varying degrees of integration complexity. Nevertheless, the CDSS pertinence is not guarantee as information related to the decision making is still insufficient for full

computerization and the generation of alerts that consider a weighing of interests and context. Human judgment remains important in deciding the pertinence of CDSSs.

Abbreviations

ADE, adverse drug event

CPOE, computerized provider (or physician) order entry

CDSS, clinical decision support system

CP, clinical pharmacist

DRPs, drug-related problems

EHR, electronic health record

Introduction

Between 0.7% and 6.5% of hospitalized patients experience adverse drug events (ADEs), defined as any damage resulting from either the use of a drug or an intervention by a health care professional linked to a drug¹. Between 17% and 56% of ADEs are the consequence of medication errors and are therefore preventable¹. Medication errors are the result of unintentional organizational failures in the therapeutic management of the patient's drug; they may occur during the prescribing, transcribing, preparing, dispensing, or administering of the drug. The majority² occurs during prescribing³⁻⁴, and especially (51%) during the first day of hospitalization; the subsequent risk of a prescribing error decreases over time⁵.

Computerized provider order entry (CPOE) is defined as a process of entering medication orders, or other physician's instructions, electronically instead of on paper⁶. When used correctly, developed CPOE can reduce the occurrence of medication errors at all stages, from prescription to administration^{7,8}.

Clinical pharmacy is a discipline of pharmacy that aims to optimize the quality and safety of drug use. Several studies have demonstrated the positive impact of pharmaceutical interventions by clinical pharmacists (CPs), with an improvement in the quality of prescribing and a reduction in the occurrence of drug-related problems (DRPs) and ADEs⁹⁻¹¹. One study showed that 79% of pharmaceutical interventions improved patient care, and 22% of these also saved money¹². However, in some countries, the pool of CPs is too small to cover all wards. It could, therefore, be useful for CPs and other clinical staff throughout institutions to use clinical decision support systems (CDSSs)—active knowledge systems that generate specific advice with the aim of optimizing drug prescription throughout their institution¹³. These CDSSs would relieve CPs from some basic interventions and allow them to focus on more complex DRPs requiring interventions with greater added value¹⁴. Indeed, one study

estimated that about 60% of all medication errors might have been prevented by using CDSSs in conjunction with CPOE¹⁵. Several studies have shown that computerized reminders can improve drug dosing^{16, 17}, primary-care screening¹⁸⁻²¹, and adherence to clinical guidelines²². Furthermore, a systematic review of almost 70 studies showed that potential DRPs can be automatically highlighted by CDSSs, improving clinicians' performances²³.

However, currently, CDSSs generate many alerts that are regularly overridden. Several reasons for rejecting alerts have been suggested in the literature, including their lack of sensitivity and specificity²⁴. Indeed, about 90% of all warnings were simply ignored because they were judged to be irrelevant^{7, 25}. Prescribers more frequently take notice of CDSS alerts with a high degree of relevance (73%) than those with a lower degree of relevance (4% to 51%)²⁶. To be useful, computer reminders should be both sensitive and specific, otherwise the fatigue which physicians often face may lead them to reject also the relevant alerts²⁷⁻³¹. Improving the relevance of alerts could help minimize the alert burden, the effects of physicians' fatigue and the chances of overriding alerts. More relevant alerts require to have identified relevant pharmacological targets. The analyses of DRPs highlighted by a CP could help identify them.

Study aim

This study aimed to assess whether the detection approach of DRPs by a CP could be integrated into a clinical information system through CDSSs. The purposes of the study were: (i) to evaluate the feasibility of integrating the DRPs detection into computerized CDSSs; (ii) to assess the complexity of integration into the CDSS identified; and (iii) to analyse the impact of the development of CDSSs on the rate of DRPs detected by CPs

Methods

Data source for DRPs

A CP and a clinical pharmacologist collected data over a six-month period (September 2011 to February 2012) using a prospective observational methodology in two internal medicine wards at the Geneva University Hospitals³². During this time, the researchers attended 16 medical rounds with 22 prescribers and included 145 patients in their medication analysis (52% male, mean age of 68 years old (range 21–99, SD 16)). A total of 1,523 prescription lines were recorded, with a mean of 10.6 prescription lines per patient (range 0–21, SD 4.0). The CP detected 383 DRPs that had not been previously identified by the caregivers, with a mean of 2.7 DRPs per patient (range 0–12, SD 2.4).

Data analysis

In order to estimate which types of problems the CDSSs should be able to detect or warn healthcare professionals about, the 383 DRPs identified were compared to an adapted version of a previously published classification of CDSSs³³. When starting the present study, it was noted that this previous classification had certain limitations. The initial classification was thus modified for the present study in order to obtain a more functional structure for the analysis of DRPs. In the updated classification, the different types of CDSSs were still categorized using four themes: i) the prescribed drug: current drug-specific information, such as monographs (e.g., dosage); ii) the comedication: the primary drug's reactions with other active drugs used by the patient (e.g., interaction); iii) the process: setting-related CDSS (e.g., logistics); and iv) the patient: CDSSs requiring an electronic health record (e.g., parameters such as abnormal laboratory values).

The classification's structure, as described in Table 1, was simplified. Several categories were removed (e.g., information about cumulative doses) or added (e.g., nutritional status). A total of 42 different CDSS categories were defined and classified into 14 axes that were linked to one of the four dimensions. In each axe, each category of CDSS was refined using a set of actions and specifications in order to integrate DRPs study. As an example, the category of laboratory values in the fourth dimension contains several actions, such as "abnormal laboratory values", "return to normal laboratory value" or "time". Then the "time" action is divided into specifications: "Detection of fast variation of drug laboratory value" and "Conduct of laboratory tests: therapeutic tolerance/efficiency".

Table 1: Classification of clinical decision support

DIMENSIONS	I. Prescribed drug	II. Co-medication
AXES	Dilution Dosage Time Route	Interactions Duplicates
DIMENSIONS	III. Process	IV. Patient
AXES	Logistics Reconciliation Price Administration	Demographics Lifestyle Conditions Parameters

Two of the authors (DC, BG) independently assessed the 383 DRPs identified and categorized their mechanisms of detection among the 42 CDSS categories. When a DRP did not fit into any CDSS category, its detection was considered non-eligible for computerization. When the authors' assessments failed to match, the final choice of category was made by consensus following discussions with a third author (PB).

Complexity of integration into of the CDSS

An integration complexity score was created to determine the difficulty of computerizing each DRP detection into CDSS. The final complexity score was an unweighted aggregate of three parameters: technical (related to the CDSS), organizational (related to the accessibility of databases), and human (related to the efforts required for documentation). Each parameter scored from 1 to 4, according to the degree of integration complexity, as shown in Table 2.

Table 2: Calculation of integration complexity score

Technical		Organizational		Human	
CDSS Dimension		Data type		Effort needed for documentation	
<i>Category</i>	<i>Score</i>	<i>Category</i>	<i>Score</i>	<i>Category</i>	<i>Score</i>
Dimension I: Prescribed drug	1	Numerical data	1	Repository manager	1
Dimension II: Co-medication	2	Code data in a classification e.g., ICD-10 ^a , MedDRA ^b	2	Administrative staff	2
Dimension III: Process	3	Complex ontologies e.g., SNOMED ^c	3	Population of caregivers nurses	2
Dimension IV: Demographic Patient data	Digital data	Unstructured data	4	Population of attending physicians	3
	Potentially available digital data e.g., weight			Care network	4
	No digital data				

^a ICD-10, International Classification of Diseases 10th Revision.

^b MEDDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

^c SNOMED, Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms

Two authors (DC, BG) independently assigned a score to each category of DRP detection. When scores did not match, the final choice was made following discussions with the third investigator (PB). The final complexity score was calculated by adding the scores attributed

to each parameter, without assigning a weighting factor. Scores for the complexity of integration into the CDSS were subsequently used to stratify DRPs into three groups:

1. Low level of complexity: [3–6] points;
2. Medium level of complexity: [6–9] points;
3. High level of complexity: [9–12] points.

Impact of the development of CDSSs on the rate of DRPs detected by CPs

The rates of interventions performed by CPs at the request of prescribers were compared for when CDSSs were or were not available in the hospital electronic health record (EHR). First, we identified the CDSSs available in our EHR; then we identified them in our nomenclature. Finally, we compared the DRPs classified in our nomenclature when CDSSs are or are not available in order to compare their numbers, rates of intervention and their acceptance.

Results

Data source for DRPs

Of the 383 DRPs highlighted by the CP, 32 (8%) were excluded from the final analysis: 23 due to lost data, 6 because of duplicate data, and 3 due to information revealed during the rounds that had not been available on the clinical information system.

Data analysis

Among the 351 DRPs analyzed, only 20 (6%) were classified as not computerizable. For eight (2%) DRPs, such as those related to a drug-drug interaction involving more than two drugs, this was because of the system's intrinsic limitations. For 12 (3%) DRPs concerning improper drug selection, this was because there were excessive risks to patient safety (Figure 1). As an

example, the CP suggested a switch from prasugrel to clopidogrel because of a cured digestive hemorrhage during a previous treatment by prasugrel.

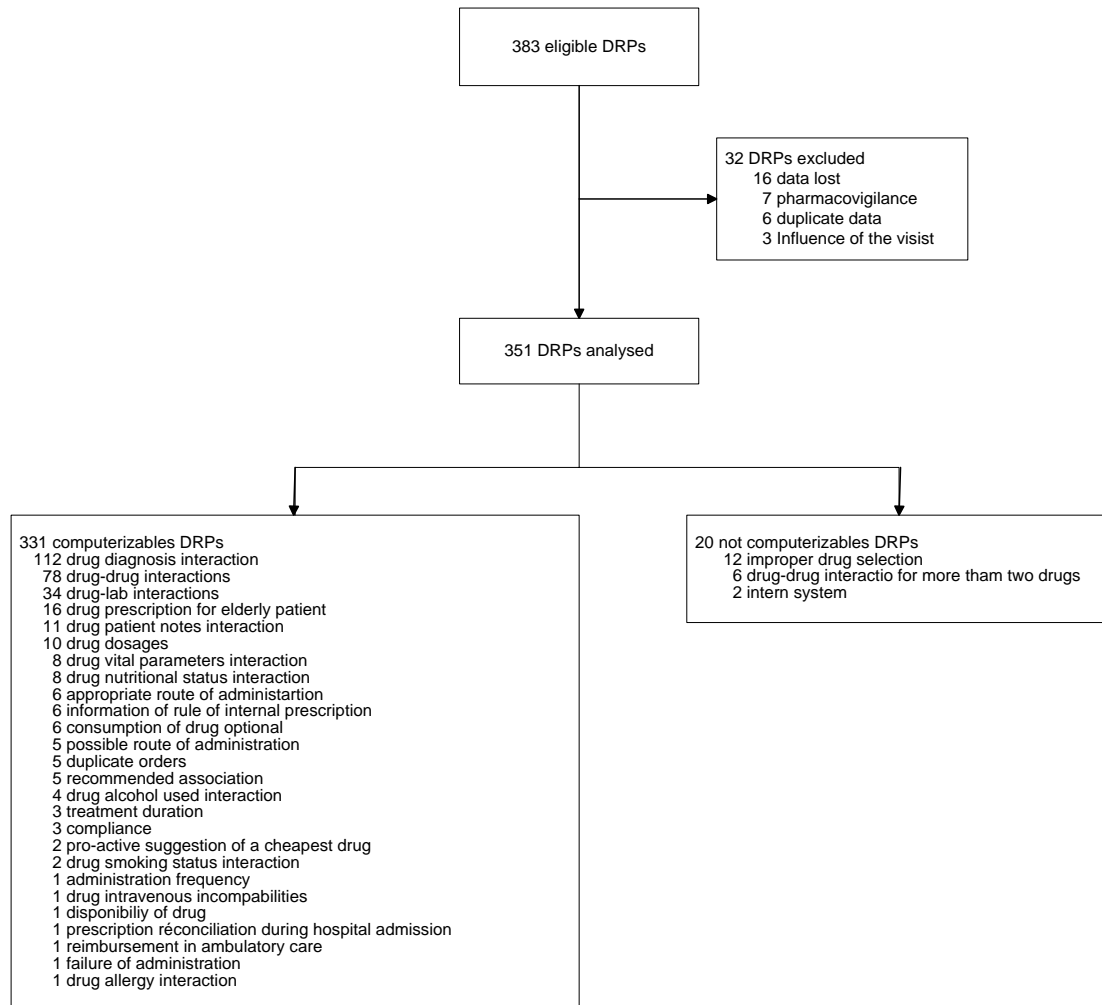


Figure 1: Flow chart

Finally, 331 (82%) of the 351 DRPs studied were considered valid for transferrable to CDSSs. The rate of rejection of interventions made by the CP seems to be more important for DRPs not eligible for computerization. This could show that pharmaceuticals interventions not accepted by physicians must correspond to complex clinical situations with detection process including too many parameters to be computerized (Table 3).

Table 3: Rate of acceptance of pharmaceuticals interventions for DRPs detection eligible or not for computerization

DRP Computerization	Eligible	Non-eligible	Total
Number of DRPs	331	20	351
Number (%) of pharmaceutical interventions made	167 (88)	12 (13)	179
Intervention rate	(50)	(60)	(51)
Number (%) of pharmaceutical interventions accepted by physicians	146 (97)	5 (3)	151
Rate of acceptance of interventions made	(87)	(42)	(80)
Number (%) of interventions refused by physicians	21 (75)	7 (25)	28
Rate of rejection of interventions made	(13)	(58)	(16)
Number (%) of DRPs without pharmaceuticals interventions made	164 (96)	7 (4)	171
Non intervention rate	(49)	(35)	(49)

Of these 331 DRPs, the CDSS would be able to alert prescribers to comedication risks in 89 (27%) cases (78 being related to drug-drug interactions) and to patient risks in 196 (59%) cases. Among these 196 DRPs, 112 (57%) involved drug-diagnosis interactions, 8 (4%) involved drug-lifestyle interactions, 25 (13%) involved drug-laboratory interactions, and 16 (8%) involved drug prescriptions for specific age groups. Only 25 (8%) and 21 (6%) DRPs involved the prescribed drug or the process, respectively. Only 50% of the detected DRPs led to interventions by the clinical pharmacist to physicians, with the highest rate ($n = 13$, 62%) for DRPs related to the process, and the lowest rate ($n = 34$, 38%) for those related to comedication. An average of 87% of interventions made by CPs was accepted by physicians (Table 4).

Table 4: Rate of DRPs detected and interventions made by CPs and accepted by physicians, by CDSS dimension

Dimension of CDSS	Dimension I: Prescribed drug	Dimension II: Co-medication	Dimension III: Process	Dimension IV: Patient	Total
Number (%) of DRPs	25 (8)	89 (27)	21 (6)	196 (59)	331
Number (%) of pharmaceuticals interventions made	15 (9)	34 (20)	13 (8)	105 (63)	167
Intervention rate	(60)	(38)	(62)	(54)	(50)
Number (%) of interventions accepted by physicians	13 (9)	33 (23)	13 (9)	87 (60)	146
Rate of acceptance of interventions made	(87)	(97)	(100)	(83)	(87)
Number (%) of interventions refused by physicians	2 (10)	1 (5)	0 (0)	18 (86)	21
Rate of rejection of interventions made	(14)	(0)	(0)	(17)	(13)
Number (%) of DRPs without pharmaceuticals interventions made	10 (6)	55 (36)	8 (5)	91 (56)	164
Non intervention rate	(40)	(62)	(38)	(46)	(50)

Complexity of integration into of the CDSS

Detections of DRPs were classified from the lowest to the highest level of integration complexity scores as follows: 40 % low-level, 24% medium-level, and 35% high-level complexity of integration. Detections of DRPs covered by the first two dimensions — prescribed drug and comedication — all scored low for integration complexity. Many detections of DRPs covered by the second two dimensions themes — process and patients — scored a medium level of integration complexity, the majority being in the process dimension. The vast majority of high levels of integration complexity was also observed in the patient dimension, with a few under the process dimension (Table 5).

Table 5: Integration complexity scores and levels for CDSS classification

Dimension	Axe	Category	Integration complexity score	Integration complexity level
I. Prescribed drug	DOSAGE	Minimum dose per time interval	3	Low
		Maximum dose per time interval	3	Low
		Usual dose	3	Low
		Usual stepwise dose	3	Low
	TIME	Timepoint of administration	3 ; 5	Low
		Frequency of administration	5	Low
		Duration of administration	3	Low
	ROUTE	Appropriate routes	5	Low
		Bioavailability per route	3	Low
		Possible route	5	Low
Modification of product		5	Low	
DILUTION	Parenteral preparation	3	Low	
II. Co-medication	INTERACTIONS	Two interacting drugs	5	Low
		Intravenous: consideration of route of administration	6	Low
		Recommended association	6	Low
	DUPLICATES	Identical active drug class (ATC)	4	Low
		Therapeutic duplications	4	Low
III. Process	LOGISTICS	Drug availability	5	Low
		Information of rule of internal prescription	7	Medium
		Pro-active suggestion of a cheapest drug	5	Low
	RECONCILIATION	Hospital admission	9	High
		Hospital discharge	6	Medium
	PRICE	Drug prices differences in ambulatory care	6	Medium
		Reimbursement in ambulatory care	6	Medium
	eMAR	Consumption of drug optional	6	Medium
		Failure of administration	6	Medium
		Compliance	9	High
IV. Patient	DEMOGRAPHICS		6 ; 8 ; 9	Medium/High
		Age		gh
		Gender	5	Low
	LIFESTYLE	Ethnicity	8	Medium
		Smoking status	10	High
		Nutritional status	9 ; 10	High
	CONDITIONS	Alcohol use	10	High
			8 ; 10	Medium/High
		Allergy		gh
	Procreation	10	High	
	Intolerances	10	High	

PARAMETERS			
	Living will	11	High
	Vital signs	7 ; 8	Medium
	Stools	7 ; 9	Medium/High
	Diagnosis	10	High
	Laboratory	7	Medium
	Genotype	9	High

Some CDSS categories had more than one integration complexity score. This is explained by the different options of actions or specifications. For example, regarding "Timepoint of administration," the quotation on the parameter "organizational" for the two possible actions (advised schedule and food interaction) differs. This was the same when calculating the integration complexity score for nutritional status, stool, lifestyle (specification: dosage or side effect) and allergy (action: adjuvant or drug specific). There are also differences in quotations for parameter "human", such as quotations for pediatric or geriatric doses in drug-age interactions.

The CP made 146 interventions on the 331 DRPs, in 50% of low-complexity integration level, 62% of medium-complexity integration level and 44% of high-complexity integration level. Furthermore, the rates at which physicians accepted these interventions were comparable at medium (84%) and low (85%) levels of complexity. The highest rate of acceptance was for the highest level of complexity (94%) (Table 6).

Table 6: Rate of DRPs detected and interventions made by implementation complexity level

Implementation complexity level	Low	Medium	High	Total
Number (%) of DRPs	133 (40)	81 (24)	117 (35)	331
Number (%) of pharmaceutical interventions made	66 (40)	50 (30)	51 (31)	167
Intervention rate	(50)	(62)	(44)	(50)
Number (%) of interventions accepted by physicians	56 (38)	42 (29)	48 (33)	146

Rate of intervention acceptance	(85)	(84)	(94)	(87)
Number (%) of interventions refused by physicians	10	8	3	21
	(48)	(38)	(14)	
Rate of rejection of interventions made	(15)	(16)	(6)	(13)
Number (%) of DRPs without pharmaceuticals interventions made	67	31	66	164
	(41)	(19)	(40)	
Non intervention rate	(50)	(38)	(56)	(50)

The rate of physician acceptance was highest for DRPs with a high level of integration complexity. Therefore, the most significant DRPs that CPs solved for physicians (and which would ease CP workloads if solutions were available on CDSS) were also the most complex to integrate into a CDSS. Indeed, most of the DRPs with a high level of integration complexity scored 10 (e.g., 116 involving drug-diagnosis interactions, 2 involving lifestyle, and 8 involving nutritional status). DRPs with a medium level of integration complexity mainly scored 7 (e.g., 25 involving drug-laboratory interactions and 8 involving side effects in connection with stools). The majority of DRPs with a low level of integration complexity scored 4.5, especially involving drug-drug interactions (Figure 2).

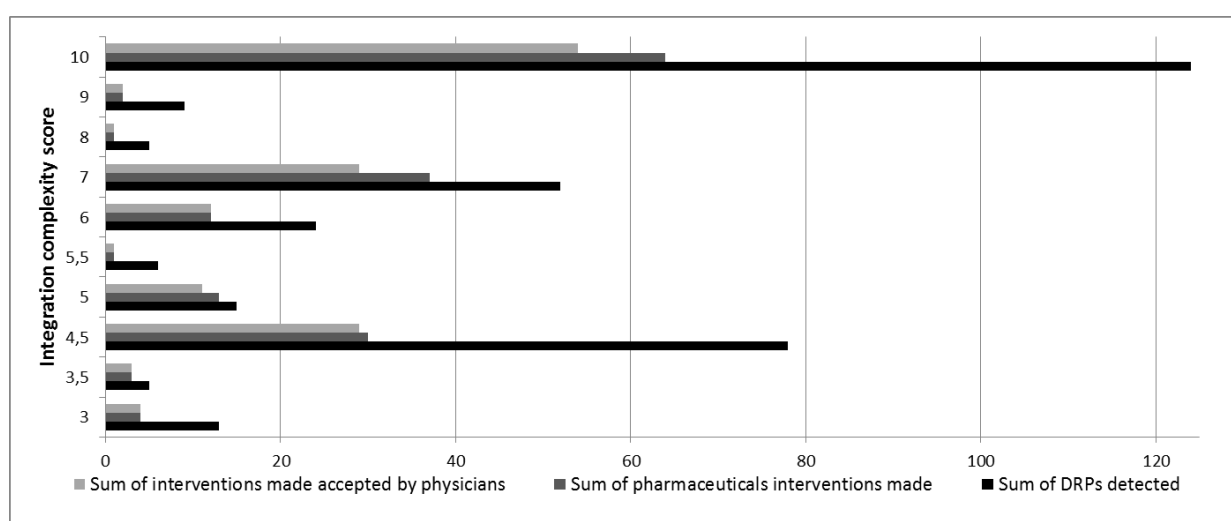


Figure 2: Acceptance of DRPs by integration complexity score

Impact of the development of CDSSs on the rate of DRPs detected by CPs

At the time of the study, a few number of different CDSSs were already in use in our institution's EHR. However, among the potential CDSSs concerned by the DRPs highlighted, only 3 of 42 were computerized at the moment of the study. These CDSSs contained information that would have been able to alert physicians about 83 DRPs, including 78 involving drug-drug interactions. The rate of interventions made by the CP for physicians was lower when a CDSS was available (40% versus 54% when not available) and these interventions had a greater rate of acceptance (97% versus 85% when not available). The number of CDSSs in use, however, was too low to make conclusions about their impact on the number of sub-optimal orders (Table 7).

Table 7: Rate of DRPs detected by a clinical pharmacist using the CDSSs available (and not available) in our institution

CDSSs used in the HUG	Available	Not available	Total
Number (%) of CDSSs	3 (7)	39 (93)	42
Number (%) of DRPs	83 (25)	248 (75)	331
Number (%) of pharmaceutical interventions made	34 (20)	133 (80)	167
Intervention rate	(40)	(54)	(50)
Number (%) of interventions accepted by physicians	33 (23)	113 (77)	146
Acceptance rate of interventions made	(97)	(85)	(87)
Number (%) of interventions refused by physicians	1 (5)	20 (95)	21
Rate of rejection of interventions made	(3)	(15)	(13)
Number (%) of DRPs without pharmaceuticals interventions made	49 (30)	115 (70)	164
Non intervention rate	(59)	(46)	(50)

Discussion

The present study aimed to assess whether the DRPs detected by a clinical pharmacist could be integrated into CDSSs. Our study showed that the CP acts mainly on DRPs traditionally described in the literature ³². According to the classification developed here, these DRPs could have been prevented by CDSSs related to comedication (27%) and/or alerts about patient risk (59%), with 57% of these related to diagnosis parameters. However, this means that these observations cannot be compared to previous similar findings using other classifications ³⁴.

The present study showed that almost all (88%) the potential DRPs that would normally be highlighted by a CP could have been detected by a CDSS. This is important as the DRPs flagged by CDSSs had a higher acceptance rate by prescribers. However, even though computerized CDSSs are technically possible, they could be clinically harmful. Indeed, according to this work, it could potentially appear suboptimal to computerize the detection of untreated indications because it may actually correspond to an improper drug selection, especially in the field of cardiovascular drugs for polymorbid patients. For example, during the data collection period, an order was made for angiotensin II receptor blockers, but it should have been for angiotensin converting enzyme inhibitors. Moreover, information about DRPs related to fast variations in laboratory values might also be considered as difficult to transfer to a CDSS because it was not always possible to connect thus for sure in a category. For example, for a patient with hypokalemia treated by metformin in addition to a treatment of spironolactone, a CDSS might alert the physician about a possible adverse drug reaction related to the diuretic and advise supplementary potassium. However, the CDSS would not be able to recommend a review of the prescription's balance. This example highlights the importance of critically analyzing alerts.

Theoretically, most interventions by a CP could be replaced by a CDSS. However, transferring useful and relevant information about a potential DRP onto a CDSS presents different degrees of complexity—low, medium, or high. The physician acceptance rate for alerts from CDSSs in the patient dimension was highest for DRPs considered highly complex to implement on such platforms (94% versus 84% for a lower complexity level and 85% for a medium complexity level).

The present study's results were consistent with those found in the literature: in order to be relevant, alerts need to be specific; a lack of specificity leads to alerts being overridden²⁶. Indeed, a CDSS that gives insufficient consideration of patient-specific factors can lead to physicians indiscriminately rejecting alerts, which ultimately jeopardizes the system's efficacy in improving medication safety³⁵. Moreover, it has been shown that advanced CDSSs, such as those which targeting patient characteristics — including laboratory values — have a better positive predictive value than basic CDSSs³⁶. For example, combining information on medication with laboratory values results in better monitoring of ADEs in patients³⁷.

The comparison between intervention and acceptance rates of alerts about DRPs, with or without a CDSS in the EHR, shows that identified DRPs are mainly highlighted by alerts. Moreover, the present analysis showed that CPs seemed to intervene a little less frequently when CDSSs were integrated into the EHR (47% versus 54%). Moreover, physicians seemed to accept interventions by the CP a little more easily when CDSSs were available (97% versus 85%). These results were consistent with previous studies. Indeed, it has been shown that CDSSs can have a positive impact on clinical pharmacy interventions, increasing their acceptance rate³⁸. However, CPs are still able to detect more DRPs than current CDSSs due

to the latter's lack of sensitivity. Clinical activity by CPs was thus still deemed necessary to reduce DRPs¹⁴. It would be interesting to repeat that analysis some years later, when the number of CDSS alert categories has increased.

The literature demonstrates that the context in which alerts are given is important for getting relevant alerts that are not be rejected by prescriber. It would seem interesting to realize a survey in order to compare the integration complexity score and the degree of usefulness perceived by prescribers and the types of DRPs for which prescribers wanted to acquire new skills. Indeed it would be extremely interesting in the context of our hospital because it would allow the authors to identify local prescribers' needs.

The present study had some limitations. The study was limited to the different potential DRPs on two internal medicine wards, thus, the sample of DRPs analyzed was only representative of patients hospitalized in this type of unit. As a result, many categories of DRPs could not be studied, such as DRPs related to drug prescription during pregnancy or for a pediatric population.

A further limitation was that the study only included the relatively small number of 351 DRPs, and the analysis of their relevance (or not) was only carried out by a few physicians working in our institution. However, the results were consistent with the data found in the literature. Adverse drug reactions, drug-drug interactions, and overdoses have regularly been described³⁹⁻⁴¹, and untreated indications are also referenced in the literature⁴²⁻⁴³.

One of the main factors limiting the development of CDSSs today is the lack of access to structured databases. Indeed, the lack of indication-specific dose ranges was the main reason why dosing errors did not trigger dosing alerts. The lack of exhaustive and accurate databases is also problematic for many CDSSs, especially those linked to drug-patient

interactions such as the detection of ADEs or recommendations for elderly patients. This problem may not be amenable to institutional customization, thus, information databases and EHR companies must collaborate with institutions to make this possible⁴⁴. It is to be hoped that the future development of complex databases linking coded diagnoses, drug indications, and dosages will allow information and alerts about potential DRPs to be computerized. This should include untreated indications and treatments with no valid indication which account for 8% and 13% of DRPs warned in our study.

Lack of access to structured databases limits the power of CDSS algorithms. Moreover, a lack or absence of evidence for decision-making makes contexts in which alerts are given, and therefore their relevance, difficult to estimate⁴⁵⁻⁴⁶. Indeed, it is rare to have data available on frequency, severity, evidence, reversibility, and detectability of a drug's effect. It is, therefore, difficult to create alerts that take into account the degree of severity of the effect. However, it is widely accepted that CDSS algorithms relying on literature-based evidence and practice-based experience are the best foundation for improving clinical outcomes⁴⁵.

The weight of interests related to the evidence needed for decision making cannot be fully computerized.

Again, the main limiting factor is the lack of good enough databases. However, even if a complete database were available, linking it to a CDSS would require the development of many complex computer algorithms to take into account patient characteristics. The weight of interests related to the evidence for decision making must, therefore, be delegated to the physician, CP or other health professional receiving the alert. As a result, a CP could never be totally replaced by a CDSS, especially for complex DRPs that would be extremely difficult to computerize. However, a CDSS could assist a CP by alerting him to potential DRPs. To be as relevant as possible, algorithms in that CDSS should prioritize creating an informational

context: alerts must be contextual. A CDSS must prioritize contextual factors such as the degree of severity of the effect, the patient's clinical status, the complexity of the case, and risk factors⁴⁷.

For example, regarding the patient's health status, geriatric units should not work with the same alerts as neonatal units; their problems are not the same. Customized alerts based on weight are extremely relevant in pediatrics, but not in geriatrics⁴⁸. Local, specific decision support systems, such as in pediatrics, need to be developed to minimize the risk of alert fatigue²⁴. Contextualization is necessary and essential, especially for preventing ADEs. Context can differ between and within hospitals due to factors such as the patient himself (medical background, medication, and several possible outcomes), estimated ADE rates, and the probability of an ADE occurring⁴⁹.

Conclusion

Although there are varying degrees of complexity involved in establishing CDSSs, most interventions by CPs could theoretically be replaced by this technology. Many DRPs that are clinically relevant to prescribers nevertheless still have high integration complexity scores. Even when computerization is possible, truly relevant and pertinent alerts are not guaranteed. Indeed, in many situations, the information related to decision making is still insufficient to generate an automated alert able to consider weights of interests. Currently, therefore, delegating that weighing of interests to the health professional receiving the alert, such as a CP, seems to be unavoidable. The present study suggested that those interventions for DRPs for which a CDSS might be able to act as a substitute for a CP are also those which are likely to achieve a better rate of acceptance by prescribers. The computerization of CPs' more routine interventions would allow them to focus on the most complex clinical

situations. According to the principles of Bird's pyramid ⁵⁰, the probability of a serious accident occurring increases with the number of incidents; if the occurrence of the least dangerous DRPs, at the bottom of the pyramid, can be avoided easily by developing better CDSSs, then logically the number of accidents would be reduced, leading to a decreased risk of major accidents.

Acknowledgment

The authors wish to thank all the physicians who participated and cooperated in this study, and without whose help it could not have been carried out.

References

1. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* Jul 15 2003;115(12):407-415.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* Jul 5 1995;274(1):29-34.
3. Smith DH, Perrin N, Feldstein A, et al. The impact of prescribing safety alerts for elderly persons in an electronic medical record: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med.* May 22 2006;166(10):1098-1104.
4. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med.* Jun 23 2003;163(12):1409-1416.
5. Caruba T, Colombet I, Gillaizeau F, et al. Chronology of prescribing error during the hospital stay and prediction of pharmacist's alerts overriding: a prospective analysis. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:13.
6. Lainer M, Mann E, Sonnichsen A. Information technology interventions to improve medication safety in primary care: a systematic review. *Int J Qual Health Care.* Oct 2013;25(5):590-598.
7. Hubert P, Treluyer JM. [Medication errors among hospitalized children]. *Arch Pediatr.* Jun 2005;12(6):915-917.
8. 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.* May 1 2013;20(3):470-476.
9. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med.* Apr 1996;100(4):428-437.
10. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med.* Sep 22 2003;163(17):2014-2018.
11. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging.* 2009;26(12):1013-1028.
12. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, et al. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med.* Oct 25 1999;159(19):2306-2309.
13. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA.* Mar 9 2005;293(10):1223-1238.
14. Zaal RJ, Jansen MM, Duisenberg-van Essenberg M, Tijssen CC, Roukema JA, van den Bemt PM. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int J Clin Pharm.* Oct 2013;35(5):753-762.

15. Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med.* Apr 12 2004;164(7):785-792.
16. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med.* Oct 9 2000;160(18):2741-2747.
17. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med.* Aug 14-28 2000;160(15):2343-2348.
18. Burack RC, Gimotty PA, George J, Simon MS, Dews P, Moncrease A. The effect of patient and physician reminders on use of screening mammography in a health maintenance organization. Results of a randomized controlled trial. *Cancer.* Oct 15 1996;78(8):1708-1721.
19. Burack RC, Gimotty PA. Promoting screening mammography in inner-city settings. The sustained effectiveness of computerized reminders in a randomized controlled trial. *Med Care.* Sep 1997;35(9):921-931.
20. McDonald CJ, Hui SL, Smith DM, et al. Reminders to physicians from an introspective computer medical record. A two-year randomized trial. *Ann Intern Med.* Jan 1984;100(1):130-138.
21. Dexter PR, Perkins S, Overhage JM, Maharry K, Kohler RB, McDonald CJ. A computerized reminder system to increase the use of preventive care for hospitalized patients. *N Engl J Med.* Sep 27 2001;345(13):965-970.
22. Schriger DL, Baraff LJ, Rogers WH, Cretin S. Implementation of clinical guidelines using a computer charting system. Effect on the initial care of health care workers exposed to body fluids. *JAMA.* Nov 19 1997;278(19):1585-1590.
23. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA.* Oct 21 1998;280(15):1339-1346.
24. Jani YH, Barber N, Wong IC. Characteristics of clinical decision support alert overrides in an electronic prescribing system at a tertiary care paediatric hospital. *Int J Pharm Pract.* Oct 2011;19(5):363-366.
25. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ.* Sep 16 2003;169(6):549-556.
26. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* Mar-Apr 2006;13(2):138-147.
27. Ash JS, Sittig DF, Campbell EM, Guappone KP, Dykstra RH. Some unintended consequences of clinical decision support systems. *AMIA Annu Symp Proc.* 2007:26-30.
28. Kesselheim AS, Cresswell K, Phansalkar S, Bates DW, Sheikh A. Clinical decision support systems could be modified to reduce 'alert fatigue' while still minimizing the risk of litigation. *Health Aff (Millwood).* Dec 2011;30(12):2310-2317.

29. Riedmann D, Jung M, Hackl WO, Stuhlinger W, van der Sijs H, Ammenwerth E. Development of a context model to prioritize drug safety alerts in CPOE systems. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011;11:35.
30. Luna D, Otero V, Canosa D, Montenegro S, Otero P, de Quiros FG. Analysis and redesign of a knowledge database for a drug-drug interactions alert system. *Stud Health Technol Inform.* 2007;129(Pt 2):885-889.
31. Shah VS, Weber RJ, Nahata MC. Contradictions in contraindications for drug-drug interactions. *Ann Pharmacother.* Mar 2011;45(3):409-411.
32. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med.* Jul 2015;26(6):399-406.
33. Carli-Ghabarou D, Seidling HM, Bonnabry P, Lovis C. A survey-based inventory of clinical decision support systems in computerised provider order entry in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13894.
34. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc.* Jan-Feb 2007;14(1):29-40.
35. van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Oct 2009;18(10):941-947.
36. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* Jan-Feb 2012;19(1):66-71.
37. Galanter WL, Polikaitis A, DiDomenico RJ. A trial of automated safety alerts for inpatient digoxin use with computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* Jul-Aug 2004;11(4):270-277.
38. 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):744-752.
39. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, et al. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* Dec 2006;62(12):1075-1081.
40. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Identification of drug interactions in hospitals--computerized screening vs. bedside recording. *J Clin Pharm Ther.* Apr 2008;33(2):131-139.
41. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* Sep 2002;36(9):1331-1336.
42. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ.* Sep 15 2007;335(7619):542-544.

43. Touze E, Coste J, Voicu M, et al. Importance of in-hospital initiation of therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention: IMplementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study. *Stroke*. Jun 2008;39(6):1834-1843.
44. Stultz JS, Porter K, Nahata MC. Sensitivity and specificity of dosing alerts for dosing errors among hospitalized pediatric patients. *J Am Med Inform Assoc*. Oct 2014;21(e2):e219-225.
45. Sim I, Gorman P, Greenes RA, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc*. Nov-Dec 2001;8(6):527-534.
46. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. Apr 2012(203):1-784.
47. Shah NR, Seger AC, Seger DL, et al. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc*. Jan-Feb 2006;13(1):5-11.
48. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T. Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. *Pediatrics*. Sep 2009;124(3):935-940.
49. Chazard E, Bernonville S, Ficheur G, Beuscart R. A statistics-based approach of contextualization for adverse drug events detection and prevention. *Stud Health Technol Inform*. 2012;180:766-770.
50. Bird FE Jr, Germain GL. Practical loss control leadership, the conservatoin of people, property, process and profits. *det norske veritas (USA)* 1996, 452p, ISBN 080610549

Etude 4

**Analyses rétrospective des déclarations
d'incidents survenus au Service de
médecine interne générale entre 2000 et
2010**

Titre

Analyses rétrospective des déclarations d'incidents survenus au Service de médecine interne générale entre 2000 et 2010

Abréviations

DPI, Dossier patient informatisé

GIDI, Gestion Des Incidents

SMIG, Service de médecine interne générale

SPI, Système de prescription informatisée

Introduction

Pour être efficaces, les aides à la décision informatisée doivent avant tout être pertinentes, c'est-à-dire cliniquement utiles aux prescripteurs. Pour que leurs recommandations concordent avec les besoins des médecins, elles doivent être en adéquation avec leur environnement. Entre deux établissements ou services médicaux, le profil des patients, les taux d'évènements iatrogènes médicamenteux avérés ou la probabilité de leur survenue peuvent différer. Dans ce contexte, il semble opportun de définir quelles sont les besoins des prescripteurs en termes d'aides à la prescription. Dans cette optique, préalablement à l'élaboration de toute nouvelle aide à la décision informatisée, procéder à l'analyse des incidents liés à un mésusage médicamenteux, semble nécessaire et permettrait d'identifier quelles devraient être les axes de développement prioritaires de ces aides.

Objectifs

Cette étude visait à analyser rétrospectivement les incidents déclarés relatifs à des erreurs d'administration et/ou de prescription médicamenteuses survenus et volontairement déclarés au Service de médecine interne générale (SMIG) entre 2000 et 2010 dans le but d'identifier les axes prioritaires et les cibles médicamenteuses préférentielles de futures aides à la décision à développer pour le système de prescription informatisé (SPI).

Méthode

Récoltes de données

Les déclarations d'incidents survenus entre novembre 2000 et fin octobre 2010 ont été extraites de la base de données Gestion Des Incidents (GIDI) du SMIG. L'ensemble des incidents enregistrés dans GIDI n'a pas été analysé. Seuls les incidents se rapportant à l'un des mots clés recherchés : « prescription », « administration », « débit » et « SPI/Dossier patient informatisé (DPI) », ont été successivement extraits, en date du 04 novembre 2010, de GIDI et analysés.

Analyse des incidents

Les incidents ainsi sélectionnés ont été, lorsque les informations notifiées dans les déclarations le permettaient, triés et classifiés selon trois critères:

- 1) Catégorie : administration, prescription, informatisation : SPI/DPI ;
- 2) Origine : erreur de patient, erreur de conditionnement secondaire (erreur de produit), erreur de distribution (erreur de moment, de nombre de prises), erreur de voie

d'administration, erreur de dilution (concentration erronée), erreur de calcul (dose erronée), erreur de débit (vitesse de perfusion erronée), erreur de posologie, erreur d'unité, erreur de lecture, erreur de retranscription, absence de relevé d'ordres médicaux, omission d'arrêt de prescription, erreur de retranscription, ergonomie inappropriée ;

3) Caractère : non administration de médicament indiqué, administration de médicament non indiqué, administration de médicament non indiqué et non administration de médicament indiqué, surdosage, sous-dosage, erreur de dosage (surdosage ou sous-dosage), voie d'administration erronée, moment d'administration erroné.

Les incidents étudiés ont été analysés suivant leur catégorie, leur origine, leur caractère et la classe médicamenteuse incriminée.

Résultats

Récoltes de données

Les quatre extractions successivement réalisées ont permis d'isoler 147 incidents répartis comme suit : 65 cas recensés pour la requête « administration », 49 cas recensés pour la requête « prescription », 18 cas recensés pour la requête « SPI/DPI », 15 cas recensés pour la requête « débit ».

Sur les 147 déclarations isolées, seules 83 ont été étudiées. 64 d'entre elles ont donc été exclues : 7 ont été exclues car elles auraient été doublement comptabilisées du fait qu'elles correspondaient à deux mots clés, 9 ont été exclues car les informations qu'elles contenaient étaient trop succinctes pour permettre une analyse de l'incident et 48 ont été exclues par ce qu'elles ne correspondaient pas au mot clé recherché. En effet, de nombreuses déclarations répertoriées dans GIDI pour les mots clés précédemment cités

relataient des problèmes liés à la gestion organisationnelle du service ou des transferts des patients entre unités, à un dysfonctionnement informatique, au mésusage d'un dispositif médical, ou à des écueils qui n'étaient plus d'actualité aux HUG tels que les erreurs de retranscription des prescriptions manuscrites.

En somme, sur l'ensemble des incidents déclarés entre novembre 2000 et octobre 2010, répartis comme détaillé dans le tableau 1, seuls ceux relatifs à des erreurs d'administration et/ou de prescription médicamenteuses ont donc été étudiés, soit 83 cas au total.

Tableau 1 : Répartition des incidents déclarés par année

Année	Incidents déclarés		Incidents étudiés	
	n=147	Proportion	n=83	Proportion
2010	15	(10%)	5	(6%)
2009	16	(11%)	9	(11%)
2008	13	(9%)	7	(8%)
2007	15	(10%)	11	(13%)
2006	10	(7%)	7	(8%)
2005	9	(6%)	8	(10%)
2004	19	(13%)	12	(14%)
2003	17	(12%)	7	(8%)
2002	19	(13%)	9	(11%)
2001	13	(9%)	7	(8%)
2000	1	(1%)	1	(1%)

Analyse des incidents

Les déclarations d'incidents analysées nous ont permis de renseigner 100% des catégories, 95% des origines, 93% des caractères des incidents notifiés et 87% des médicaments incriminés.

Analyse des catégories des incidents

Comme mis en évidence dans la figure 1, une grande majorité des incidents déclarés, soit plus de 80%, étaient liés à une erreur d'administration. 12 % étaient dues à une erreur de

prescription et 5% à une erreur engendrée par l'utilisation du SPI (intitulé « PresCo » dans notre institution).

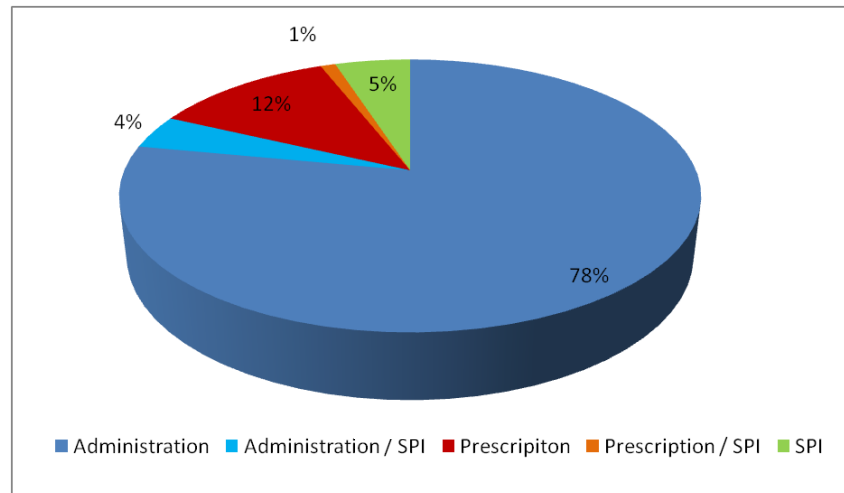


Figure 1 : Caractère des incidents

Analyse de l'origine des incidents

Les origines de ces incidents étaient multiples (Figure 2). L'erreur la plus fréquemment relatée était l'administration d'un médicament au mauvais patient : près de 20% des incidents déclarés. Venaient dans un second temps, les erreurs engendrées par l'activité infirmière. A titre d'exemple, 20% des erreurs d'administration des médicaments survenaient lors de la distribution ou du réglage du débit des perfusions. L'ensemble des erreurs liées au médicament incriminé représentaient plus de 30% des incidents déclarés, à la hauteur de 11% pour les erreurs de posologie, 5% pour les erreurs de voie d'administration et de conditionnement secondaire, 4% pour les erreurs de calcul et de dilution et enfin 3% pour les erreurs d'unités. D'autre part, une partie des incidents résultait d'omissions humaines. C'était notamment le cas des ordres médicaux non relevés (8%) et des prescriptions non stoppées (5%). Enfin certains incidents avaient été engendrés suite à

des erreurs transcriptionnelles telles que les erreurs de retranscription des prescriptions informatisées sur les piluliers ou les boîtes de médicaments (5%) et les erreurs de lecture (4%) entraînant une confusion entre la dose et le volume prescrits ou la dose et l'horaire de prise.

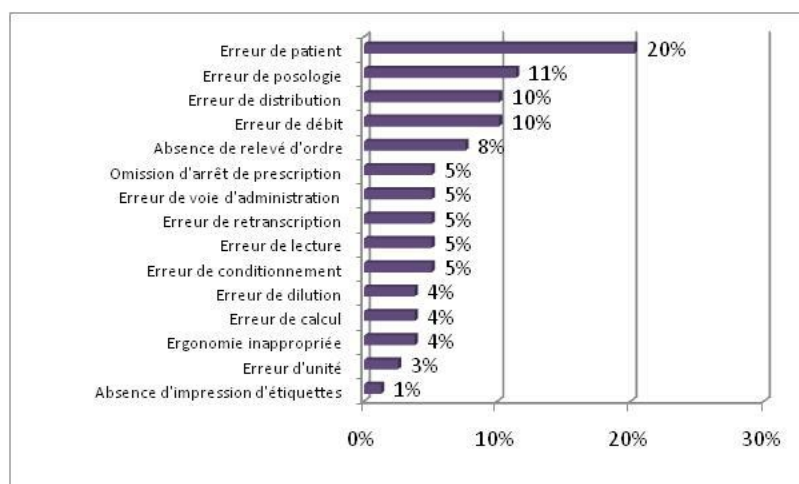


Figure 2: Origines des incidents

Les origines des erreurs d'incidents étaient donc dans l'absolu très hétérogènes. Les origines des erreurs propres à la prescription ou à l'outil SPI étaient quant à elles bien plus réduites. En effet, les incidents imputables à l'utilisation de l'application SPI étaient exclusivement dus à des omissions des relevés d'ordres médicaux pour les erreurs d'administration et à une ergonomie non optimale du logiciel pour les erreurs de prescription. Concernant les erreurs de prescription, outre les erreurs liées au SPI, on retrouvait par ordre décroissant, les erreurs de posologie (33% des erreurs de prescription), les oublis d'arrêt de prescription (25%) et les erreurs de patient (17%).

Analyse du caractère des incidents

Ces erreurs, qu'elles aient été d'origine infirmière ou médicale ont conduit à un mésusage médicamenteux. Environ 36% des incidents étudiés étaient liés à des erreurs de molécules.

En effet dans 25% des cas renseignés, un médicament qui n'était pas indiqué a été administré au patient, et dans près de 9% des cas un médicament a été administré à la place d'un autre. C'était notamment le cas des erreurs de conditionnement qui ont engendré, outre les erreurs de posologies, des erreurs de spécialités comme l'administration de méthadone ou de RIMACTAN®= rifampicine en lieu et place respectivement du MESTINON®= pyridostigmine et du RIMIFON®= isoniazide. Les erreurs de posologie représentaient quant à elles, avec plus de 50% des incidents étudiés, la part la plus importante des incidents analysés. Parmi eux, on distinguait les doubles administrations (9% des erreurs de posologie), les surdosages (74%), les erreurs de dose -non classables- (8%) et les sous-dosages (9%). En ce qui concernait les surdosages, leurs deux principales origines étaient les erreurs de débit (23% des cas) et les erreurs de posologies (26%) dont seulement 38% étaient dues à des prescriptions non appropriées. En outre, il était également relaté des incidents en lien avec les modalités d'administration comme une voie d'administration erronée (5%) et du moment d'administration (4%). L'analyse du caractère des incidents est présentée dans la Figure 3.

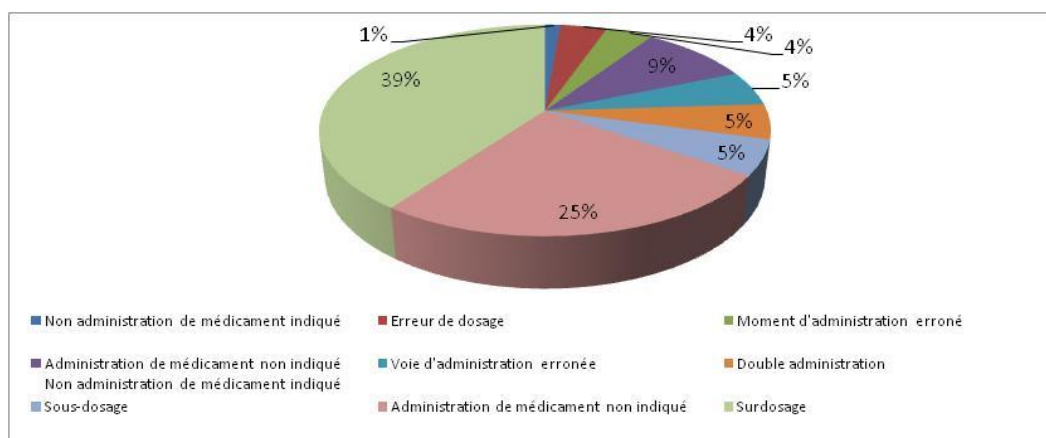


Figure 3: Caractère des incidents

Analyse des classes médicamenteuses incriminées dans les incidents

Parmi les médicaments ayant fait l'objet d'une déclaration d'incidents, on retrouvait principalement des molécules dont un mésusage aurait pu conduire à des effets cliniques délétères importants. En effet, les quatre molécules les plus citées étaient : l'héparine, l'insuline, la morphine et la méthadone. Ces quatre molécules représentaient à elles seules 28% des produits identifiés dans les déclarations d'incidents étudiées. De plus, comme détaillé dans la figure 4, les classes les plus fréquemment notifiées étaient les opiacés (17% des cas), les anticoagulants (14%), les anticancéreux (13%), les psychotropes (11%) et les anti-infectieux (10%).

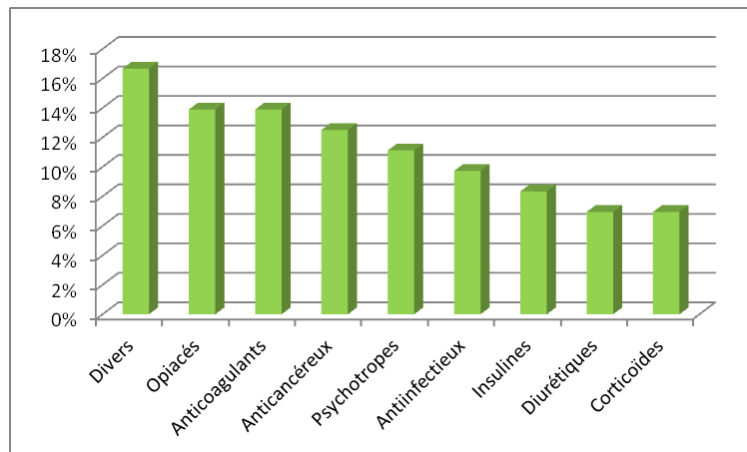


Figure 4 : Classes médicamenteuses incriminées dans les déclarations d'incidents

Discussion

L'analyse rétrospective des incidents liés au mésusage médicamenteux advenus au SMIG entre 2000 et 2010 et ayant fait l'objet d'une déclaration, a mis en évidence que leur survenue était majoritairement engendrée suite à un dysfonctionnement lors de l'administration plutôt que lors de la prescription des produits. D'autre part, cette étude a

permis de révéler que les « erreurs de patient », qui conduisent à l'administration de médicaments non prescrits, représentaient une part importante des incidents déclarés. Ces erreurs, majoritairement liées à des erreurs d'identification, peuvent également être consécutives à l'absence de vérification au moment de la distribution de la conformité des plateaux-patient préparés avec la prescription en cours et des médicaments déjà administrés. Outre l'administration de médicaments non indiqués, l'analyse de ces incidents a révélé qu'ils étaient également fréquemment à l'origine de surdosages médicamenteux. Les étiologies de ces surdosages étaient multiples. Toutefois dans près d'un quart des cas, ils survenaient suite à des erreurs de retranscription ou de lecture des fiches apposées sur les piluliers. Conformément aux données de la littérature, cette étude a mis en évidence que la retranscription des prescriptions médicales peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Depuis cette étude, l'activité de retranscription a été supprimée aux HUG : les infirmières travaillent directement à partir d'une impression de l'échéancier du SPI. Une telle évolution a permis, en plus d'éviter les incidents liés à des problèmes de retranscription, de réduire ceux induits par les ordres médicaux non relevés. De plus, par la suppression de l'activité de retranscription, cette évolution a apporté un gain de temps considérable pour le corps infirmier. Ainsi l'optimisation des fonctionnalités du SPI permet d'améliorer la qualité et la sécurité des soins apportés aux patients. L'utilisation de cet outil informatique pourrait être également pertinente pour réduire la prévalence d'autres caractères d'erreurs grâce à la structuration des ordres pré-spécifiés existants dans l'onglet de prescription. En effet, si les doses, les fréquences d'administration et les unités de masse avaient été pré-renseignées au moment des faits dans ces menus déroulants, une partie des erreurs de posologie analysées auraient pu être évitées. Pour étayer cette hypothèse, il serait intéressant de procéder à nouveau à l'analyse des déclarations d'incidents liés à des erreurs de posologies depuis

l'implémentation dans le SPI des ordres pré-structurés évoqués. Outre l'informatisation de la prescription, les technologies de l'information permettraient également d'améliorer la qualité des soins apportés aux patients aux autres étapes du circuit du médicament. A titre d'exemple, les erreurs d'identification des patients pourraient être diminuées grâce au scannage de bracelets-patient et celles de choix erroné de médicament grâce à l'implémentation d'armoires à pharmacie automatisées dans les unités de soins.

Toutefois les résultats de cette analyse doivent être relativisés. Le processus des déclarations d'incidents étant fondé sur une démarche volontaire, il est fort évident que la quantité des incidents déclarés et disponibles dans la base GIDI était inférieure à la quantité des incidents réellement survenus au SMIG. De plus, il est hautement probable que les incidents les plus sévères soient proportionnellement plus fréquemment déclarés que ceux qui le sont moins, ce qui constituerait un biais de sélection rendant ainsi les incidents déclarés non représentatifs des incidents réellement survenus. Pour preuve, les médicaments cités dans ces déclarations sont toujours des médicaments dont le mésusage est reconnu comme pouvant potentiellement entraîner des effets indésirables cliniquement délétères pour les patients, comme les opiacés ou les anticoagulants. Alors qu'il est probable que tant les médecins que les infirmières leur portent une attention plus particulière qu'à d'autres molécules, il apparaît dans cette analyse que les erreurs médicamenteuses les concernant étaient plus fréquemment déclarées que pour d'autres molécules plus utilisées et pourtant non citées dans ces incidents. D'autre part cette analyse a révélé que les erreurs médicamenteuses survenues au SMIG entre 2000 et 2010 étaient très majoritairement consécutives à des erreurs infirmières. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'au SMIG le corps infirmier semble plus enclin à réaliser des déclarations d'incidents que les médecins.

Conclusion

Bien que les incidents analysés ne soient pas représentatifs des incidents réellement survenus dans le service, cette étude nous a permis de mettre en évidence les événements iatrogènes médicamenteux évitables, c'est-à-dire les erreurs médicamenteuses qui seraient susceptibles de survenir à nouveau au SMIG. De plus, cette analyse nous a permis d'identifier les incidents qui auraient pu être prévenus par une meilleure utilisation du SPI ainsi que les cibles médicamenteuses préférentielles des futures aides à la décision à développer dans le SPI, qui pourraient cibler l'utilisation des opiacés, des anticoagulants, des psychotropes ou des anti-infectieux.

Etude 5

Analyse rétrospective des prescriptions médicamenteuses dans le service de médecine interne générale en 2010

Titre :

Analyse rétrospective des prescriptions médicamenteuses dans le service de médecine
interne générale en 2010

Abréviations

ADI, Aides à la décision

AVK, Antivitamine K

DCI, dénomination commune internationale

DPI, Dossier patient informatisé

HUG, Hôpitaux universitaires de Genève

IEC, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IV, Intraveineuse

IM, Interactions médicamenteuses

INR, International Normalized Ratio

OM, Ordres médicaux

PO, Per os

SMIG, Service de médecine interne générale

SNG , Sonde Naso-Gastrique

SPI, Système de prescription informatisée

Introduction

Les données de la littérature révèlent que le taux d'acceptation des aides à la décision informatisées (ADI) par les prescripteurs peut varier en fonction du contexte environnemental de leur implémentation. Dans l'optique d'optimiser la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments administrés aux patients hospitalisés aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), il apparaît essentiel d'étudier les pratiques et d'évaluer les besoins institutionnels locaux, afin de garantir au mieux la pertinence des alertes qui pourraient être ultérieurement implémentées dans le système de prescription informatisée (SPI) PresCo /dossier patient informatisé (DPI) de l'hôpital. Le service de médecine interne générale (SMIG) a été choisi comme service pilote pour le profil de ses patients qui sont principalement soignés par traitement médicamenteux. Afin d'évaluer les besoins du SMIG, une analyse rétrospective des prescriptions a été réalisée dans l'objectif d'identifier les médicaments les plus souvent prescrits dans le service ainsi que dans le but de mettre en évidence les événements iatrogènes médicamenteux évitables, c'est-à-dire les erreurs médicamenteuses qui seraient susceptibles de survenir à nouveau dans ce service et de déterminer quels sont ceux qui auraient pu être prévenus par l'implémentation d'ADI.

Objectifs

Cette étude visait à analyser rétrospectivement les prescriptions médicamenteuses (ordres médicaux (OM) au SMIG au cours de l'année 2010. L'objectif principal de cette étude était de déterminer les axes d'action prioritaires et les cibles médicamenteuses préférentielles de développement de nouvelles ADI. Cette analyse s'articulait en deux parties distinctes i) analyse quantitative des OM visant à identifier les médicaments ou classes médicamenteuses les plus fréquemment utilisés et ii) analyse qualitative des OM visant à

affiner l'orientation du choix des cibles d'intérêt, révélées par l'analyse quantitative, de futures ADI qui pourraient être développées.

Méthode

Récolte des données de prescription

L'ensemble des données de prescriptions qui ont été établies entre le 01.01.2010 et le 31.12.2010 dans le SMIG ont *a posteriori* été extraites de la base de données du DPI, sous une forme anonymisée.

Ces données de prescription se présentaient sous la forme d'un tableau, comme illustré dans le tableau 1, dans lequel on retrouvait une ligne pour chaque OM prescrit, c'est-à-dire une ligne pour un patient, un séjour, un médicament et un acte de prescription donné. Ainsi, si un médicament était dans un premier temps introduit chez un patient, puis que dans un second temps sa posologie ou fréquence d'administration était modifiée, avant d'être dans un troisième temps arrêté pour un patient et un séjour donné, trois lignes distinctes apparaissaient dans le fichier d'extraction.

Tableau 1 : Champs de données extraits rétrospectivement du système de prescription informatisée

Libellé d'extraction	Définition	Exemple 1	Exemple 2
CODE_ZAM	Filtre SMIG	ZAM-SMIG	ZAM-SMIG
TYPE_ORDRE	Filtre prescription	1	1
PATIENT_ID	Numéro du patient	33562	223998
NO_TRAITEMENT	Numéro de séjour du patient: Episode de soin	11574154	11573235
CODE_CONDITION	Condition d'administration	d'office	d'office
FREQUENCE	Fréquence d'administration	1 fois par jour	3 fois par jour
COMMENTAIRES	Commentaires en texte libre		midi-soir-coucher
DATE_CREATION	Date de saisie	01.01.2010 20:46	01.01.2010 13:20
DATE_ETAT	Date de signature	01.01.2010 20:46	01.01.2010 13:20
DATE_DEBUT	Date de début de traitement programmé	01.01.2010 20:46	01.01.2010 13:20
DATE_ETAT_INF	Date de début de traitement effectif	01.01.2010 21:10	01.01.2010 13:24
ETAT_INF	Relevé d'ordre infirmier	Relevé	Relevé
DATE_FIN	Date de fin programmée		

DATE_STOP	Date de fin effective	04.01.2010 11:25 Clexane inject 40 mg 1x/j (par jour: 40 mg) sous-cut	02.01.2010 18:48 Lyrica caps 75 mg 3x/j (par jour: 225 mg) PO - <i>midi-soir- coucher</i>
LIBELLE	Données saisies dans les menus déroulants		
CODE_ZAS	Unité d'hospitalisation	ZAS-8-FL	ZAS-8-FL
DOSE	Dose	40	75
UNITE	Unité de dose	mg	Mg
LIB_VOIE	Voie d'administration	sous-cutané	per os
CODE_SUBSTANCE	Code article	6126	
ATC	Code ATC 5	B01AB05	
NOM_HUG1	Principe actif	enoxaparine	
NOM_HUG2	Spécialité	Clexane inject	
DATEENTREE	Date d'entrée du patient	01.01.2010 12:33	
DATESORTIE	Date de sortie du patient	11.01.2010 18:45	29.01.2010 10:16
SEXE	Sexe	M	M
AGE	Age	52	83

Analyse des données de prescription

L'analyse des données de prescription a été réalisée grâce à l'utilisation des logiciels Access® et Excel®. Elle s'articulait en deux parties : une étude quantitative et une étude qualitative.

Analyse quantitative

L'étude quantitative des prescriptions avait pour objectif de mettre en évidence les médicaments et classe médicamenteuses les plus fréquemment prescrits, afin d'orienter le choix ultérieur des aides à la décision informatisée à implémenter vers les alertes les plus pertinentes possibles pour les cliniciens du SMIG. En effet, l'implémentation d'alertes ciblant les médicaments les moins fréquemment utilisés – et donc les moins bien connus - par les prescripteurs permettrait de limiter la fatigabilité des destinataires. Dans cette optique, l'analyse quantitative des prescriptions a été conduite selon trois approches :

- la dénomination commune internationale (DCI) ;
- la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) ;
- la voie d'administration.

Analyse qualitative

De nombreux patients pourraient être impactés si les modalités de prescription des molécules les plus fréquemment prescrites et donc communément administrées aux patients, identifiées dans l'analyse quantitative, n'étaient pas optimales. De ce fait, dans un second temps, une analyse qualitative des prescriptions a été conduite dans le but d'affiner l'orientation du choix des cibles d'intérêt, révélées par l'analyse quantitative, des futures ADI qui pourraient être développées dans le SPI/DPI, de cibler les médicaments ou classes médicamenteuses les plus cliniquement pertinents parmi ceux qui avaient été identifiés comme les plus fréquemment prescrits. Le choix des axes analysés dans cette partie de l'étude a été réalisé en fonction des résultats de l'étude quantitative, des ADI développées aux HUG (Tableau 2) et sur l'expérience clinique.

Tableau 2 : Etat des lieux des ADI implémentées et en cours de développement dans PresCo en 2010

Classification des aides à la décision	Implémentées	En cours de développement	En attente d'autorisation
ADI centrées sur des recommandations institutionnelles			
○ Non-conformité à la liste des médicaments de l'hôpital	- Alerte interruptive : <i>Proposition de substance équivalente inscrite sur la liste des HUG lors de la prescription de médicaments hors liste</i>		
○ Non-conformité aux protocoles internes validés	- Alerte interruptive : <i>Indications (méropenem, caspofungine)</i>		
○ Défaut d'optimisation pharmaco-économique	- Alerte interruptive : <i>Substitution NEXIUM® dans les ordonnances de sortie</i> - Alerte interruptive : <i>Substitution IV-PO des antibiotiques présentant une BD orale importante (clarithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, clindamycine, métronidazole, voriconazole, fluconazole, co-trimoxazol, rifampicine)</i>		- Alerte interruptive : <i>Substitution des statines des traitements d'entrée</i>
ADI centrées sur le médicament			
Informations sur le dosage			
○ Posologie : dose unitaire, dose journalière, dose cumulative	- Alerte interruptive : <i>Dose maximale de paracétamol</i>	- Ordre pré spécifié : <i>Doses et nombre de prises optimales = doses par défaut (environ 15% des molécules)</i>	
Informations sur l'administration			
○ Intervalle entre deux doses	- Alerte interruptive : <i>Fréquence de prescription (méthotrexate PO et METOJECT®)</i>		
○ Moment de prise optimal (dans la journée ou par rapport aux repas)		- Lien en ligne : <i>Information sur le moment de prise par défaut (très faible pourcentage)</i>	- Ordre pré spécifié : <i>Moment de prise par défaut</i>
○ Voie d'administration			

o Modalités d'administration des formes orales, injectables et transdermiques	- Lien en ligne : <i>Comprimés écrasables/non écrasables ; Gélules ouvrables/non ouvrables ; Administration de médicaments et sonde nasogastrique</i> - Lien en ligne : <i>Vitesse de perfusion optimale</i> - Jeux d'ordre : <i>Perfusions adultes</i>	- Ordre pré spécifié : <i>Solvants compatibles pour les formes injectables</i> - Alerte synchrone : <i>Prescription d'électrolytes non adaptés pour les perfusions adultes</i>	
ADI centrées sur les co-prescriptions			
o « Interactions médicament-médicament » : interactions pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, incompatibilités physico-chimiques	- Alerte non-interruptive : <i>Informations sur les interactions médicamenteuses (interface avec la base de données Thériaque)</i>		- Alerte interruptive : <i>Couverture antibiotique redondante (amoxicilline/acide clavulanique + métronidazole, pipéracilline/tazobactam + métronidazole, imipénem + métronidazole)</i>
o Associations conseillées			
o Doublons : redondance de principes actifs, de classes pharmacologiques	- Alerte interruptive : <i>Avertissement sur la présence de doublons dans l'ordonnance</i>		
ADI centrées sur les patients :			
« Interactions ciblées sur la physiologie »			
o « Interactions médicament-grossesse »			
o « Interactions médicament-allaitement »			
o « Interactions médicament-âge » : pédiatrie, gériatrie			
o « Interactions médicament-génomie »			
« Interactions ciblées sur la physiopathologie »			
o « Interactions médicament-bilan biologique » : surveillance de l'efficacité et de la tolérance thérapeutique	- Alerte non-interruptive : <i>Résultats de laboratoires significatifs pour la classe médicamenteuse prescrite</i>		- Alerte interruptive : <i>Spectre antibiotique non adapté au germe isolé (céphalosporines et entérocoques, céphalosporines et organisme à bêta-lactamase AmpC chromosomale, céphalosporines et organisme BLSE)</i> - Alerte interruptive : <i>Antibiotique administré inefficace à la vue de l'antibiogramme</i>
o « Interactions médicament-allergie » : principe actif, excipient		- Alerte interruptive : <i>PA</i>	
o « Interactions médicament-pathologie »	- Alerte interruptive : <i>Rappel de saisie d'informations patients = « Reminders » (score thromboprophylaxie, pool MRSA d'entrée)</i>		

Toutefois les données extraites rétrospectivement de PresCo n'étaient pas suffisantes pour permettre d'analyser l'ensemble des ADI implémentées. C'était notamment le cas des alertes proposant des substances équivalentes inscrites sur la liste des HUG lors de prescription de produits hors liste ou de celle suggérant une substitution du NEXIUM® (esomeprazole) dans les ordonnances de sortie. Par ailleurs, la qualité des prescriptions en termes de dose, fréquence d'administration optimales et de compatibilité des solvants pour

les formes injectables n'a pas été étudiée. En effet, ces points faisant l'objet du développement de menus déroulants pré-structurés, alertes dont le taux d'acceptation devrait avoisiner les 100%, leur évaluation n'aurait pas été forcément pertinente dans le cadre de cette analyse. De plus, comme les données de prescription extraites ne contenaient aucun renseignement quant au contexte clinique des patients, d'autres axes potentiels de développement d'ADI n'ont pu être évalués tels que les « interactions médicament-grossesse », les « interactions médicament-allaitement » ou les « interactions médicaments-génomie ».

Ainsi huit sous-analyses ont été menées :

- défaut d'optimisation pharmaco-économique : substitution de la voie d'administration (voie intraveineuse (IV) par voie orale)
- antibiothérapies ;
- prescription et administration par Sonde Naso-Gastrique (SNG) ;
- interactions médicamenteuses (IM) positives et négatives;
- interaction médicament-bilan biologique : prescriptions et International Normalized Ratio (INR) hors norme;
- interaction médicament-bilan biologique : prescriptions et hyperkaliémie ;
- interaction médicament-diagnostique : prescriptions et fonction rénale altérée;
- interaction médicament-âge : antidépresseurs tricycliques et benzodiazépines chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Résultats

Récolte des données de prescription

Au cours de l'année 2010, 6'122 hospitalisations ont eu lieu au SMIG. Elles concernaient 4'605 patients distincts, dont 47 % de femmes et 53 % d'hommes. L'âge moyen des patients hospitalisés était de 65 ans avec près de 60 % des patients qui avaient 65 ans ou plus comme mis en évidence dans la figure 1.

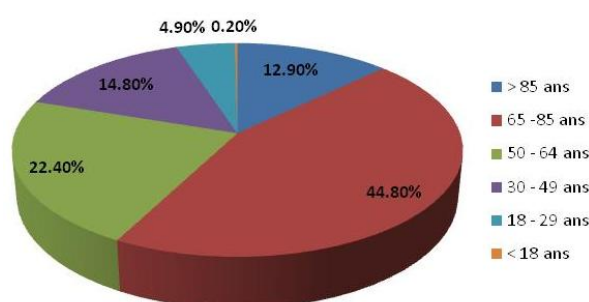


Figure 1 : Répartition par tranche d'âge des patients hospitalisés au SMIG en 2010

L'extraction des données de prescription de 2010 du SMIG a permis d'isoler 174'430 OM prescrits sur l'année. Sur ces 174'430 OM, 59'169 n'ont pas été extraits sous forme structurée. Par conséquent la première partie de cette analyse a consisté à renseigner manuellement les données manquantes. Dans un second temps, sur les 174'430 OM extraits, 1'166 ont dû être exclus de cette analyse, soit 290 qui ne présentaient pas de numéro de traitement (épisode de soin) et 876 pour lesquels aucune molécule n'était prescrite. Au total 173'264 OM ont pu être étudiés dans cette analyse. Toutefois parmi ces 173'264 OM, 18'836 correspondaient à des prescriptions qualifiées de « réserve » et non « d'office ». Ils ont été, excepté pour l'analyse quantitative par DCI, exclus des analyses effectuées dans cette étude. Au total, 154'428 OM ont été étudiés.

Analyse des données de prescription

Analyses quantitatives

Analyse quantitative par DCI

Pour toutes les voies d'administration confondues, 1'071 molécules différentes ont été prescrites au SMIG en 2010, soit 1'054 molécules distinctes pour les OM qualifiés « d'office » et 273 molécules pour les OM « en réserve » (traitement administré à la demande en fonction de la clinique du patient).

Comme détaillé dans la figure 2, l'acénocoumarol et le paracétamol apparaissaient comme les deux molécules les plus quantitativement prescrites au SMIG. Le furosémide était le diurétique le plus communément retrouvé dans les OM, le métoprolol correspondait au β -bloquant de premier choix des prescripteurs et l'oxazépam était l'hypnotique le plus régulièrement prescrit. Cette analyse quantitative a par ailleurs révélé que les héparines standards, les héparines de bas poids moléculaires et le fondaparinux étaient sensiblement prescrits en quantité équivalente (à raison de 37%, 30% et 34% des prescriptions d'anticoagulants injectables) et que la co-amoxicilline était l'antibiothérapie majoritairement retrouvée dans les prescriptions du SMIG pour toutes voies d'administration confondues.

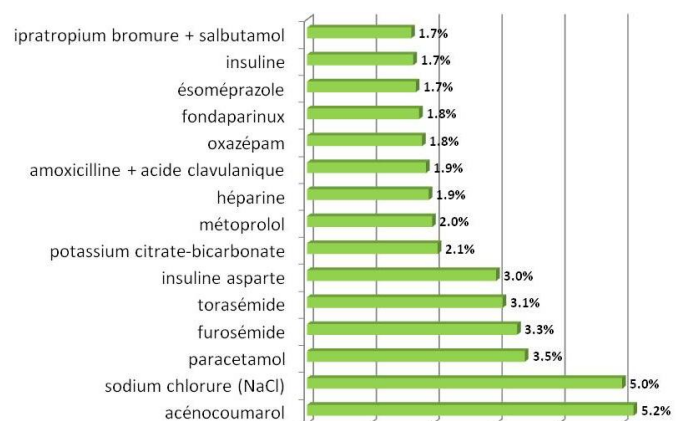


Figure 2 : Fréquence de prescription des médicaments les plus fréquemment retrouvés dans les ordres médicaux

Les études quantitatives différenciant les OM prescrits en réserve (figure 3), des OM prescrits d'office (figure 4), ont établi que les antalgiques, les benzodiazépines, les insulines et les antiémétiques étaient les traitements les plus fréquemment retrouvés dans les traitements de réserve. De plus, il apparaissait que les antiémétiques « divers » étaient communément plus prescrits que les antagonistes de la sérotonine et que les antalgiques de palier 1 étaient plus souvent retrouvés dans les OM de réserve, que ceux de palier 2, eux-mêmes plus fréquemment prescrits que ceux de pallier 3. La figure 4, quant à elle, présentait les traitements de réserve les plus prescrits. Le corticoïde le plus prescrit était la prednisone avec 1.7% des prescriptions d'office annuelles du SMIG.

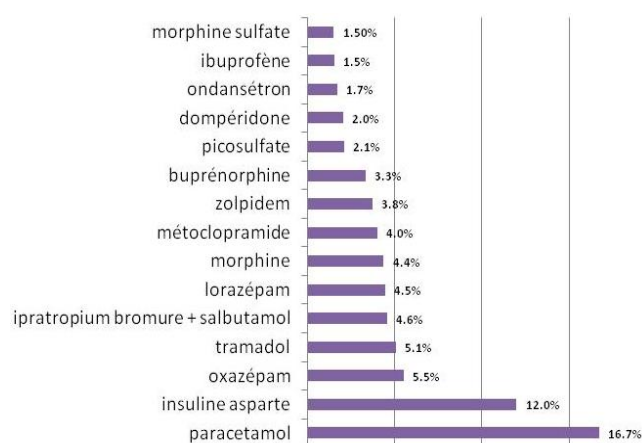


Figure 3 : Analyse quantitative des traitements de réserve : proportion d'OM saisis

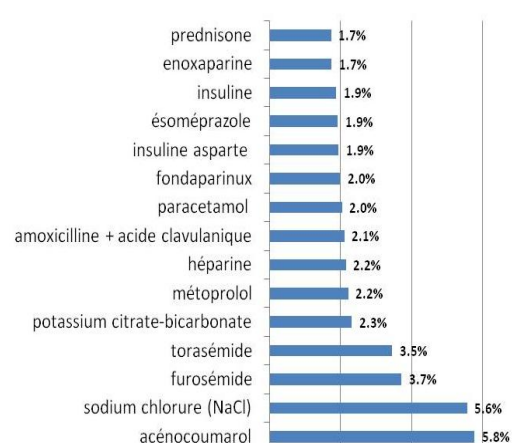


Figure 4 : Analyse quantitative des traitements d'office : proportion d'OM saisis

Analyse quantitative par classe ATC

L'analyse des médicaments prescrits d'office pour toutes voies d'administration confondues a permis de mettre en évidence que les molécules appartenant aux groupes anatomiques B (sang et organes hématopoïétique), A (système digestif et métabolisme), C (système cardio-

vasculaire) et N (système nerveux) de la classification ATC représentaient près de 80% des prescriptions totales, comme détaillé dans la figure 5.

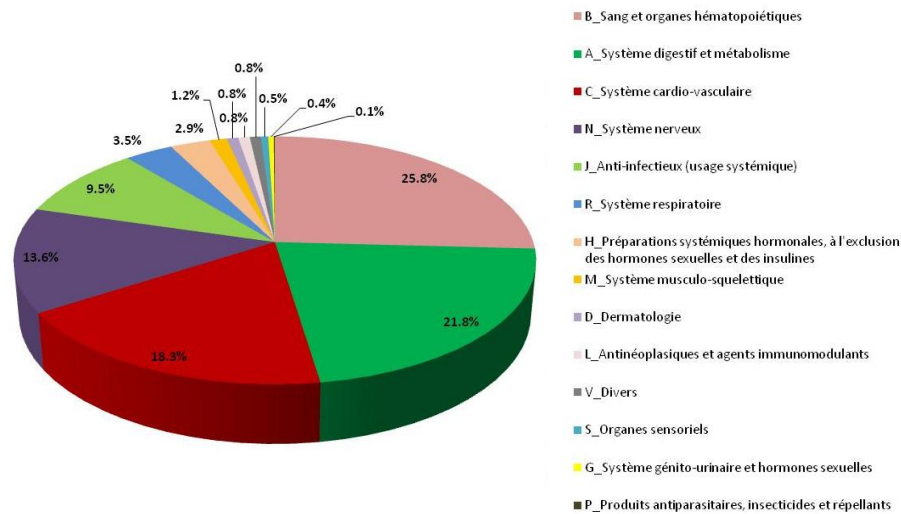


Figure 5 : Répartition des traitements prescrits par niveau 1 de la classification anatomique, chimique et thérapeutique

Une sous analyse des 6 groupes anatomiques les plus fréquemment prescrits (figure 6) a révélé que pour les médicaments classés appartenant aux classes :

- B_Sang et organes hématopoïétiques :

Les antithrombotiques représentaient plus de la moitié des OM, et que couplés aux prescriptions de médicaments dérivés du sang, ces 2 classes représentaient environ 87% des prescriptions.

- N_Système nerveux :

Les analgésiques et les psycholeptiques étaient les classes les plus prescrites (avec 43% et 32% respectivement des prescriptions).

- A_Système digestif et métabolisme :

Les minéraux et les laxatifs étaient les médicaments les plus fréquemment retrouvés, et que les anti-acides représentaient près de 38% des OM pour cette classe.

- C _Système cardio-vasculaire :

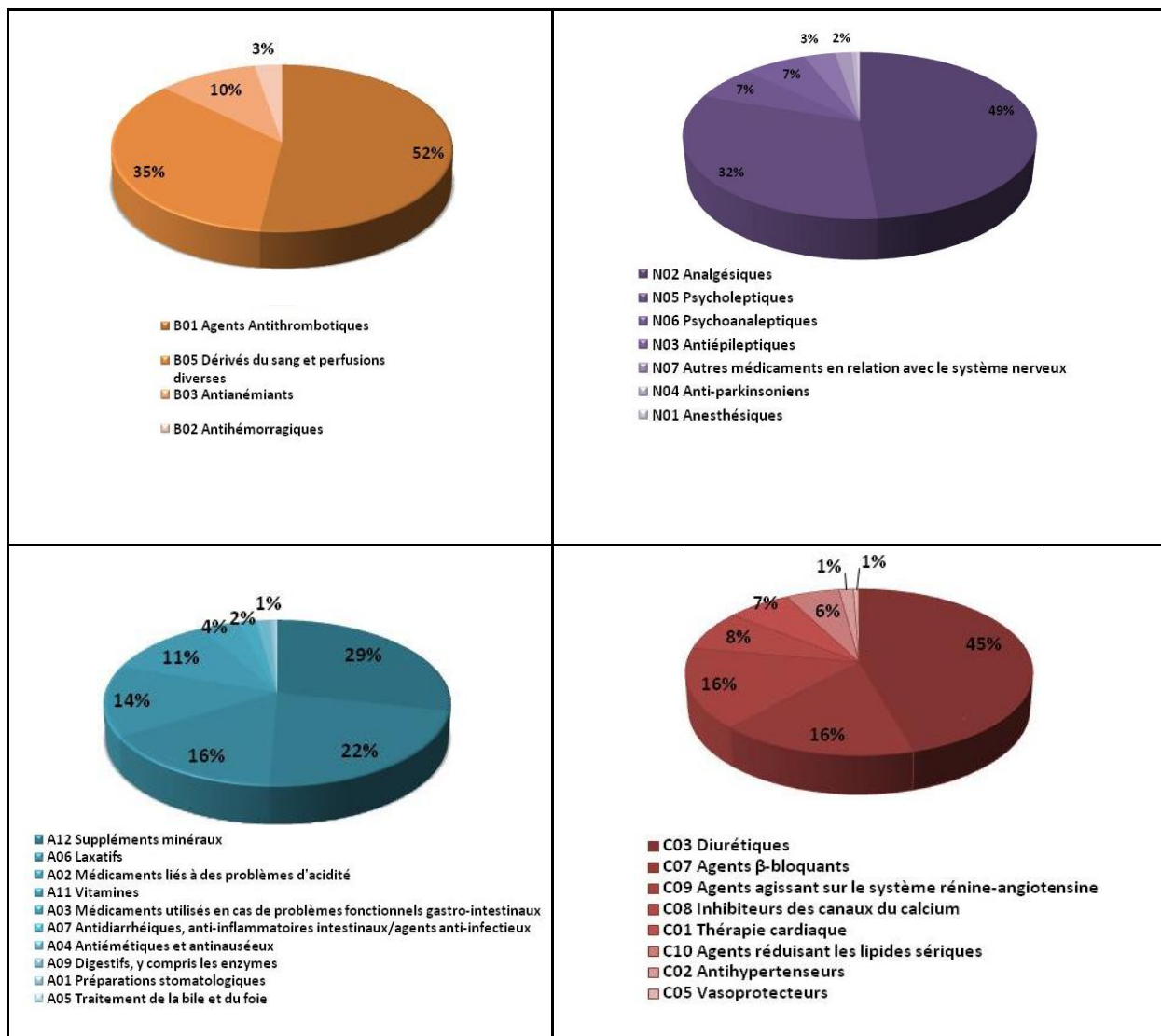
Les diurétiques étaient les produits les plus couramment prescrits pour cette classe, suivis par les β -bloquants, puis les molécules agissant sur le système rénine-angiotensine.

- J _Anti-infectieux (à usage systémique) :

La grande majorité des OM (87%) concernaient les antibiothérapies.

- R _Système respiratoire :

L'essentiel des prescriptions (79%) visait à traiter les maladies obstructives des voies respiratoires.



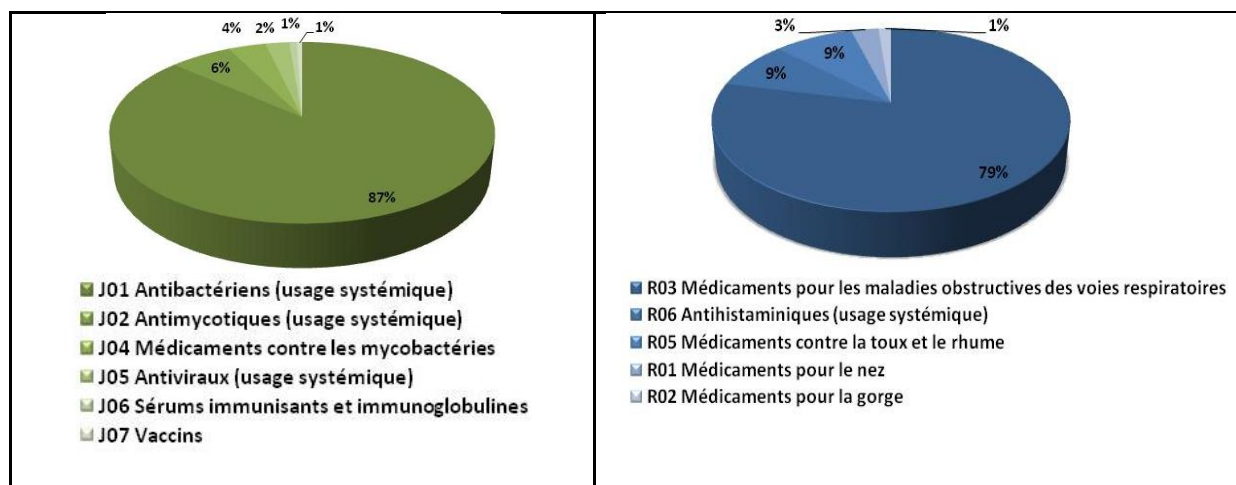


Figure 6 : Répartition des traitements prescrits par niveau 2 de la classification anatomique, chimique et thérapeutique

Les molécules les plus fréquemment prescrites par niveau ATC1 sont détaillées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Molécules les plus fréquemment prescrites par niveau 1 de la classification anatomique, chimique et thérapeutique

ATC1	Molécules
A_Système digestif et métabolisme	Insulines (27%), ésoméprazole (11%), potassium citrate bicarbonate (9%),
B_Sang et organes hématopoïétiques	Acénocoumarol (22%), chlorure de sodium (22%), fondaparinux (8%), héparine (8%)
C_Système cardio-vasculaire	Furosémide (20%), torasémide (19%), métoprolol (12%), énalapril (6%),
D_Dermatologie	Nystatine (17%), éconazole (14%), kétoconazole (8%)
G_Système génito-urinaire et hormones sexuelles	Tamsulosine (40%), toltérodine (14%)
H_Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	Prednisone (61%), dexaméthasone (11%), lévothyroxine (10%)
J_Anti-infectieux (usage systémique)	Co-amoxicilline (22%), ceftriaxone (11%), imipenem-cilastatine (8%), clarythromycine (7%), ciprofloxacine (6%)
L_Antinéoplasiques et agents immunomodulants	Tacrolimus (26%), mycophénolate mofétil (10%), ciclosporine (9%), filgrastim (14%)
M_Système musculo-squelettique	Ibuprofène (41%), allopurinol (12%), colchicine (10%)
N_Système nerveux	Paracétamol (19%), oxazépan (10%), morphine (9%), tramadol (7%), buprénorphine (6%)
P_Produits antiparasitaires, insecticides et répellants	Atovaquone (35%), hydroxychloroquine (28%)
R_Système respiratoire	Salbutamol/ipratropium (43%), fluticasone + salmétérol (10%)
S_Organes sensoriels	Acétazolamide (22%), Larmes artificielles (19%)
V_Divers	Polystyrène sulfoné sodique (63%)

Analyse quantitative par voie d'administration

Le SPI permet de différencier 19 voies d'administration comme mis en évidence dans la figure 7. L'étude quantitative des OM en fonction de la voie administration indiquait que la voie orale était la voie d'administration privilégiée par les prescripteurs avec près de 60% des prescriptions d'office annuelles. Viennent ensuite les voies injectables avec 24.6% des prescriptions pour la voie IV et 11.1% pour la voie sous-cutanée. L'ensemble des autres voies d'administration ne concernaient que 7% des prescriptions.

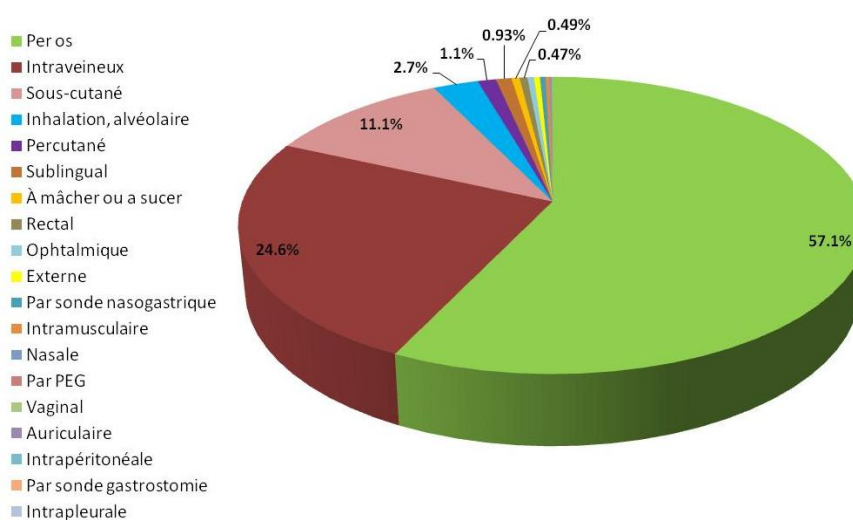


Figure7 : Répartition des traitements prescrits par voie d'administration

L'analyse des classes pharmacologiques (figure 8) et des molécules (tableau 4) prescrites par voie d'administration soulignait que les molécules appartenant aux classe « sang et organes hématopoïétiques » et aux anti-infectieux représentaient environ 70% des médicaments administrés par voie IV. D'autre part, les molécules du « Système digestif et métabolisme » concernent 47% des prescriptions sous-cutanées et celles apparentées au « système nerveux » étaient plus couramment prescrites pour la voie sous-cutanée bien que la nitroglycérine et la nicotine étaient les molécules les plus retrouvées pour cette voie.

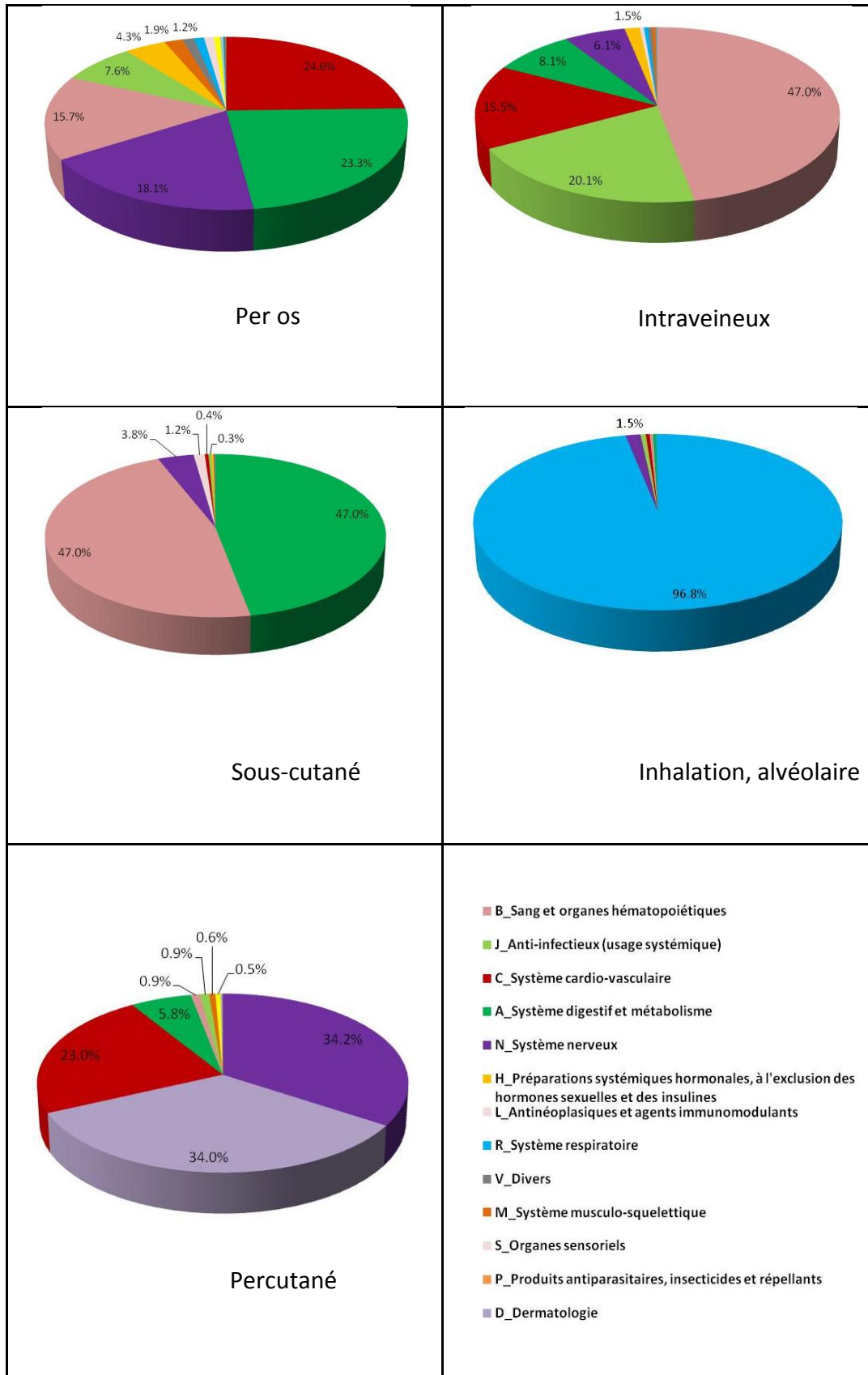


Figure 8 : Répartition des traitements prescrits par classe ATC1 et voie d'administration

En outre, les antifongiques (éconazole et kétoconazole) étaient quantitativement les plus prescrits pour la voie externe. Les anti-infectieux à usage systémique étaient préférentiellement administrés par voie injectable, soit 57% versus 42% pour la voie orale. On remarque que la co-amoxicilline, l'antibiothérapie la plus fréquemment retrouvée dans les OM, était prescrite en même proportion en IV et per os (PO).

Tableau 4 : Molécules les plus fréquemment prescrites par voie d'administration

Voie d'administration	Molécules
Per os :	Acénocoumarol (10%), torasémide (6%), potassium citrate-bicarbonate (4%), métoprolol (4%)
Intraveineux:	Chlorure de sodium (22%), furosémide (14%)
Sous-cutané:	Insulines (47%), héparines (37%), cyanocobalamine (8%)
Inhalation, alvéolaire:	Ipratropium bromure + salbutamol (49%)
Percutané:	Nitroglycérine (20%), nicotine (20%)
Sublingual:	Buprénorphine (63%), lorazepam (19%)
À mâcher ou a sucer:	Vitamine D3 (cholécalférol) + calcium, magnésium (53%)
Rectal:	Phosphate de sodium (38%), glycérine (29%)
Ophthalmique:	Larmes artificielles (23%)
Externe:	Éconazole (18%), kétoconazole (15%)
Par sonde nasogastrique:	Esoméprazole (35%)
Intramusculaire:	Ceftriaxone (23%), halopéridol (13%), cyanocobalamine (13%)
Nasale:	Mométasone (42%)
Par PEG:	Digoxine (13%), picosulfate (10%)
Vaginal:	Éconazole (54%)
Auriculaire:	Chlorobutanol (68%)
Intrapéritonéale:	Vancomycine (50%), ceftazidime (50%)
Intrapleurale:	Urokinase (100%)

Les résultats de l'analyse quantitative ont révélé que les médicaments des sphères des systèmes : digestif et métabolisme (principalement les anti-acides), du sang et organes hématopoiétiques (antithrombotiques dont acénocoumarol en tête), cardio-vasculaire (métoprolol et diurétiques : furosémide) et nerveux (analgésiques : paracé traitement n'étaient pas forcément honorées. C'est notamment le cas de l'association calcium/biphosphonate : en 2010 seules 3% des prescriptions de biphosphonate ont été

associées à une prescription de calcium. La création d'une alerte de rappel sur les co-traitements recommandés pourrait donc permettre d'améliorer la prise en charge des patients hospitalisés aux HUG.

Analyse qualitative

Analyse des relais IV-PO

Les médicaments injectables étant plus coûteux que les médicaments oraux, et l'administration par voie injectable étant plus à risque pour le patient qu'une administration par voie orale, une analyse ciblée de quelques produits a été réalisée afin de définir si l'implémentation d'une alerte « relais IV-PO » aurait pu être pertinente pour les utilisateurs du SMIG.

Comme mis en évidence dans le tableau 5, les proportions des OM concernant l'amoxicilline et le paracétamol prescrits pour la voie orale étaient plus importantes que pour la voie IV. A l'inverse pour la co-amoxicilline, on retrouvait plus de prescriptions pour la voie injectable. Ainsi, il pourrait être approprié de rappeler aux prescripteurs après quelques jours de traitement par co-amoxicilline IV, de la possibilité de mettre en place une substitution par un traitement PO lorsque la clinique du patient le permet.

Tableau 5 : Répartition des prescriptions en fonction de la voie d'administration

	Voie orale	Voie injectable
Amoxicilline	58 %	42 %
Co-amoxicilline	45 %	55 %
Paracétamol	84 %	16 %

Analyse des antibiothérapies

L'antibiotique le plus fréquemment prescrit au SMIG n'était pas l'amoxicilline mais la co-amoxicilline. On retrouvait 7 fois plus de prescriptions de co-amoxicilline que d'amoxicilline pour la voie orale et 13 fois plus pour la voie injectable comme mis en évidence dans les figures 9 et 10.

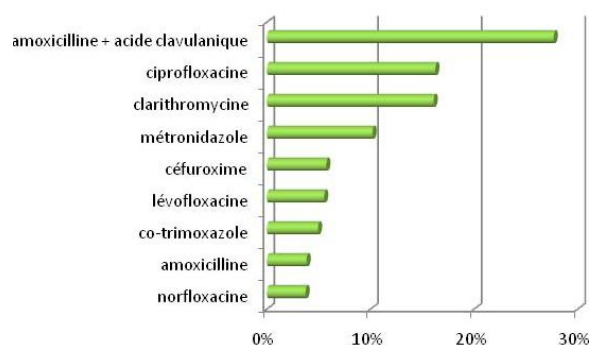


Figure 9 : Analyse quantitative des anti-infectieux administrés par voie orale

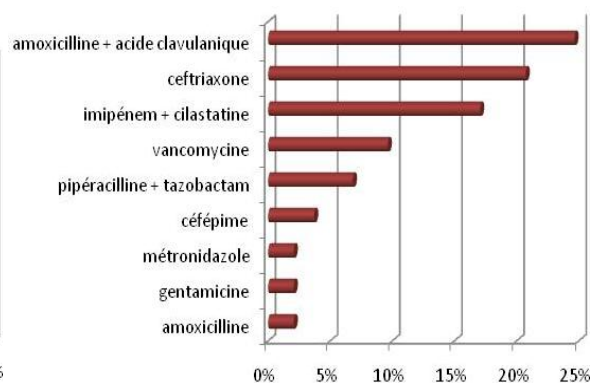


Figure 10 : Analyse quantitative des anti-infectieux administrés par voie intra-veineuse

Par ailleurs on remarque que la ceftriaxone et l'imipenem-cilastatine (figures 9, 10 et tableau 2), étaient les antibiotiques les plus utilisés après la co-amoxicilline.

Une alerte visant à avertir les médecins de la prescription d'une antibiothérapie dont le spectre d'action est déjà couvert par une autre devait être implémentée dans PresCo. Dans le but de pouvoir être ultérieurement en mesure d'évaluer l'impact de cette future alerte, le nombre d'antibiothérapies redondantes a été analysé.

Parmi les 993 patients traités par co-amoxicilline, 9 soit 0.9% présentaient également une prescription de métronidazole. Sur les 190 patients sous pipéracilline/tazobactam, 19 soit 10% étaient parallèlement traités par métronidazole. Et 42 patients sur les 484 traités par imipénème recevaient conjointement du métronidazole, ce qui représente 8.6% des patients.

Analyse des médicaments administrés par SNG

Bien qu'il soit probable qu'une partie des OM prescrits en PO aient été administrés par SNG, seuls les 107 OM présentant SNG comme voie d'administration ont été étudiés. 98 % des médicaments ainsi prescrits étaient administrables par SNG. Pour 7 d'entre eux, l'administration par SNG n'était toutefois pas la solution optimale puisque la pharmacie aurait pu fournir une forme galénique plus adaptée de type solution buvable ou comprimé orodispersible. Deux médicaments n'étaient pas administrables par SNG : la DEPAKINE Chrono® (acide valproïque) et le NEXIUM mups® (esomeprazole).

Analyse des interactions médicamenteuses

Pour certains traitements, il est recommandé de co-administrer un médicament afin de limiter ses effets délétères. C'est notamment le cas des laxatifs qu'il est conseillé de prescrire chez les patients traités par morphiniques ou du calcium chez les patients recevant un traitement à base de biphosphonates. Comme mis en évidence dans le tableau 6, la prescription des co-traitements pouvait parfois faire défaut.

Tableau 6 : Proportion de prescriptions non-optimales en termes d'associations médicamenteuses conseillées

Interaction médicamenteuse	Nombre d'interactions décelées	Pourcentage de prescriptions non optimales
Opiacés sans laxatif	988	46 % des prescriptions d'opiacés
Biphosphonate sans calcium	5	97 % des prescriptions de biphosphonate

Une ADI détectant les IM délétères était déjà implémentée dans le logiciel de prescription informatisé des HUG (base de connaissance Thériaque®). Les IM détectées sont particulièrement nombreuses et pas toujours cliniquement pertinentes pour les

prescripteurs. Afin d'évaluer en partie l'impact de cette ADI, la prévalence des IM sélectionnées sur la base de l'expérience clinique, a été évaluée. Comme détaillé dans le tableau 7, les résultats de cette analyse mettent en évidence qu'au SMIG, ces IM sont évitées dans la majorité des cas. On remarque toutefois que l'étude des interactions pour les deux antibiothérapies testées a révélé que les prescriptions n'étaient pas toujours optimales. En effet, 32% des patients traités par macrolides recevaient également en parallèle une statine alors que cette association augmente le risque de survenue de troubles musculaires. De même, chez près de 20% des patients de plus de 60 ans traités par une fluoroquinolone, le traitement était associé à un corticoïde bien que cette association soit délétère du fait d'une majoration du risque de rupture tendineuse.

Tableau 7 : Proportion de prescriptions non-optimales en termes d'interactions médicamenteuses déconseillées

Interactions médicamenteuses	Nombre d'interaction décelé	Pourcentage de prescriptions non optimales
Fibrates + statines	0	0 % des 11895 OM de statines
Vérapamil + β -bloquant	0	0 % des 195 OM de β -bloquant
Macrolides + statines	132	32 % des 409 OM de macrolides
AVK + hormones thyroïdiennes	0	0 % des 146 OM d'hormones thyroïdiennes
AVK + amiodarone	1	0.6% des 167 OM d'amiodarone
Corticoïdes + fluoroquinolones chez les plus de 60 ans	99	19.6 % des 505 OM de fluoroquinolones

AVK, Antivitamines K

Analyse des médicaments impactant l'INR en fonction des résultats biologiques

Cette analyse avait pour objectif d'évaluer la conformité des modalités de prise en charge des INR hors cible des patients traités par Antivitamines K (AVK) avec les recommandations en vigueur au SMIG, rappelées dans le tableau 8.

Les données issues des prescriptions ne fournissant pas de renseignement quant au contexte clinique des patients et donc de l'existence d'un risque hémorragique, cette étude ne pouvait pas prendre en compte les cas de surdosages traités par complexe prothrombinique. D'autre part les patients présentant une prescription conjointe d'héparine et d'AVK ont également été exclus de cette étude car les recommandations décrites dans le tableau 8 ne concernaient pas les cas de relais héparine/AVK.

Tableau 8: Recommandations de prise en charge des INR hors cibles des patients traités par acénocoumarol (SINTROM®) au SMIG

<ul style="list-style-type: none"> • $4 < \text{INR} \leq 6$
<ul style="list-style-type: none"> – Saut d'une dose – Pas de vitamine K – Contrôle de l'INR 24h plus tard
<ul style="list-style-type: none"> • $6 < \text{INR} \leq 10$
<ul style="list-style-type: none"> – Saut d'une dose – Eventuellement prise de vitamine K : 0,5 - 1 mg PO – Contrôle de l'INR 24 h plus tard
<ul style="list-style-type: none"> • $\text{INR} > 10$
<ul style="list-style-type: none"> – Arrêt des AVK – Vitamine K: 2 -5 mg PO ou IV – Contrôle de l'INR 8-12h et 24 h plus tard – Si nécessaire, administration d'une nouvelle dose de vitamine K

Sur l'ensemble des patients hospitalisés au SMIG au cours de l'année 2010, 16 patients qui présentaient un INR hors cible, étaient traités par anticoagulants oraux sans recevoir parallèlement d'anticoagulant injectable, répartis comme suit : $\text{INR} > 10$: 0 patients, $6 < \text{INR} \leq 10$: 5 patients, $4 < \text{INR} \leq 6$: 11 patients.

Sur les cinq patients qui présentaient un $\text{INR} > 6$, il avait été prescrit à deux d'entre eux un antidote par voie injectable (vitamine K), alors qu'il est recommandé d'utiliser la voie orale. De plus, contrairement aux recommandations en vigueur dans le service, il avait été prescrit à un de ces patients de la vitamine K à la fois par voie injectable et par voie orale, à raison 0.5 mg et 3 mg pour la voie injectable et 0.5 mg par voie orale. En outre, cette analyse a révélé qu'un antidote a été prescrit à un patient qui présentait un $\text{INR} < 6$ ($\text{INR} = 4.11$), soit 12 mg de vitamine K per os, alors qu'il n'est pas recommandé d'administrer un antidote pour les patients présentant un INR compris entre 4 et 6. Enfin, il a été prescrit 10 mg de vitamine K per os à un des 7 patients isolés avec un INR compris entre 3 et 4.

Bien que du fait de la nature des données extraites de PresCo, il était difficile de quantifier précisément la conformité des prescriptions aux recommandations en vigueur au SMIG quant à la suspension des traitements et aux contrôles de la valeur de l'INR, il apparaît que les suspensions de prise en cas d'INR hors cible ont été majoritairement effectués par les prescripteurs, alors que les contrôles de l'INR 24 heures plus tard ont été plus rarement réalisés.

Ainsi cette analyse a permis de mettre en évidence que les cas de surdosages aux AVK ne sont pas toujours idéalement pris en charge au SMIG.

Analyse des médicaments influant sur la kaliémie en fonction des valeurs biologiques du potassium

En cas d'hyperkaliémie (> 4.5 mmol/L), il est recommandé de limiter les apports potassiques et de supprimer les médicaments hyperkaliémiants, à savoir les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II ou sartans. Sur les 320 patients présentant une kaliémie ≥ 6 mmol/L, 89 avaient une prescription d'IEC, 84 de potassium, 39 de diurétiques épargneurs de potassium et 46 de sartans. Sur les 63 patients présentant une hyperkaliémie sévère (≥ 7 mmol/L), 39 avaient des prescriptions de médicaments hyperkaliémiants comme répartis dans le tableau 9.

Tableau 9: Nombre de patients avec hyperkaliémie et traités par des médicaments hyperkaliémiants

Nombre de patients traités	Kaliémie (mmol/L)		
	7	8	9
Diurétiques épargneur de potassium	2	–	–
Sartan	7	1	–
IEC	6	2	1
Sartan + potassium	1	–	–
IEC + potassium	5	–	–
Diurétique épargneur de potassium + IEC	3	–	–
Fréquence d'administration d'IEC non	1	–	–

IEC, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

En cas d'hyperkaliémie, les recommandations quant à la réduction des apports potassiques n'étaient pas toujours suivies de manière optimale. Toutefois sur les 63 patients qui présentaient une kaliémie au moins équivalente à 7, 54, soit 86% des patients, étaient traités par des produits diminuant la kaliémie comme les sels de calcium, le bicarbonate de sodium ou l'insuline. Parmi les 39 patients traités par au moins un des produits potentiellement hyperkaliémiant, 93% recevaient parallèlement ces produits hypokaliémiants.

Par ailleurs les résultats de cette analyse ont permis de mettre en évidence que les fréquences d'administration des IEC ne sont pas toujours appropriées. Pour la grande majorité des IEC, il est recommandé de recourir à une administration quotidienne. Or, l'énalapril était souvent administré en deux fois par jour, et ce même chez les patients ayant une kaliémie de 8 mmol/L.

Analyse des médicaments s'adaptant à la fonction rénale en fonction des valeurs de l'eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate)

Dans les monographies du Compendium® suisse des médicaments, les recommandations quant à l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale sont élaborées en fonction de la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft & Gault qui prend en considération le poids du patient. Le poids des patients n'étant pas une donnée disponible dans PresCo-SMIG, cette analyse n'a pu être réalisée à partir de cette formule. L'eGFR, extrait des données de prescription, estime le débit de filtration glomérulaire en calculant la clairance de la créatinine par la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) abrégé :

Clairance de la créatinine (mL/min) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ (x 1 pour les hommes, x 0.742 pour les femmes, x 1,21 pour les sujets d'origine africaine)

Afin d'étudier les cas les plus pertinents, seuls les patients présentant une insuffisance rénale très sévère, soit une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min, ont été sélectionnés dans cette analyse. Sur les 198 patients ainsi isolés, 160 recevaient des médicaments dont les modalités de prescription doivent prendre en compte l'état de la fonction rénale du patient. Les molécules prescrites à ces patients ainsi que les proportions des OM non-optimaux sont détaillées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Prescriptions de médicaments s'adaptant à la fonction rénale du patient

Molécules	Prescriptions	
	Nombre de patients	Proportion de posologies inadaptées
Simvastatine	13	100%
Pravastatine	12	100%
Périndopril	10	100%
Prégabaline	9	100%
Cétitizine	6	100%
Rosuvastatine	5	100%
Colchicine	4	100%
Metformine	3	100%
Hydrochlorothiazide	2	100%
Midodrine	2	100%
Acide tranexamique	1	100%
Ibuprofène	1	100%
Fosfomycine	1	100%
Lévofloxacine	1	100%
Enalapril	26	88%
Pipéracilline- tazobactam	4	75%
Allopurinol	12	50%
Céfépime	2	50%
Gabapentine	3	33%
Moxonidine	27	26%
Aténolol	4	25%
Enoxaparine	27	15%
Co-amoxicilline	39	8%
Spiro lactone	15	7%
Ciprofloxacine	14	7%
Imipenem	18	6%
Paracétamol	41	5%
Lisinopril	15	0%
Carvédilol	11	0%
Métoclopramide	11	0%
Norfloxacine	9	0%

Digoxine	8	0%
Vancomycine	7	0%
Clarithromycine	6	0%
Cotrimoxazole	6	0%
Bisoprolol	3	0%
amoxicilline	2	0%
Chlortalidone	2	0%
Moxifloxacine	2	0%
Fluconazole	2	0%
Ceftaxime	2	0%
Acétazolamide	1	0%
Amiloride	1	0%
Captopril	1	0%
Clonidine	1	0%
Clopamide	1	0%
Flécaïnide	1	0%
Gentamicine	1	0%
Indapamide	1	0%
Cefpodoxime	1	0%
Alfuzosine	1	0%
Compliance globale	398	31 %

Les posologies prescrites pour les médicaments connus pour être toxiques en cas d'insuffisance rénale, tels que les antibiothérapies, étaient toujours parfaitement adaptées à la fonction rénale des patients. A l'opposé, les posologies des médicaments qui ne font pas l'objet d'une attention particulière de la part des prescripteurs, comme les statines par exemple, n'étaient pratiquement jamais adaptées en cas d'insuffisance rénale. Parallèlement, il est probable qu'une partie des médicaments dont la posologie prescrite n'était pas correctement adaptée à la fonction rénale des patients, aient été prescrits en ambulatoire et que leur posologie n'ait pas été réévaluée par le corps médical au cours de l'hospitalisation.

Analyse ciblée des antidépresseurs tricycliques et des benzodiazépines prescrits chez les patients âgés de plus de 65 ans

Chez les personnes âgées, il est préférable de prescrire des benzodiazépines à demi-vie courte plutôt qu'à demi-vie longue, afin de limiter le risque d'accumulation des métabolites actifs. Par ailleurs il est conseillé d'éviter les prescriptions d'antidépresseur tricyclique présentant un groupement amine tertiaire en raison de leurs effets anticholinergiques et de privilégier les amines secondaires.

Sur les 1011 patients âgés de plus de 65 ans traités par benzodiazépines au SMIG en 2010, seul 1% étaient traités par des benzodiazépines à longue demi-vie. Parmi les 29 patients traités par antidépresseur tricyclique, 18, soit 62%, étaient, contrairement aux recommandations, traités par un antidépresseur tricyclique à groupement amine tertiaire.

Discussion

L'étude rétrospective des prescriptions de l'année 2010 du SMIG a permis d'analyser les médicaments les plus souvent prescrits en fonction des différentes voies d'administration. Les résultats de cette analyse ont mis en évidence que l'acénocoumarol, le paracétamol, le furosémide, le métoprolol et l'oxazépam étaient les molécules les plus fréquemment retrouvées dans les prescriptions. Ils ont également révélé que la co-amoxicilline, antibiothérapie la plus fréquemment prescrite, était administrée en même proportion en IV et en PO, ce qui laisse à penser que pour ce produit, le relais IV/PO n'était peut être pas toujours réalisé quand il était possible. Concernant les antibiothérapies, cette analyse a permis de souligner le fait que l'imipenem et la ceftriaxone sont fortement prescrits au SMIG. D'autre part, elle a permis de déterminer que le nombre de patients traités par

fondaparinux était devenu équivalent à celui des patients traités par les héparines standards ou de bas poids moléculaire.

La partie qualitative de cette analyse a quant à elle mis en évidence que les prescriptions du SMIG sont majoritairement conformes aux recommandations en vigueur. Toutefois, elle a également révélé qu'en cas d'intoxication aux AVK, le choix des doses et des voies d'administration prescrites pour la vitamine K n'était pas toujours optimal. De plus, elle souligne le fait que bien que l'adaptation de posologie des médicaments à la fonction rénale était généralement parfaitement effectuée, pour certaines classes pharmacologiques elle était peu réalisée. C'est notamment le cas des statines. Ainsi, l'implémentation dans le SPI d'alertes relatives à ces deux points pourrait être pertinente pour les prescripteurs du SMIG et permettrait de limiter ces prescriptions sous-optimales. D'autre part, cette étude a mis en évidence que l'énalapril pourrait également faire l'objet d'une alerte. Cette molécule semble en effet mal connue des médecins puisque sa posologie était peu fréquemment adaptée à la fonction rénale du patient, que la fréquence d'administration recommandée dans le Compendium® n'était pas toujours respectée et qu'enfin la prescription de ce médicament était souvent maintenue en cas d'hyperkaliémie. En outre, l'analyse des associations conseillées a permis de révéler que les recommandations quant à la co-administration d'un traitement réduisant les effets indésirables d'un autre traitement n'étaient pas forcément honorées. C'est notamment le cas de l'association calcium/biphosphonate : en 2010 seules 3% des prescriptions de biphosphonate ont été associées à une prescription de calcium. La création d'une alerte de rappel sur les co-traitements recommandés pourrait donc permettre d'améliorer la prise en charge des patients hospitalisés aux HUG.

Cette étude a permis de quantifier les médicaments prescrits et d'évaluer en partie la qualité des prescriptions du SMIG. Toutefois, les données étudiées dans la partie quantitative de l'analyse n'étaient pas toujours de bonne qualité. Il a par exemple été retrouvé pour les prescriptions saisies en texte libre des voies d'administration incompatibles avec le produit prescrit, comme à titre d'exemple de l'héparine par voie orale. De ce fait, les résultats de la partie quantitative de l'analyse ne reflètent pas strictement la réalité. En outre, certains axes de la qualité des prescriptions n'ont pu être étudiés dans cette analyse. En effet les informations disponibles étaient insuffisantes pour permettre l'étude des points en lien avec le contexte clinique des patients, les recommandations institutionnelles et les modalités d'administration. De plus, la nature rétrospective de cette analyse n'a pas permis, pour des raisons de complexité technique, d'analyser les conduites de traitement, les moments de prise optimaux, les modalités d'administration, l'existence ou non de redondance de classes pharmacologiques, les doses maximales ou si l'équipe infirmière a relevé les OM prescrits dans les temps.

Conclusion

L'analyse rétrospective des prescriptions a mis en évidence quelques points critiques qui pourraient faire l'objet d'aides à la décision informatisée pertinentes telles que des alertes rappelant les modalités d'adaptation des posologies à la fonction rénale pour certaines classes pharmacologiques ou les modalités de prise en charge des INR hors cibles pour les patients traités par AVK et les recommandations quant à la co-administration de traitement. En outre les résultats de cette étude complètent ceux de l'analyse des déclarations d'incidents survenus au SMIG qui concernaient majoritairement les erreurs d'administration. Une enquête visant à définir quels sont, pour les collaborateurs du SMIG, les axes prioritaires

et les cibles médicamenteuses préférentielles à privilégier dans le développement de nouvelles ADI pourraient être entreprise auprès des médecins et infirmières du service. Les résultats de ces deux analyses pourraient donc servir à orienter le choix des items de ce questionnaire de manière à cibler les points pour lesquels il a été mis en évidence que les modalités de prescription ou d'administration ne semblent pas être optimales.

Etude 6

Etude pilote de priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques: identification des facteurs de risque et élaboration d'un modèle de prédiction

Titre:

Etude pilote de priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques:
identification des facteurs de risque et élaboration d'un modèle de prédiction

Delphine Carli-Ghabarou^{1,2}; Anne-Laure Blanc^{1,2}; Nathalie Vernaz³, PhD ; Christian Lovis^{4,5},
Pascal Bonnabry^{1,2}.

¹ Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

² Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne,
Genève, Suisse

³ Direction médicale, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

⁴ Services des sciences de l'information médicale, Hôpitaux Universitaires de Genève,
Genève, Suisse

⁵ Faculté de médecine, Université de Genève, Genève, Suisse

Auteur de correspondance:

Delphine Carli-Ghabarou

Pharmacie

Hôpitaux Universitaires de Genève

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1211 Genève 14

Suisse

Tel +41 (0) 22 372-3488

Fax +41 (0) 22 372-3990

Email delphine.carli@hcuge.ch

Financement: Nous confirmons l'absence de conflit financier ou tout autre conflit d'intérêt
lié à la rédaction de cet article.

Résumé

Contexte

L'utilisation en routine des aides à la décision informatisée (ADI) par les pharmaciens cliniciens (PC) doit permettre d'optimiser leurs interventions et en finalité la sécurité des prescriptions médicamenteuses. Néanmoins, pour être pertinentes, les ADI implémentées doivent être en adéquation avec leur environnement. Pour optimiser la qualité de soins apportés aux patients, il convient de développer des ADI contextualisées.

Objectif

Cette étude pilote visait à élaborer un modèle permettant d'identifier le profil des patients à risque de développer des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) dans un service de médecine interne générale, problèmes sur lequel les ADI et les PC devraient se concentrer en priorité. Les objectifs de ce travail étaient i) d'analyser les PRP identifiés, ii) de proposer et de tester un modèle de priorisation des patients.

Methodologie

Les données ont été recueillies au cours d'une analyse rétrospective des OM de 150 patients. Les PRP identifiés ont été classifiés selon leur gravité par un groupe d'experts selon une classification standardisée. Pour les PRP induisant un risque majeur pour le patient, la fréquence de survenue des paramètres-patients (démographiques, médicamenteux et cliniques) a été calculée, permettant ainsi l'identification des paramètres liés à un risque accru de survenue de PRP. Le modèle de priorisation des patients à risque de présenter des PRP, conduisant à la détermination du facteur de priorisation des patients, a été développé sur la base de ces paramètres de priorisation identifiés.

Résultats

104 (69%) patients comptabilisaient 179 PRP de sévérité majeure. La polymédication était corrélée à un risque augmenté de survenue de PRP. Les immunosuppresseurs représentaient la classe médicamenteuse la plus fréquemment à cible d'interventions (fréquence d'intervention 50%). Les principales comorbidités identifiées comme facteur de risque d'interventions pharmaceutique étaient : la greffe, les virologies positives aux VIH et VHC, l'insuffisance rénale modérée et l'insuffisance hépatique. offrait un signalement des patients les plus à risque de présenter des PRP La moyenne des facteurs de priorisation des patients calculés semblait augmenter proportionnellement au nombre de PRP détectés par le PC ($r^2 = 0.987$).

Conclusion

Cette étude pilote a permis de mettre en évidence qu'il est envisageable d'identifier les profils de patients les plus à risque d'interventions pharmaceutiques. Toutefois, en raison d'un manque de puissance, de plus amples recherches sont nécessaires pour développer et valider un outil permettant de prioriser les patients pour lesquels une analyse pharmaceutique de leurs prescription médicamenteuse serait la plus profitable.

Abréviations

ADI, Aides à la décision informatisée

ATC, Anatomique Thérapeutique Chimique

AVC, Accident Vasculaire Cérébral

BPCO, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

DPI, Dossier patient informatisé

EIM, Evènements iatrogènes médicamenteux

OM, Ordres médicaux

PC, Pharmacien clinicien

PRP, Problèmes reliés à la pharmacothérapie

Se, Sensibilité

SMIG, Service de médecine interne générale

Sp, spécificité

SPI, Système de prescription informatisée

VHB+, Virus de l'hépatite B : virologie positive

VHC+, Virus de l'hépatite C : virologie positive

VIH+, Virus de l'immunodéficience humaine : virologie positive

Introduction

Parmi les 0.7 à 6.5% d'évènements iatrogènes médicamenteux survenant chez les patients hospitalisés, c'est-à-dire tout dommage pour le patient résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament, environ 17 à 56% seraient des erreurs médicamenteuses, et donc évitables¹. Diverses stratégies peuvent être entreprises pour tenter de limiter leur survenue. On distingue celles relatives à une approche technologique, composée d'outils tels que les systèmes de prescription informatisée (SPI), les aides à la décision informatisée (ADI), les automates de dispensation, la traçabilité d'administration des médicaments, les codes-barres (patients et médicaments), de celles en lien avec une activité humaine, comme l'activité de pharmacie clinique ou l'optimisation de la communication interprofessionnelle. Fortescue *et al.* ont mis en évidence que parmi 10 de ces stratégies, 3 permettaient de réduire de 98.5% la survenue des erreurs potentielles les plus graves : les aides à la décision dans les logiciels de prescription, l'activité de pharmacie clinique et l'optimisation de la communication entre les corps médicaux, infirmiers et pharmaceutiques². Par ailleurs il a été démontré que l'informatisation des prescriptions permettait de diminuer la survenue des erreurs médicamenteuses de la prescription à l'administration³⁻⁴ et que le développement des interventions pharmaceutiques montrait un impact non négligeable sur l'amélioration de la qualité des prescriptions et la diminution de survenue d'effets indésirables délétères⁵⁻⁷. Dans la mesure où il est estimé qu'environ 80% des erreurs de prescriptions faisant l'objet d'interventions pharmaceutiques seraient informatiquement détectables⁸, il semble pertinent d'avoir recours au soutien des ADI en pharmacie clinique.

L'implémentation d'ADI dans les SPI/dossier patient informatisé (DPI) optimise la détection des évènements iatrogènes médicamenteux (EIM). Ainsi le recours aux ADI dans l'activité de

pharmacie clinique apparait comme étant à l'origine d'une augmentation du nombre d'interventions pharmaceutiques. Silverman *et al.* ont ainsi pu mettre en évidence que sur une période d'une année, le nombre d'interventions réalisées par les pharmaciens cliniciens (PC) a augmenté de 15% en passant de 500/mois à 550-600/mois après implémentation d'un système d'ADI ⁹. De plus, les ADI permettent, probablement du fait de leur grande sensibilité, d'identifier plus d'EIM graves que les PC. Sur une période de 3 mois, Wang *et al.* ont ainsi établi que les PC interceptaient 78% des erreurs de prescriptions potentiellement dangereuses, contre 93% pour les systèmes d'ADI ($p < 0.002$) ¹⁰. Il a également été démontré que le recours aux ADI par les PC facilitait la réduction des ordres médicaux (OM) inappropriés ¹¹⁻¹² et améliorait la qualité des prescriptions ¹³⁻¹⁴. L'utilisation en routine des ADI par les PC permet donc d'optimiser la sécurité des prescriptions médicamenteuses ¹⁵, et par conséquent des patients hospitalisés, en facilitant l'identification des problèmes liés à la pharmacothérapie (PRP) lors de la validation pharmaceutique ou de la préparation du suivi de la visite médicale ¹⁶⁻¹⁷. Malheureusement, à ce jour le pool de PC généralement déployés dans les établissements de santé d'Europe est bas. Les PC ne sont pas assez nombreux pour couvrir l'ensemble des unités des soins dans les institutions. Etant limités par leur nombre, ils doivent être le plus efficaces possible pour pouvoir couvrir un maximum de patients. Dans ce cadre, les ADI semblent être en mesure de leur apporter le soutien nécessaire. En leur facilitant l'accès à l'information et l'identification des PRP, les ADI peuvent leur procurer un gain de temps dans leur pratique et surtout d'efficacité en ciblant les patients qui bénéficieront le plus de leurs interventions. Boussadi *et al.* ont d'ailleurs conclu que les ADI peuvent suppléer au manque d'effectif des PC et contribuer à la sécurité des OM ¹⁵.

Cependant, pour être efficaces, les ADI doivent être pertinentes, c'est-à-dire cliniquement utiles aux prescripteurs. La faible valeur prédictive positive généralement rencontrée des alertes, s'explique par leur incapacité totale ou partielle à prendre en considération le contexte du patient. Cette insuffisance compromet l'efficacité des ADI car elle génère un grand nombre d'alertes non pertinentes et favorise leur ignorance par les médecins¹⁸. Par conséquent, il apparaît qu'intégrer des données liées au patient dans le développement des ADI permet d'augmenter leur spécificité¹⁹. Pour que leurs recommandations concordent avec les besoins des médecins, les ADI doivent donc être en adéquation avec leur environnement : patient et destinataire. Parallèlement, entre deux établissements, le profil des patients, les taux d'EIM avérés ou la probabilité de leur survenue peuvent différer²⁰. Du fait de cette nécessité de contextualisation, les SPI/DPI développés, voire adaptés localement, c'est-à-dire par l'établissement de santé lui-même, apparaissent comme une solution adéquate. En effet, ils ont montré un meilleur impact sur la qualité des soins que les 27 autres systèmes inclus dans une revue systématique (16.8% [IQR 8.7%–26.0%] *versus* 3.0% [IQR 0.5%–11.5%]; $p = 0.04$)²¹.

Ainsi pour optimiser au mieux la qualité des soins apportés à nos patients, il semble opportun de développer des ADI en lien avec nos besoins locaux. Sur la base de ces considérations, pour optimiser l'efficacité des PC, il semblerait pertinent de leur proposer des ADI leur signalant les patients les plus à risque de présenter des PRP. Notre étude se propose donc de déterminer, sur la base de l'analyse des OM, le profil des patients à risque de développer des PRP dans un service de médecine interne générale (SMIG).

Objectif de l'étude

Cette étude visait à identifier le profil des patients, hospitalisés dans au SMIG de notre établissement, devant être informatiquement signalés comme étant à risque de présenter des PRP. Le but de cette étude était donc de définir un profil de patients sur lequel les ADI et les PC devraient se concentrer en priorité. Les objectifs de ce travail étaient i) d'analyser les PRP rencontrés chez des patients hospitalisés dans le SMIG ii) de proposer et de tester un modèle visant à identifier les patients les plus à risque d'être la cible d'OM sous-optimaux. Il s'agissait d'une étude pilote conduite sur un petit collectif de patients et visant à apporter une première approche de cette problématique.

Méthodologie

Récolte et analyse descriptive des données

Les données ont été recueillies par un pharmacien au cours d'une étude rétrospective de 2 mois. Cette étude a été réalisée au sein de 5 unités de soins du Service de médecine interne générale (SMIG) de notre établissement et portait sur l'analyse des OM dans les 48 premières heures du séjour des patients hospitalisés, période au cours de laquelle la proportion de PRP est la plus importante²². Les données cliniques, démographiques et médicamenteuses ont été extraites du DPI. Elles concernaient 150 patients (60% de sexe masculin, moyenne d'âge 68 ans (intervalle 18–95, SD 16.8)), pris en charge par 9 médecins, soit 2'501 lignes de prescriptions avec une moyenne de 10.83 et une médiane de 10 OM par patient (intervalle 1–24, SD 4.6). Les données de prescription ainsi récoltées ont été analysées par un PC (ALB) et les DRP identifiés ont été renseignés selon une méthode standardisée²³.

Parallèlement, les PRP identifiés par le PC ont été classifiés selon leur gravité. A cette fin, une classification de la sévérité des PRP pouvant être rencontrés, inspirée de la littérature ²⁴, a été développée et validée par un groupe d'experts, constitué d'un pharmacologue clinique, de deux médecins adjoints du SMIG et d'un PC. La classification proposée est détaillée dans le tableau 1. Sur la base de cette classification, le groupe d'experts a procédé à la validation des PRP proposés par le PC et à leur répartition dans une des 3 catégories de niveau de risque.

Tableau 1: Classification de la sévérité des PRP

Degré	Sévérité	Objectifs de l'intervention	Description
1	Risque majeur pour le patient : ✓ Risque immédiat pour le patient ; ✓ Risque de détérioration clinique ; ✓ Risque majeur d'inconfort.	Vise à prévenir un dommage pour le patient	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risque d'effet indésirable majeur pour le patient Ex : chute, somnolence, hypotension ➤ Médicament manquant pour la prise en charge d'une problématique aigue Ex : Supplémentation en potassium en cas d'hypokaliémie ➤ Interactions médicamenteuses nouvellement présentes avec conséquence pour le patient Ex : hypotension, chute, modification des concentrations plasmatiques de médicament à marge thérapeutique étroite, réduction ou augmentation de l'effet thérapeutique ➤ Dose de médicament nouvellement introduit non-adaptée à l'état physiologique du patient Ex : insuffisance rénale, insuffisance hépatique
2	Risque modéré pour le patient : ✓ Risque sur le long terme ; ✓ Risque modéré d'inconfort.	Vise à optimiser la thérapie afin d'en potentialiser l'efficacité ou d'en éviter des dommages mineurs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non-conformité aux recommandations de prise en charge Ex : substitution par un médicament de première intention, balance bénéfique/risque défavorable ➤ Optimisation des doses pour les traitements chroniques Ex : diabète de type 2, insuffisance cardiaque ➤ Voie d'administration inadaptée à la situation Ex : Substitution per os des antibiotiques injectables ➤ Médicament manquant pour une prise en charge chronique optimale Ex : statine après un infarctus du myocarde ➤ Médicament sans réelle indication et/ou présentant une balance bénéfique/risque défavorable Ex : Inhibiteur de la pompe à protons sans indication claire ➤ Identification d'escalade thérapeutique Ex : effets indésirables successifs entraînant des changements de traitement répétés ➤ Interaction médicamenteuse avec faible conséquence pour le patient Ex : induisant une augmentation de l'intervalle QT
3	Risque mineur pour le patient : ➤ Optimisation de la thérapie	Information ou modification mineure du traitement dans le but d'optimiser la thérapie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Suggestion d'arrêt du tabac pour un problème relié à la consommation tabagique du patient ➤ Suggestion de suivi/monitoring spécifique Ex : suivi de valeurs de laboratoire, contrôle d'apparition d'effet secondaire ➤ Rappel de la manipulation des produits / prévention d'effet indésirable mineur Ex : Corticoïdes en aérosol et mycose buccale

- Médicament sans réelle indication mais à faible risque pour le patient
- Forme galénique non optimale
Ex : problème de déglutition, sonde naso-gastrique
- Equivalence de dose inadéquate lors de la substitution par un médicament de la liste de l'établissement

Etant donné la grande proportion de patients présentant des PRP, de manière à cibler les patients pour lesquels une analyse pharmaceutique de leurs OM serait la plus pertinente sur le plan de la sécurité, il a été décidé de concentrer cette analyse uniquement sur les PRP de niveau 1, c'est-à-dire sur les PRP présentant un risque majeur pour les patients.

Les paramètres démographiques (âge et sexe), médicamenteux (suivant leur classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) ²⁵ et cliniques disponibles (hypertension, cardio ischémie, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, diabète de type 2, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), accident vasculaire cérébral (AVC), cancer (tous types confondus), greffe (tous types confondus), cirrhose, insuffisance hépatique , insuffisance rénale (30ml/min < clairance de la créatinine < 50 ml/min et clairance de la créatinine < 30 ml/min) ²⁶, virologie positive aux virus de l'hépatite B (VHB+), de l'hépatite C (VHC+), de l'immunodéficience humaine (VIH+), alcoolisme et tabagisme) des patients ont été relevés.

Développement du modèle de priorisation des patients

Un modèle visant à identifier les patients présentant les prescriptions les plus à risque d'induire des interventions pharmaceutiques a été élaboré sur la base des données disponibles. Sa conception théorique s'articulait en 3 parties : 1) Identification des paramètres patients liés à un risque accru d'interventions pharmaceutiques, 2) Etablissement d'un modèle de priorisation des patients à risque de présenter des PRP, 3) Entérinement du modèle développé par vérification de sa réciproque.

Identification des paramètres de priorisation des patients

Parmi les paramètres-patients étudiés, on distingue les paramètres qui sont directement corrélables aux interventions réalisées (médicament prescrit), de ceux qui ne le sont pas. Parmi les paramètres indirectement corrélables à ces interventions, on différencie ceux de nature quantitative (âge et nombre de médicaments prescrits), de ceux de nature qualitative (sexe et comorbidités). L'identification des paramètres liés à un risque accru de survenue de PRP a été menée par 1) détermination de la fréquence d'intervention pharmaceutique, pour les médicaments prescrits, 2) comparaison des moyennes calculées pour les patients naïfs, ou non, d'intervention pharmaceutique, pour les variables numériques, et 3) comparaison de la proportion de patients cibles, ou non, d'interventions pharmaceutiques et de la fréquence de survenue de ces interventions pour les variables qualitatives. Concernant les variables quantitatives, telles que l'âge et le nombre de médicaments prescrits, identifiées comme paramètres liés à un risque accru d'interventions pharmaceutiques, la détermination du seuil de risque a été défini sur la base des calculs de la sensibilité (Se) et de la spécificité (Sp) de détection par le système informatique des patients à risque de présenter des PRP, pour les différentes valeurs retrouvées chez les patients. La Se (aptitude à déceler les patients à risque de PRP) a été obtenue par le ratio des « vrais positifs » sur le nombre total de patients ayant fait l'objet d'interventions (somme des « vrais positifs » et des « faux négatifs »). La Sp (capacité à ne pas détecter les patients sans PRP) a été par calculée par la réalisation du rapport des « vrais négatifs » sur le nombre total de patients sans intervention (somme des « vrais négatifs » et des « faux positifs ») (Tableau 2).

Tableau 2 : Tableau de contingence

Simulation \ Collectif de patients	Interventions réalisées	Absence d'intervention
Interventions prédites	Vrais positifs	Faux positifs
Absence d'intervention	Faux négatifs	Vrais négatifs

Considérant que les faux positifs sont à l'origine de la fatigue aux alertes et que la recherche de l'exhaustivité dans la détection des OM sous-optimaux n'est pas efficiente²⁷⁻²⁸, notre étude s'est attachée à choisir des seuils offrant une Sp de qualité (arbitrairement fixée à une valeur égale ou supérieure à 0.8) au détriment de la Se.

Etablissement d'un modèle de priorisation des patients à risque de présenter des PRP

La conception du modèle pilote visant à identifier les patients présentant les prescriptions les plus à risque d'induire des interventions pharmaceutiques comptabilisait 3 étapes.

La première consistait à attribuer un facteur de criticité aux patients étudiés. Ce facteur a été obtenu par attribution d'1 point au patient pour chaque PRP de niveau 1 détecté. Par exemple, pour deux patients ayant fait l'objet de 0 et 4 interventions pharmaceutiques à risque majeur, les facteurs de criticité des patients obtenus seraient respectivement de 0 et 4.

La seconde étape visait à déterminer le coefficient de risque des paramètres de priorisation précédemment identifiés. Son calcul s'articulait en 2 phases. Tout d'abord, le facteur de criticité calculé pour chaque patient a été redistribué aux paramètres lorsque ceux-ci étaient rencontrés chez le patient considéré. Ainsi, dans notre exemple, si un paramètre était retrouvé chez 2 patients présentant des facteurs de criticité de 0 et 4, il a été alloué au paramètre considéré 0 point pour le premier patient et 4 points pour le second. Ensuite, le coefficient de risque des paramètres étudiés a été obtenu par l'addition des points affectés à

chaque patient et pondéré par le nombre de fois où le paramètre considéré a été retrouvé. Dans notre exemple, il aurait été de 2.

La dernière étape visait à établir un facteur de priorisation des patients considérés. Son calcul comptabilisait 2 étapes. Premièrement, le coefficient de risque obtenu pour chaque paramètre étudié, lui a été affecté. Puis, le facteur de priorisation des patients a été calculé par réalisation de la somme des coefficients de risque de chaque paramètre. Ainsi, si un patient présentait uniquement 2 paramètres considérés comme facteur à risque d'intervention pharmaceutique, avec des coefficients de risque de 2 et 10, le facteur de priorisation du patient calculé était de 12.

Entérinement du modèle développé

Dans le but de valider le modèle développé, les patients inclus dans l'étude devaient être répartis de manière randomisée en 2 cohortes de puissance équivalente : groupe témoin, utilisé pour la conception du modèle et groupe contrôle, employé pour l'entérinement du modèle par vérification de la corrélation entre le facteur de priorisation et le facteur de criticité des patients, c'est-à-dire : entre les patients identifiés par le modèle comme à risque d'interventions pharmaceutiques et les patients ayant véritablement fait l'objet d'intervention de pharmacie clinique.

Toutefois, à ce stade de l'analyse, pour des raisons de défaut de puissance, l'ensemble des patients recrutés jusqu'alors dans cette étude pilote ont été inclus dans le groupe témoin. En l'absence de groupe contrôle, l'échantillon de patients identifiés par le modèle développé comme étant à risque d'interventions pharmaceutiques, ne peut être comparé, et par conséquent éventuellement corrélé, aux patients faisant véritablement l'objet d'interventions de pharmacie clinique. Ainsi la détermination de la Se et de la Sp de détection des patients à risque de PRP du modèle, calculée suite à l'application cumulée de

filtres successifs, constitués de paramètres identifiés comme à risque de favoriser des PRP, classifiés selon leur fréquence de survenue, est compromise dans cette étude pilote. En conséquence, à ce stade de notre analyse, l'entérinement du modèle n'est pas réalisable et il devra être prévu dans les prochaines étapes de cette étude.

Résultats

Analyse descriptive des données

L'analyse du PC a conduit à l'identification de 523 PRP avec une moyenne de 3.8 PRP par patient (intervalle 1-12, SD 2.2). 137 (91.3%) patients inclus dans l'analyse présentaient au moins 1 PRP dans son ordonnance. La majorité des patients inclus dans l'étude ne présentait qu'un seul PRP par degré de sévérité (Figure 1).

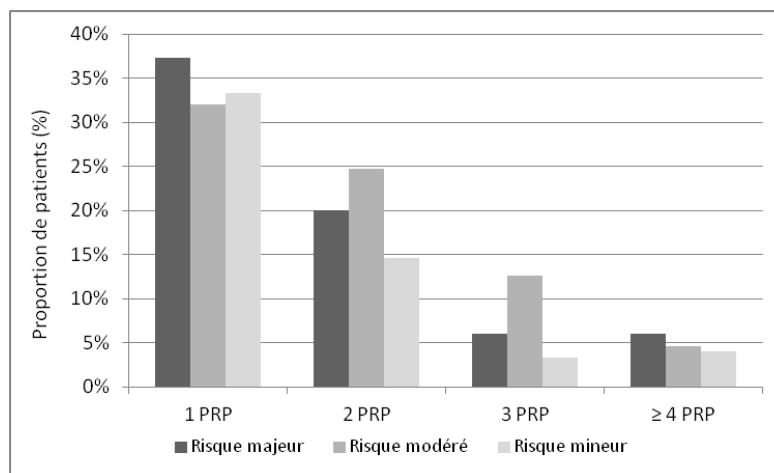


Figure 1 : Distribution des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) rencontrés par patient

34% des PRP identifiés présentaient un degré de sévérité de niveau 1, 40% de niveau 2 et 26% de niveau 3. Les PRP les plus fréquemment retrouvés au cours de cette étude étaient en lien avec les effets indésirables des traitements, les interactions médicamenteuses, des

médicaments non indiqués / doublons et avec une absence de conformité aux référentiels / contre-indication thérapeutique (Tableau 3).

Tableau 3 : Distribution des problèmes médicamenteux détectés

Problème rencontré	Raison de l'intervention	Sévérité		
		Risque majeur, n = 179	Risque modéré, n = 209	Risque mineur, n = 135
Coût du traitement	Médicament non indiqué ou doublon	0	1	0
	Monitoring inapproprié	0	0	1
	Non-conformité aux référentiels, contre-indication	0	1	2
Efficacité du traitement	Durée du traitement inappropriée	0	2	0
	Effet indésirable	1	0	0
	Interaction	1	0	0
	Médicament non indiqué ou doublon	0	0	1
	Monitoring inapproprié	0	1	20
	Non-conformité aux référentiels, contre-indication	4	9	0
	Sous-dosage	5	9	1
	Voie ou forme d'administration inappropriée	2	13	
Indication non traitée	Non-conformité aux référentiels, contre-indication	13	33	29
Risque lié au traitement	Donnée sur le patient lacunaire	1	0	0
	Dosage non adapté à l'état physiopathologique (IR, IH, etc.)	14	1	0
	Effet indésirable	31	14	3
	Interaction	52	27	
	Médicament non indiqué ou doublon	6	41	76
	Moment ou fréquence d'administration inapproprié	4	4	0
	Monitoring inapproprié	4	0	1
	Non-conformité aux référentiels, contre-indication	20	35	1
	Sous-dosage	3	1	0
	Surdosage	17	8	0
	Voie ou forme d'administration inappropriée	1	9	0

Le nombre de médicaments prescrits dans le groupe de patients ayant fait l'objet d'au moins une intervention de pharmacie clinique de niveaux 1, 2 ou 3, était supérieur à celui du groupe naïf d'intervention (moyenne 11.21 *versus* 6.85). Les médicaments des sphères génito-urinaire / hormones sexuelles et nerveuses, étaient plus fréquemment retrouvés chez

les patients nécessitant des interventions pharmaceutiques. Dans le groupe de patients présentant des PRP, des médicaments de type dermatologiques, antinéoplasique / agent immunomodulant ou antiparasitaires / insecticides / répulsifs avaient été prescrits. A l'inverse, aucun de ces traitements n'était retrouvé dans le groupe de patient sans PRP. Parallèlement, l'ensemble des patients présentant une virologie positive parmi celles analysées, une insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale (30ml/min < clairance de la créatinine < 50ml/min), une cirrhose ou ayant été greffés, faisaient l'objet d'interventions pharmaceutiques. Par ailleurs, la proportion de patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive, fibrillation auriculaire et de cardio ischémie était plus importante chez les patients n'ayant pas fait l'objet d'intervention pharmaceutique (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques, démographiques et traitements des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	Patients avec interventions pharmaceutiques, n=137	Patients sans interventions pharmaceutiques, n=13
Sexe		
Homme	81 (59%)	9 (69%)
Femme	56 (41%)	4 (31%)
Age		
Moyenne (SD)	67.61 (16.75)	70.85 (21.53)
Médiane	72	75
Nombre de médicaments prescrits		
Moyenne (SD)	11.21 (4.39)	6.85 (4.74)
Médiane	11	6
Classification ATC		
A : Système digestif et métabolique	127 (92,7%)	11 (84,6%)
B : Sang et organes hématopoiétiques	131 (95,6%)	12 (92,3%)
C : Système cardiovasculaire	100 (73,0%)	8 (61,5%)
D : Dermatologie	16 (11,7%)	0 (0,0%)
G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles	27 (19,7%)	1 (7,7%)
H :Hormones systémiques	41 (29,9%)	4 (30,8%)
J : Anti-infectieux systémiques	91 (66,4%)	9 (69,2%)
L : Antinéoplasiques et agents immunomodulants	10 (7,3%)	0 (0,0%)
M : Système musculo-squelettique	30 (21,9%)	2 (15,4%)
N : système nerveux	129 (94,2%)	8 (61,5%)
P : Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	10 (7,3%)	0 (0,0%)
R : Système respiratoire	52 (38,0%)	6 (46,2%)
S : Organes sensoriels	14 (10,2%)	1 (7,7%)
V : Divers	17 (12,4%)	2 (15,4%)
Comorbidités		
Hypertension	75 (54,7%)	7 (53,8%)
Cardio ischémie	26 (19,0%)	4 (30,8%)
Insuffisance cardiaque	8 (5,8%)	0 (0,0%)

Fibrillation auriculaire	26 (19,0%)	5 (38,5%)
Diabète de type 2	35 (25,5%)	2 (15,4%)
BPCO	24 (17,5%)	4 (30,8%)
AVC	14 (10,2%)	1 (7,7%)
Cancer (tous types confondus)	28 (20,4%)	2 (15,4%)
Greffe	4 (2,9%)	0 (0,0%)
Cirrhose	4 (2,9%)	0 (0,0%)
Insuffisance hépatique	9 (6,6%)	0 (0,0%)
30ml/min < Cl. créat < 50 ml/min	5 (3,6%)	0 (0,0%)
Clairance de la créatinine < 30 ml/min	12 (8,8%)	1 (7,7%)
VHC+	6 (4,4%)	0 (0,0%)
VHB+	2 (1,5%)	0 (0,0%)
VIH+	6 (4,4%)	0 (0,0%)
Alcoolisme	32 (23,4%)	3 (23,1%)
Tabagisme actif ou passé	75 (54,7%)	7 (53,8%)

ATC, Anatomique Thérapeutique Chimique ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; BPCO, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ; Cl. créat, Clairance de la créatinine selon Cockcroft ; SD, écart-type ; VHB+, Virus de l'hépatite B : virologie positive ; VHC+, Virus de l'hépatite C : virologie positive ; VIH+, Virus de l'immunodéficience humaine : virologie positive

Développement du modèle de priorisation des patients

Identification des paramètres de priorisation des patients

69 % des 150 patients inclus dans l'analyse ont fait l'objet d'interventions de pharmacie clinique de niveau 1. Ces 103 patients comptabilisaient 179 interventions: 56 (54%) d'entre eux présentaient 1 PRP, 30 (29%), 9 (9%), 5 (5%), 2 (0.2%) et 1 (0.1%) patients présentaient respectivement 2, 3, 4, 5 et 6 PRP.

Analyse des caractéristiques démographiques

L'analyse comparative de l'âge et du sexe des patients présentant des OM sujets ou non à des interventions pharmaceutiques ne semble pas révéler de lien entre ces facteurs et le risque de survenue de PRP (Tableau 5). Cependant, on remarque que chez les patients présentant des prescriptions sous-optimales, le coefficient de corrélation entre le nombre de PRP détectés et l'âge des patients étudiés est de 0.787.

Tableau 5 : Répartition de l'âge et du sexe des patients en fonction du nombre de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) identifiés

Nombre de PRP	Age		Sexe	
	Moyenne	SD	Homme (60%)	Femme (40%)
0 PRP	68,9	16,8	(62,0%)	(38,0%)
≥ 1PRP	67,0	16,8	(59,0%)	(41,0%)
1 PRP	65,3	18,2	(57,1%)	(42,9%)
2 PRP	66,5	16,5	(53,3%)	(46,7%)
3 PRP	68,4	8,7	(77,8%)	(22,2%)
≥ 4 PRP	78,9	9,2	(75,0%)	(25,0%)

PRP, Problème relié à la pharmacothérapie

Analyse des médicaments prescrits

La moyenne du nombre de médicaments prescrits chez les patients ne présentant pas de PRP est de 9.89 (SD 5.31) contre 11.36 (SD 4.29) chez les patients ayant fait l'objet d'au moins une intervention pharmaceutique de niveau 1. L'analyse comparative de la moyenne du nombre d'OM prescrits et du nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées révèle que ces deux variables sont corrélées (Figure 2). La polymédication semble donc être un facteur de risque de PRP.

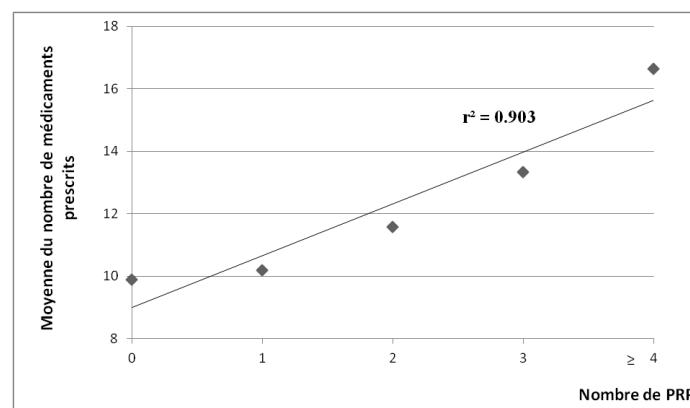


Figure 2 : Moyenne de médicaments prescrits en fonction du nombre de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) de niveau 1 identifiés par un pharmacien clinicien

Sur la base d'une spécificité recherchée fixée arbitrairement à 0.8, nous avons estimé qu'une prescription d'au moins 14 médicaments est un facteur de risque d'intervention

pharmaceutique. Ainsi, les patients présentant 14 ou plus médicaments dans leurs OM devraient être traités en priorité par les PC (Tableau 6).

Tableau 6 : Pertinence de sélection des patients à risque de présenter au moins 1 PRP de niveau 1 en fonction du nombre de thérapies prescrites

Nombre de médicaments prescrits	Se	Sp
> 5	0,93	0,26
> 7	0,79	0,40
> 9	0,68	0,55
> 10	0,51	0,60
> 11	0,45	0,62
> 12	0,35	0,68
> 13	0,31	0,72
> 14	0,26	0,81
> 15	0,20	0,85
> 16	0,12	0,89
> 17	0,07	0,94

Se, sensibilité ; Sp, spécificité ;

Parmi les 179 PRP de niveau 1 identifiés par le PC, on en dénombre 21 corrélés à une recommandation d'initiation de traitement. Les médicaments liés à ces PRP n'étant pas identifiés dans les OM des patients étudiés, ils ont été exclus de cette sous analyse. Parallèlement, les interventions ciblant des problèmes non médicamenteux (n=35), comme par exemple les recommandations de suivi biologique sans autre détail, ont également été exclus. Par ailleurs, parmi les PRP de niveau 1 liés à des interactions médicamenteuses, certains incriminaient 2 à 5 médicaments. Ces médicaments (n=81) ont été pris en compte dans cette sous-analyse, qui comptabilise ainsi 204 interventions de pharmacie clinique chez 94 patients.

Les 204 interventions analysées ciblaient 91 molécules différentes. Aucun médicament des groupes ATC D, P, S et V n'ont fait l'objet d'intervention de pharmacie clinique de niveau 1. Les médicaments de ces domaines thérapeutiques ne seraient donc pas des facteurs à risque de PRP de gravité majeure.

Afin d'optimiser la puissance de l'analyse, l'étude des médicaments faisant l'objet d'interventions pharmaceutiques à été réalisée par sous-groupe thérapeutique au niveau ATC2. Cette analyse révèle que la fréquence d'intervention calculée la plus importante était de 50%, elle correspondait aux immunosuppresseurs (Tableau 7). Des fréquences d'interventions conséquentes ont également été retrouvées pour les thérapies cardiaques (34.8%), les antiépileptiques (40.9%) et les analgésiques (43.2%).

Tableau 7 : Analyse par sous-groupe thérapeutique (ATC de niveau 2) des ordres médicaux ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique de niveau 1

ATC de niveau 2	Patients avec prescription, n=150	Patients avec interventions, n=94	Fréquence d'intervention pharmaceutique
L04 : Immunosuppresseurs	6 (4,0%)	3 (3.2%)	50,0%
N02 : Analgésiques	118 (78,7%)	51 (2.1%)	43,2%
N03 : Antiépileptiques	22 (14,7%)	9 (8.5%)	40,9%
C01 : Thérapie cardiaques	23 (15,3%)	8 (8.5%)	34,8%
N07 : Autres médicaments du système nerveux	17 (11,3%)	5 (5.3%)	29,4%
N06 : Psychoanaleptiques	42 (28,0%)	12 (12.8%)	28,6%
G04 : Médicaments urologiques	25 (16,7%)	7 (7,4%)	28,0%
R06 : Antihistaminiques systémiques	8 (5,3%)	2 (2.1%)	25,0%
N05 : Psycholeptiques	72 (48,0%)	17 (19.1%)	23,6%
H03 : Thérapeutique de la thyroïde	9 (6,0%)	2 (2.1%)	22,2%
R05 : Préparations de la toux et du rhume	9 (6,0%)	2 (2.1%)	22,2%
J01 : Antibactériens systémiques	94 (62,7%)	19 (20.2%)	20,2%
C10 : Agents modifiants les lipides	47 (31,3%)	8 (8.5%)	17,0%
A04 : Antiémétiques et antinauséux	6 (4,0%)	1 (1.0%)	16,7%
J02 : Antimycotiques systémiques	7 (4,7%)	1 (1.0%)	14,3%
C08 : Inhibiteurs des canaux du calcium	31 (20,7%)	4 (4.2%)	12,9%
M03 : Myorelaxants	8 (5,3%)	1 (1.0%)	12,5%
B01 : Antithrombotiques	130 (86,7%)	16 (17,0%)	12,3%
A10 : Médicaments du diabète	35 (23,3%)	4 (4.2%)	11,4%
J05 : Antiviraux systémiques	10 (6,7%)	1 (1.0%)	10,0%
C03 : Diurétiques	69 (46,0%)	6 (6.4%)	8,7%
A02 : Médicaments des troubles liés à l'acidité	81 (54,0%)	7 (7,4%)	8,6%
H02 : Corticostéroïdes systémiques	35 (23,3%)	3 (3.2%)	8,6%
C09 : Agents intervenant sur le système rénine-angiotensine	58 (38,7%)	4 (4.2%)	6,9%
M01 : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	17 (11,3%)	1 (1.0%)	5,9%
A03 : Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	41 (27,3%)	2 (2.1%)	4,9%
A06 : Laxatifs	82 (54,7%)	3 (3.2%)	3,7%
R03 : Médicaments des maladies respiratoires	48 (32,0%)	2 (2.1%)	4,2%

obstructives			
C07 : Bêta-bloquants	54 (36,0%)	1 (1.0%)	1,9%
B05 : Antihémorragiques	110 (73,3%)	2 (2.1%)	1,8%

ATC, Anatomique Thérapeutique Chimique

Analyse des comorbidités

L'analyse comparative par comorbidité, de la proportion de patients cibles, ou non, d'interventions pharmaceutiques et de la fréquence de survenue de ces interventions, révèle que certaines d'entre elles ne semblent a priori pas liées à un risque accru de survenue de PRP : l'AVC, le diabète de type 2 et la cardioischémie. En revanche, les fréquences d'interventions et la proportion de patients ayant fait l'objet d'interventions était plus importante pour les patients greffés, présentant une virologie positive aux VIH et VHC, insuffisant rénaux et hépatiques, les patients alcooliques et atteints de fibrillation auriculaire (Tableau 8).

Tableau 8 : Analyse des comorbidités retrouvées chez les patients ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique de niveau 1

Comorbidité	Patients avec interventions, n=103	Patients sans intervention, n=47	Fréquence d'intervention	Nombre d'interventions, n=179	Moyenne d'interventions par patient présentant des PRP
Grefe	4 (3,9%)	0 (0,0%)	100,0%	12	3,0
VHC+	5 (4,9%)	1 (4,3%)	83,3%	8	1,6
VIH+	5 (4,9%)	1 (2,1%)	83,3%	8	1,6
30ml/min < Cl. créat < 50 ml/min	4 (3,9%)	1 (2,1%)	80,0%	11	2,8
Insuffisance hépatique	7 (6,8%)	2 (4,3%)	77,8%	12	1,7
Fibrillation auriculaire	24 (23,3%)	7 (14,9%)	77,4%	43	1,8
Alcoolisme	27 (26,2%)	8 (17,0%)	77,1%	56	2,1
Clairance de la créatinine < 30 ml/min	10 (9,7%)	3 (6,4%)	76,9%	20	2,0
Insuffisance cardiaque	6 (5,8%)	2 (4,3%)	75,0%	17	2,8
Hypertension	59 (57,3%)	23 (48,9%)	72,0%	116	2,0
Cancer (tous types confondus)	21 (20,4%)	9 (19,1%)	70,0%	39	1,9
Tabagisme actif ou passé	56 (54,4%)	26 (55,3%)	68,3%	67	1,2
Cardio ischémie	20 (19,4%)	10 (21,3%)	66,7%	51	2,6
BPCO	18 (17,5%)	10 (21,3%)	64,3%	28	1,6

Diabète de type 2	23 (22,3%)	14 (29,8%)	62,2%	49	2,1
Cirrhose	2 (1,9%)	2 (4,3%)	50,0%	3	1,5
VHB+	1 (1,0%)	1 (2,1%)	50,0%	2	2,0
AVC	15 (14,6%)	10 (42,6%)	42,9%	10	0,7

AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; BPCO, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ; Cl. créat, Clairance de la créatinine selon Cockcroft ; SD, écart-type ; HBB+, Virus de l'hépatite B : virologie positive ; HBC+, Virus de l'hépatite C : virologie positive ; VIH+, Virus de l'immunodéficience humaine : virologie positive

Etablissement d'un modèle de priorisation des patients considérés à risque de présenter des

PRP

Les potentiels facteurs liés à un risque accru d'intervention pharmaceutique identifiés, sur la base de leur fréquence de survenue chez les patients présentant des PRP (patients greffés, présentant une virologie positive aux VIH et VHC, insuffisant rénaux, hépatiques et cardiaques, alcooliques, atteints de fibrillation auriculaire, présentant au moins 14 OM et traités par immunosuppresseurs), ont été pris en considération dans le développement du modèle de priorisation des patients à risque d'interventions de pharmacie clinique.

La moyenne du facteur de priorisation des patients calculé semble augmenter proportionnellement au nombre de PRP détectés par le PC et donc au risque d'être sujet à des interventions de pharmacie clinique (Figure 3).

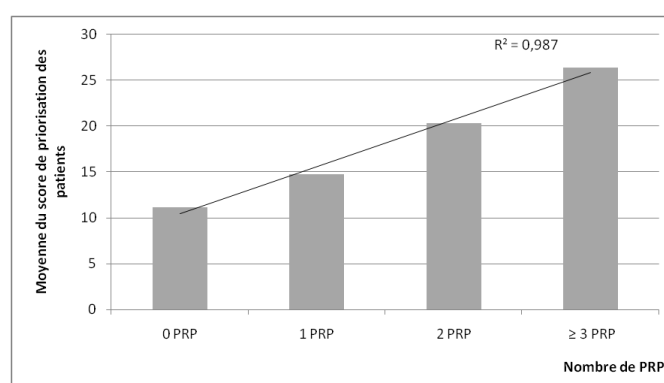


Figure 3 : Moyenne du facteur de priorisation calculé des patients en fonction du nombre de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) de niveau 1 identifiés par un pharmacien clinicien

Entérinement du modèle développé

Comme précédemment énoncé, le modèle n'a pu être entériné dans cette étude pilote. Il sera important d'évaluer sa pertinence sur un échantillon de patients contrôle lors de l'étude finale.

Discussion

Cette étude visait à identifier, sur la base de l'analyse de leurs données démographiques, cliniques et médicamenteuses, le profil des patients du SMIG à risque de présenter des PRP. Ses résultats ont mis en évidence que certains paramètres-patient étaient *a priori* susceptibles d'influer sur le risque de développer des PRP comme notamment le nombre de médicaments prescrits, la greffe, des virologies positives aux VIH et VHC, l'insuffisance rénale modérée et l'insuffisance hépatique. Pour d'autres comorbidités, probablement du fait d'un manque de puissance, il était à ce stade difficile de se prononcer. C'était notamment le cas d'une virologie positive à l'hépatite B et de la cirrhose.

Etant donné que les profils des patients diffèrent d'un service ou d'une institution à l'autre, et que le nombre d'études similaires à la notre disponibles dans la littérature est relativement faible, il est difficile de comparer nos résultats à ceux déjà publiés. Toutefois, on peut noter que, contrairement à Zopf *et al.* et Urbina *et al.*, qui ont démontré un risque accru pour les femmes de présenter des PRP, nous n'avons pas trouvé de lien entre le sexe des patients et le risque de développer des PRP²⁹⁻³⁰. Parallèlement à d'autres études, notre analyse semble mettre en évidence, que le nombre d'interventions pharmaceutiques de niveau 1 augmente avec l'âge des patients³¹⁻³². Cependant, nous pensons que, ni l'âge, ni le sexe des patients, ne sont, à proprement parlé, liés à un risque augmenté d'OM sous-

optimaux. En effet, nous émettons l'hypothèse que leur apparente corrélation est due au fait que l'âge augmente parallèlement au nombre de traitements et de comorbidités diagnostiquées. Ainsi, nous pensons que la prise en considération de cette variable dans la détermination du profil des patients à risque n'est pertinente qu'en l'absence de donnée clinique/de DPI. Notre analyse a par ailleurs démontré une corrélation entre le nombre de thérapeutiques prescrites et le nombre de PRP identifiés par le PC. Dans les études comparables à la notre, la polymédication a également été identifiée comme facteur de risque de développer des PRP^{30, 32-36}. Dans ces études, la quantité minimale de thérapies prescrites à risque de présenter des prescriptions sous-optimales était comprise entre 5 et 12. Pour le profil de nos patients, elle est de 14. D'autre part, les résultats de notre analyse mettent en évidence qu'une insuffisance rénale ou hépatique est un facteur de risque d'intervention pharmaceutique. Ce résultat est également décrit dans la littérature^{31, 33, 35, 37-38}. Les maladies du système cardiaque, musculo-squelettiques, pulmonaires et les cancers sont également décrits dans la littérature comme facteur de risque d'interventions pharmaceutique^{32, 38}. Concernant l'analyse des médicaments liés à un risque accru de survenue de PRP, dans la mesure où nos résultats, probablement à cause d'un manque de puissance, ne sont pas très pertinents, il est difficile de les comparer à ceux d'autres études. Néanmoins, les classes médicamenteuses incriminées dans les études comparables à la notre ne semblent pas correspondre à ce que nous avons mis en évidence. En effet, il ressort de ces études que les patients traités par des anti-infectieux systémiques³², des antidépresseurs tricycliques ou des opioïdes³⁸, des hypoglycémiantes³⁶, les médicaments inducteurs du cytochrome P450¹⁷ sont plus à risque d'interventions pharmaceutiques que les autres. Cette différence est probablement liée à la différence de la population de patients étudiés. Par ailleurs, il ressort de la comparaison de notre analyse aux études

similaires publiées dans la littérature, que de nombreux autres paramètres auraient été intéressants à étudier comme par exemple : des résultats biologiques tels que les taux de thrombocytes et d'érythrocytes²⁹ ou l'hémoglobémie³¹, des relevés infirmiers comme la température corporelle²⁹, des données administratives liées au patient comme son environnement social³⁸, des antécédents de défaut d'observance³⁴ ou le nombre d'hospitalisations connues³⁰.

A notre connaissance, comme précédemment énoncé, peu d'études visant à prioriser les patients à risque d'interventions pharmaceutiques sont disponibles dans la littérature. Stevenson *et al.*, ont conclu que l'ensemble des études incluses dans leur revue systématique présentaient des règles de priorisation de performance modeste à inexistante³⁹. Par ailleurs, du fait de notre conviction des différences de profils de patients retrouvés entre 2 départements médicaux ou établissements de santé, nous émettons des réserves sur la pertinence des résultats des études conduites de manière multicentrique⁴⁰ ou avec des validation externes³⁵. Outre les méthodologies qui ne sont pas considérées d'une grande robustesse par Stevenson *et al.*, la limite principale des études publiées jusqu'alors est que les règles de priorisation définies ne prennent pas en considération la sévérité potentielle des effets indésirables. En effet, les patients ne sont pas priorisés en fonction de la gravité de l'effet, mais en fonction du nombre de PRP détectés. Or, comme largement démontré, les alertes informatiques fonctionnent mieux pour les patients présentant un risque clinique important⁴¹. La prise en considération dans notre étude de la sévérité clinique du risque encouru par les patients dans la sélection des PRP apparaît donc pertinente et apporte une réelle plus-value à notre modèle.

Cette étude pilote présentait toutefois quelques limites. Premièrement, le nombre de patients inclus était insuffisant pour permettre d'entériner, par vérification de sa réciproque, le modèle de priorisation établi, mais aussi pour définir de manière robuste ce modèle. En effet, le nombre de patients généralement inclus dans les études similaires est nettement supérieur à notre échantillon. Malgré une performance jugée modeste par Stevenson *et al.*, les règles de priorisation des études analysées dans leur revue systématique, comptabilisaient 204 à 713 patients par cohorte³⁹. Pour cette raison, nous avons renoncé à conduire des analyses statistiques à ce stade de cette investigation. Deuxièmement, il aurait été plus pertinent de réaliser cette étude de manière prospective. Une telle approche nous aurait renseigné sur le devenir des interventions du PC, c'est-à-dire si le prescripteur l'a jugée, ou non, cliniquement pertinente et a accepté, ou pas, de réaliser les modifications de prescription suggérées. Ainsi, cette analyse aurait été concentrée sur les PRP réellement pertinents pour le prescripteur. Le nombre de PRP analysés aurait probablement été inférieur et leur répartition par degré de sévérité aurait vraisemblablement été modifiée. Une étude prospective aurait donc permis de prendre en compte l'ensemble des PRP, identifiés par le PC et validés par les prescripteurs, quelque soit leur niveau de sévérité. Troisièmement, les comorbidités étudiées dans cette analyse sont limitées à celles recherchées pour l'activité d'analyse pharmaceutique des OM. Le choix des comorbidités étudiées dans cet analyse pilote ayant été basé sur un jugement clinique, il pouvait manquer d'objectivité et d'exhaustivité. Pour l'étude finale, il serait plus pertinent d'extraire du DPI, l'ensemble des diagnostics et résultats de laboratoire liés aux patients considérés, de manière à étudier tous les paramètres pouvant potentiellement influencer sur le risque de survenue de PRP. Enfin il aurait été plus pertinent, si le nombre de patients inclus dans l'étude avait été supérieur, de réaliser notre analyse médicamenteuse sur les niveaux

ATC3, voire ATC4, plutôt que sur le niveau ATC2. Il aurait été également intéressant, si les données le permettaient, d'étudier l'impact d'autres facteurs comme la voie d'administration¹⁷ ou le nombre de comorbidités diagnostiquées³⁴⁻³⁵.

Bien que cette étude pilote nécessite des recherches supplémentaires, que ce soit en termes de nombre de patients inclus, de récolte de données patients ou d'analyse statistique, elle ouvre de nouvelles perspectives. Après établissement et validation d'un modèle dans une étude de plus grande ampleur, les règles de priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques dans le SMIG, pourraient être implémentées sous forme d'ADI dans le DPI. Préalablement à leur implémentation, il serait opportun de les stratifier en différentes catégories de priorité croissante, facilement identifiable dans le DPI. La hiérarchisation par niveau de risque optimiserait probablement leur impact sur l'activité de pharmacie clinique. En effet, différencier les alertes en fonction de la criticité de l'effet clinique qu'elles ont pour objectif de prévenir a montré un impact positif sur les taux d'acceptation par les prescripteurs. Il a été à plusieurs reprises mis en évidence que le taux d'acceptation des alertes augmentait après les avoir catégorisées en fonction de leur sévérité⁴²⁻⁴³. Suite à l'implémentation des alertes liées aux règles de priorisation des patients, il pourrait être entrepris d'étudier leur plus-value, par mesure du temps de travail nécessaire au PC pour analyser les OM du service concerné avant/après implémentation. Enfin, étant donné la nécessité de contextualisation des ADI, sur la base de la méthodologie développée dans l'étude finale, cette analyse pourrait être répétée pour d'autres services de l'établissement, de manière à identifier leurs profils de patients les plus à risque de développer des PRP.

Conclusion

Cette étude pilote a permis de mettre en évidence qu'il est envisageable d'identifier les profils de patients les plus à risque d'être la cible d'interventions pharmaceutiques. Elle a également permis de suggérer certains paramètres-patients *a priori* susceptibles d'influer positivement sur le risque de développer des PRP, comme par exemple la polymédication, la greffe, des virologies positives aux VIH et VHC, l'insuffisance rénale modérée et l'insuffisance hépatique, et comme discuté, d'optimiser notre modèle. Toutefois, en raison d'un manque de puissance évident, de plus amples recherches sont nécessaires pour développer et valider un outil permettant de prioriser de manière hiérarchisée les patients pour lesquels une analyse pharmaceutique de leurs OM serait la plus profitable. Dans un contexte de démocratisation de l'implémentation des DPI dans les établissements de santé et d'effectifs disponibles de PC généralement insuffisants pour prendre en charge l'ensemble des patients hospitalisés dans ces établissements, le recours au soutien des ADI dans l'activité de pharmacie clinique apparaît pertinente et nécessaire. L'implémentation d'ADI signalant les patients les plus à risque de présenter des PRP offrirait aux PC la possibilité de concentrer leur temps sur les dossiers les plus critiques d'un point de vue clinique, optimisant ainsi la pertinence et l'efficacité de leurs consultations.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier sincèrement tous les médecins ayant participé et collaboré à cette étude, sans l'aide desquels elle n'aurait pu être effectuée.

References

1. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:407-15.
2. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;111:722-9.
3. Hubert P, Treluyer JM. [Medication errors among hospitalized children]. *Arch Pediatr* 2005;12:915-7.
4. 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* 2013;20:470-6.
5. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996;100:428-37.
6. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003;163:2014-8.
7. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 2009;26:1013-28.
8. Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:81-8.
9. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1599-603.
10. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics* 2007;119:e77-85.
11. Arvisais K, Bergeron-Wolff S, Bouffard C, et al. A Pharmacist-Physician Intervention Model Using a Computerized Alert System to Reduce High-Risk Medication Use in Elderly Inpatients. *Drugs Aging* 2015;32:663-70.
12. Peterson JF, Kripalani S, Danciu I, et al. Electronic surveillance and pharmacist intervention for vulnerable older inpatients on high-risk medication regimens. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2148-52.
13. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. The impact of a structured pharmacist intervention on the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. *Drugs Aging* 2014;31:471-81.
14. Wang HY, Lu CL, Wu MP, Huang MH, Huang YB. Effectiveness of an integrated CPOE decision-supporting system with clinical pharmacist monitoring practice in preventing antibiotic dosing errors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:375-82.
15. Boussadi A, Caruba T, Karras A, et al. Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals. *Int J Med Inform* 2013;82:964-72.
16. Bedouch P, Allenet B, Grass A, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:187-95.
17. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci* 2010;32:103-7.

18. van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:941-7.
19. Duke JD, Bolchini D. A successful model and visual design for creating context-aware drug-drug interaction alerts. *AMIA Annu Symp Proc* 2011;2011:339-48.
20. Chazard E, Bernonville S, Ficheur G, Beuscart R. A statistics-based approach of contextualization for adverse drug events detection and prevention. *Stud Health Technol Inform* 2012;180:766-70.
21. Shojania KG, Jennings A, Mayhew A, Ramsay C, Eccles M, Grimshaw J. Effect of point-of-care computer reminders on physician behaviour: a systematic review. *CMAJ* 2010;182:E216-25.
22. Caruba T, Colombet I, Gillaizeau F, et al. Chronology of prescribing error during the hospital stay and prediction of pharmacist's alerts overriding: a prospective analysis. *BMC Health Serv Res* 2010;10:13.
23. Maes KA, Tremp RM, Hersberger KE, Lampert ML. Demonstrating the clinical pharmacist's activity: validation of an intervention oriented classification system. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1162-71.
24. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:513-21.
25. WHO (2016) Anatomical Therapeutic Chemical classification. http://whocc.no/atc_ddd_index/. (Accessed June 2016).
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
27. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:29-40.
28. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:138-47.
29. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf* 2008;31:789-98.
30. Urbina O, Ferrandez O, Luque S, et al. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:9-15.
31. Vande Griend JP, Saseen JJ, Bislip D, Emsermann C, Conry C, Pace WD. Prioritization of patients for comprehensive medication review by a clinical pharmacist in family medicine. *J Am Board Fam Med* 2015;28:418-24.
32. Urbina O, Ferrandez O, Grau S, et al. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:923-32.
33. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. *Eur J Heart Fail* 2004;6:235-43.
34. Koecheler JA, Abramowitz PW, Swim SE, Daniels CE. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:729-32.

35. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010;170:1142-8.
36. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, et al. Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) model. *PLoS One* 2014;9:e111254.
37. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997;277:312-7.
38. Alassaad A, Melhus H, Hammarlund-Udenaes M, Bertilsson M, Gillespie U, Sundstrom J. A tool for prediction of risk of rehospitalisation and mortality in the hospitalised elderly: secondary analysis of clinical trial data. *BMJ Open* 2015;5:e007259.
39. Stevenson JM, Williams JL, Burnham TG, et al. Predicting adverse drug reactions in older adults; a systematic review of the risk prediction models. *Clin Interv Aging* 2014;9:1581-93.
40. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:801-10.
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* 2013;59:15-21.
42. Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C. Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:905-9.
43. Langemeijer MM, Peute LW, Jaspers MW. Impact of alert specifications on clinicians' adherence. *Stud Health Technol Inform* 2011;169:930-4.

Chapitre IV

Conclusion et Perspectives

Conclusion et perspectives

4.1 Conclusion

Cette thèse de doctorat portant sur le thème des aides à la décision informatisée dans la génération des ordres médicaux, s'est focalisée sur deux axes principaux : l'état des lieux des ADI implémentées (recensement dans les établissements de santé Suisses et exploration de leur VPP) et l'identification de cibles préférentielles à développer aux HUG grâce à l'analyse des interventions de pharmacie clinique (contextualisation pharmacologique et complexité de dématérialisation des interventions d'un PC, identification de profils de patients à risque).

Ce travail a permis de confirmer que l'état d'implémentation des ADI dans les établissements de santé est encore insuffisant et inapproprié et d'identifier des axes de progression pour le futur développement des ADI. Son élaboration s'est déroulée en plusieurs étapes. En premier lieu et préalablement à toute autre démarche, il a été nécessaire de créer une classification structurée des ADI. La classification développée, à partir de l'analyse des PRP décrits en pharmacie clinique et de la synthèse des modalités de classements publiées, a été divisée en quatre domaines de complexité croissante de développement : le médicament prescrit, ses interactions avec les autres thérapeutiques, les processus institutionnels et les données propres au patient considéré.

Le recensement des aides à la décision informatisée implémentées a été conduit aux HUG via la réalisation d'entretiens semi structurés avec différents collaborateurs de l'hôpital. Une enquête sous forme de questionnaire a été réalisée auprès des hôpitaux et cliniques suisses afin de déterminer quel était leur niveau de déploiement des ADI, mais aussi des SPI et DPI. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que l'informatisation des prescriptions médicamenteuses n'était pas encore développée dans tous les établissements, et qu'*a fortiori* le taux d'implémentation d'ADI est particulièrement bas et que les ADI généralement déployées ne sont pas très avancées. Mais cette enquête a également révélé que le développement de l'informatisation des prescriptions et de leur sécurisation est un phénomène en plein essor. Parallèlement, cet état des lieux a permis de situer l'état d'avancement des HUG dans ce domaine par rapport aux autres établissements comparables en dévoilant qu'ils offraient, bien que très sommairement, un système d'aide à la décision à ses collaborateurs au moins aussi avancé que ses homologues.

Une revue systématique sur la pertinence des alertes a été conduite. Elle visait à analyser les valeurs prédictives décrites dans la littérature des alertes médicamenteuses. Ces résultats ont permis de mettre en évidence que les valeurs prédictives des alertes sont rarement calculées et publiées. Malgré le faible nombre d'étude disponibles (17), cette revue a révélé que les VPP des alertes sont généralement extrêmement basses, du fait d'un grand nombre de faux positifs. La faible pertinence des alertes implémentées s'explique par le fait que les recommandations prodiguées ne concordent pas avec les besoins des médecins par manque de contextualisation, d'adéquation avec leur environnement.

Le second volet de cette thèse s'est concentré sur l'analyse des interventions de pharmacie clinique. La première étude visait à déterminer les interventions d'un PC qui

pourraient être dématérialisées sous forme d'ADI. Les conclusions de cette analyse révèlent que la grande majorité d'entre elles pourrait théoriquement l'être, mais avec divers degrés de complexité de mise en œuvre conformément au score développé. Les interventions les plus cliniquement pertinentes apparaissaient cependant comme celles qui présentaient le plus haut niveau de complexité d'implémentation car elles demandaient un important effort de contextualisation. En somme, les résultats de cette étude ont mis en évidence que les ADI ne pourront pas totalement remplacer les interventions d'un PC, notamment les plus complexes, mais qu'elles seraient susceptibles d'optimiser son efficacité grâce au gain de temps induit par la signalisation de PRP.

La seconde étude conduite dans ce domaine a permis de commencer à définir le profil de patients sur lequel les ADI et les PC devraient se concentrer en priorité. A partir de la classification de la sévérité des PRP pouvant être rencontrés, un modèle pilote de priorisation des patients les plus à risque de prescriptions sous-optimales a été élaboré. Les résultats de l'étude finale, qui sera réalisée sur un plus large échantillon de patients, pourront s'avérer utiles dans la contextualisation de l'élaboration de nouvelles ADI et le développement d'activités de pharmacie clinique aux HUG.

De manière générale, les études conduites dans cette thèse ont permis de démontrer que le développement des ADI, qui commence tout juste à se déployer, nécessite encore de nombreux efforts, mais ces travaux devraient contribuer au développement futur de nouveaux types d'ADI et de nouvelles manières de les utiliser dans le système d'information.

4.2 Perspectives

Ce travail de doctorat ouvre différentes perspectives dans le domaine du développement des ADI tant générales, qu'au niveau local pour les HUG.

En premier lieu, l'état des lieux réalisé permet de mettre en évidence que, d'une manière générale, le déploiement des ADI dans les établissements de santé est encore faible tant sur le plan quantitatif, que qualitatif. Ainsi, dans l'attente de la mise à disposition de nouvelles bases de données structurées, il apparaît essentiel d'axer le développement des ADI sur ce qui apparaît à ce jour comme le plus pertinent, à savoir : 1) focaliser les ADI sur des cibles pertinentes : PRP préalablement identifiés pour un groupe de patients à risques spécifiques, 2) utiliser des systèmes non exhaustifs et adaptables, qui limitent la génération de faux positifs et facilitent la contextualisation des alertes à tous niveaux confondus, 3) privilégier une ergonomie hiérarchisée, des informations concises avec possibilité d'être détaillées à la demande, 4) proposer des aides non bloquantes qui offrent à son destinataire une alternative thérapeutique.

Parallèlement, étant donné que les systèmes actuellement déployés ne semblent pas optimaux, il pourrait être intéressant de réfléchir à un autre type d'approche. Un changement d'orientation pourrait effectivement être envisagé. Étant donné que les problèmes ne sont pas les mêmes en fonction des services dans un établissement de santé, on pourrait imaginer opter pour une approche plus globale, qui nécessiterait une réorganisation transversale du processus de prise en charge, centré sur le patient plutôt que sur le PRP. Une telle approche réorienterait et concentrerait la conception des ADI sur les interactions médicament-patient, adaptée aux besoins et attentes de leurs destinataires. Par

ailleurs, on pourrait envisager de mener de nouvelles études visant à déterminer si les OM sous-optimaux détectés par les alertes sont réellement induits par un défaut de connaissance des prescripteurs. A la vue des erreurs de prescription les plus communément rencontrées, il serait intéressant de comparer prospectivement les connaissances des médecins, que l'on recueillerait à l'aide de questionnaires, à leurs prescriptions, de manière à déterminer s'il ne serait pas plus judicieux d'orienter, du moins en partie, le développement de cet outil vers des aides à la vigilance plutôt que des aides à la décision. La pertinence d'un tel changement d'approche pourrait envisager être étudiée par comparaison prospective des connaissances médicamenteuses des prescripteurs et la proportion d'OM incorrects pour les médicaments concernés ainsi que leur temps de réaction pour modifier leurs ordres sous-optimaux.

Le travail réalisé par l'analyse des interventions de pharmacie clinique a permis d'identifier des cibles préférentielles sur lesquelles orienter le développement des ADI. Toutefois les recherches à entreprendre dans ce domaine restent conséquentes. En effet, afin d'assurer une efficacité optimale des ADI au sein de notre établissement, il convient d'en dégager les axes prioritaires de développement et dans ce but, il est important d'évaluer le contexte local. Dans cette optique, il pourrait être entrepris de mettre en place des :

- Enquêtes

Des enquêtes pourraient être effectuées auprès des collaborateurs des HUG afin de mieux appréhender quels sont leurs besoins, difficultés et attentes quant au développement de cet

outil. Différentes méthodes peuvent être envisagées pour recueillir les réponses à ces questionnaires : entretiens semi-structurés, diffusion électronique ou « focus group » :

- Entretiens semi-structurés basés sur un questionnaire préétabli :

Cette approche permettrait de cerner avec précision les attentes des utilisateurs, quant aux futures ADI, mais aussi leur degré de satisfaction par rapport aux ADI déjà implémentées dans notre DPI. En effet, ces entretiens permettraient de différencier les alertes pertinentes, de celles qui ne le sont pas, ainsi que d'identifier les catégories d'ADI (ordres pré-spécifiés, alertes interruptives, alertes non interruptives, etc) que les utilisateurs préféreraient voir être développées en fonction des besoins.

- Diffusion électronique :

Le taux de réponse et la précision des informations récoltées par cette approche seraient certes moins importants que dans la précédente, mais cette méthode apporterait des résultats intéressants d'un point de vue quantitatif.

- « focus group » ou entretien simultané d'un petit groupe de collaborateurs basé sur un questionnaire préétabli :

Cette approche a l'avantage de permettre de susciter une discussion ouverte interdisciplinaire. Ses résultats reflèteraient donc l'opinion générale des utilisateurs interrogés par rapport au développement des ADI.

- Etudes observationnelles de terrain

Afin de cibler au mieux les alertes les plus intéressantes à implémenter dans le DPI, il convient de déterminer les habitudes quotidiennes de ses utilisateurs. Ainsi, une étude observationnelle de terrain pourrait être entreprise. Pour optimiser le recueil de ces données et faciliter leur analyse ultérieure, il serait préférable de standardiser leur collecte

par l'élaboration d'une grille de récolte d'information structurée. L'évaluation du comportement des prescripteurs pourrait être réalisée grâce au suivi et à l'observation des visites médicales avec les praticiens. Le suivi de ces visites permettrait de récolter des données à la fois sur le temps consacré par les médecins à l'acte de prescription, mais aussi sur les difficultés et les facilités informatiques qu'ils rencontrent dans leur pratique quotidienne. Cette approche permettrait également d'identifier quelques prescriptions sous-optimales et donc d'éventuellement dégager des cibles d'intérêt pertinentes pour de futurs développements.

Une observation complémentaire de l'activité de saisie des prescriptions en dehors des visites serait parallèlement intéressante puisque se limiter au suivi des visites médicales restreindrait l'étude à analyser l'activité des prescripteurs en situation de modifications des prescriptions.

- Etudes de simulation

Préalablement à l'implémentation de nouvelles ADI, il pourrait être pertinent d'analyser leur impact sur les prescripteurs dans un contexte de simulation. Leurs opinions et remarques quant à leur degré de satisfaction sur la pertinence des ADI proposées, le taux d'acceptation des alertes, l'impact de l'ergonomie choisie, à titre d'exemples, pourraient être analysés grâce à une grille de recueil structurée.

- Etudes prospectives
 - Etude de l'observance aux alertes

L'observance des prescripteurs aux nouvelles alertes pourrait être évaluée par la mesure du taux d'acceptation au moment de l'acte de prescription, par exemple le nombre de fois où les prescripteurs sélectionnent l'alternative proposée plutôt que leur choix initial.

L'impact des ordres pré-spécifiés et des alertes non interruptives sur la qualité des prescriptions pourrait être déterminé par comparaison du taux de prescriptions sous-optimales du médicament concerné dans le contexte défini avant et après implémentation de ces ADI.

Dans un second temps, les résultats pourraient être extrapolés afin de mesurer l'impact des ADI sur la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments via l'analyse des répercussions de l'acceptation des alertes implémentées sur des variables économiques, telles que la réduction ou l'augmentation des temps d'hospitalisation, des consommations de médicaments, des demandes d'imagerie et d'analyses biologiques, ainsi que des ressources humaines en terme d'équivalent-temps-plein.

- Etude de l'« effet d'apprentissage » des ADI sur les habitudes de prescription des médecins

En parallèle, il pourrait être pertinent d'évaluer le potentiel « effet d'apprentissage » des ADI sur le comportement des prescripteurs. A cette fin, la fréquence de déclenchement des alertes (soit le nombre d'alertes déclenchées sur le nombre de prescriptions concernées par cette alerte) au cours du temps devrait être estimée. En effet, si une alerte a un effet éducationnel sur les médecins, le nombre de prescriptions sous-optimales sur le point concerné, et donc le nombre d'alertes déclenchées, devraient diminuer. Il serait par ailleurs également envisageable de suspendre l'affichage d'une alerte après son implémentation,

avant de l'implémenter à nouveau dans le DPI. Ainsi, par comparaison des taux d'adéquation des prescriptions aux propositions présentées dans l'alerte obtenus au cours des périodes d'affichage et de suspension de l'alerte, il pourrait être déterminé si sa mise en place a modifié le comportement des prescripteurs.

- Etude de l'intérêt de modifier la programmation directement par les utilisateurs

Il serait intéressant de pouvoir étudier l'impact d'un outil interactif sur la prise en compte des alertes et sur la qualité des prescriptions. Il pourrait être envisagé de développer un outil permettant au médecin de déprogrammer ponctuellement, c'est-à-dire pour le patient en cours, ou définitivement, soit pour l'ensemble de ses patients, l'affichage d'une alerte et qui lui offrirait parallèlement une opportunité structurée de renseigner son opinion sur les alertes reçues. Une telle étude permettrait d'identifier les faux positifs et de prévenir la « fatigue aux alertes ».

- Etudes sur les interactions entre l'activité de pharmacie clinique et les ADI

Pour affiner les connaissances dans ce domaine, il pourrait être envisagé de comparer le taux d'acceptation des ADI par les prescripteurs dans les situations suivantes :

- ADI seules *versus* ADI et interventions pharmaceutiques :

Une telle analyse permettrait de déterminer si la présence d'un pharmacien clinicien aurait une influence ou non sur le taux d'acceptation des alertes, par renforcement des messages qu'elles contiennent.

- Interventions pharmaceutiques et ADI *versus* interventions pharmaceutiques seules :

L'analyse comparative de la nature et de la fréquence des interventions pharmaceutiques permettrait de déterminer si certaines ADI peuvent remplacer les interventions simples d'un pharmacien clinicien.

- Interventions pharmaceutiques chez les patients à risque identifiés par les ADI *versus* interventions pharmaceutiques dans la population générale de patients

L'étude comparative du nombre d'interventions majeures réalisées par le PC dans les deux groupes permettrait de déterminer la pertinence clinique d'ADI visant à identifier les patients les plus à risque de prescriptions sous-optimales.

- Priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques

L'inclusion de patients supplémentaires permettrait d'affiner et de valider le modèle proposé dans ce travail. Après stratification en différentes catégories de priorité croissante, les règles de priorisation des patients à risque d'interventions pharmaceutiques du SMIG, pourraient être implémentées sous forme d'ADI dans le DPI. Il pourrait par la suite être entrepris d'étudier leur plus-value, par mesure du temps de travail nécessaire au PC pour analyser les OM du service concerné avant/après implémentation. Cette analyse pourrait par la suite être répétée pour d'autres services de l'établissement.

A l'issue de ce travail, il apparaît que le défi de mise en place d'ADI utiles à la prise en charge thérapeutique des patients admis dans des établissements de santé est loin d'être relevé, mais que de nombreuses pistes pour optimiser ces outils ont été identifiées. Cette thèse avait pour principale mission de faire l'état des lieux de ce sujet, ouvrant maintenant la route à des travaux d'implémentation et d'évaluation de l'impact. Une réflexion

interdisciplinaire, visant à identifier les principaux dangers médicamenteux encourus pour les patients à risque, semble être une voie appropriée pour en prévenir la survenue. En amont de tout développement, elle se dessine comme une démarche judicieuse et constructive.

Chapitre V

Annexes

Survey to evaluate the implementation of clinical decision support systems (CDSS)

The present survey aims at assessing the implementation and usage of clinical decision support systems in hospitals over Europe.

To date, despite many initiatives such as the HINE census, no updated, reliable and comprehensive data are available outline the status of implementation of solutions supporting drug decision-support in daily practice. Your participation is important to help developing such a map.

The following questionnaire aims at investigating the different steps of drug management in a hospital, from admission to discharge and the various types of CDSS associated.

The completion of the questionnaire will take less than **20 minutes**.

We would appreciate your participation by sending back the questionnaire

via mail (cdss@datapharma.ch) or fax (+41 (0)22 382 3990)

Thank you very much in advance for your help and support.

For any further questions, please contact cdss@datapharma.ch

PART 1: Demographic information	
Name of the Hospital:	_____
Town:	_____
Country:	_____
Type of hospital:	<input type="checkbox"/> Teaching <input type="checkbox"/> Non teaching <input type="checkbox"/> Secondary care <input type="checkbox"/> Tertiary care <input type="checkbox"/> Longterm care
Number of beds:	_____
PART 2: General information on implementation	
a) Computerized physician order entry (CPOE)	
Implementation:	<input type="checkbox"/> Fully <input type="checkbox"/> Partly (Number of beds: _____) <input type="checkbox"/> Rollout planned <input type="checkbox"/> No implementation
Type of units:	<input type="checkbox"/> Emergency department <input type="checkbox"/> Outpatient Care <input type="checkbox"/> Inpatient care <input type="checkbox"/> Intensive Care
Year of first implementation:	_____
Type of CPOE:	<input type="checkbox"/> Homegrown <input type="checkbox"/> Commercially available; please specify: _____
b) Clinical decision support	
Implementation:	<input type="checkbox"/> Fully <input type="checkbox"/> Partly (Number of beds: _____) <input type="checkbox"/> Rollout planned <input type="checkbox"/> No implementation
Type of units:	<input type="checkbox"/> Emergency department <input type="checkbox"/> Outpatient Care <input type="checkbox"/> Inpatient Care <input type="checkbox"/> Intensive Care
Year of first implementation:	_____
Type of CDSS:	<input type="checkbox"/> Homegrown <input type="checkbox"/> Commercially available; please specify: <input type="checkbox"/> Mixed _____
Definition of terms:	
Passive, prestructured information: CDSS is available as readily available, on the screen information. This includes the preimplementation of order sets, drop-down menus and the presentation of icons.	
Non-interruptive alerts: CDSS is implemented via an alerting function that answers to the current situation. However, the alert must not be acknowledged to continue the prescription	
Interruptive alerts: CDSS is implemented via an alerting function and the prescriber has to acknowledge the alert (including provision of a reason for overriding the alert) in order to continue the prescription.	

PART 3: Questionnaire on types of clinical decision support							
Type	No	Yes	Definition	Information regarding implementation			Coverage [expressed as number of drugs, specific ATC groups, % of prescriptions]
				Passiv or prestructured information	Non-interruptive alerts	Interruptive alerts	
CDSS supporting hospital admission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	The ambulatory medication regimen is algorithm-based switched to the hospital formulary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. % admission drugs]
Diagnoses support	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Information is accessible via the drug information system	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of diagnoses]
Information on hospital formulary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Drugs which are included in the hospital formulary are labelled specifically	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Information on cost-effectiveness	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information about drug prices <input type="checkbox"/> Information on comparable cost-effectiveness <input type="checkbox"/> Pro-active suggestion of the cheapest drug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs/ATC groups]
CDSS supporting drug prescription during pregnancy	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information on usability of drug during pregnancy <input type="checkbox"/> Display of information for women only <input type="checkbox"/> Display of information for women at child-bearing age <input type="checkbox"/> Display of information taking additional factors such as HCG values or free-text notes into account <input type="checkbox"/> Information is tiered into severity grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS supporting drug prescription during breastfeeding	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information on usability of drug during breastfeeding <input type="checkbox"/> Display of information for women only <input type="checkbox"/> Display of information taking additional information such as patient notes into account <input type="checkbox"/> Information is tiered into severity grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS supporting drug prescription for specific age groups	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information on usability of drugs for <input type="checkbox"/> pediatrics <input type="checkbox"/> elderly <input type="checkbox"/> Display of information taking actual patient age into account <input type="checkbox"/> Information is tiered into severity grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs/ATC groups] _____
CDSS supporting drug prescription in regard to genotype	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information for substances which might be affected by the patients' genotype <input type="checkbox"/> Linkage of information with actual patient genotype and consideration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS targeting drug-disease interactions	<input type="checkbox"/>	→	Display of <input type="checkbox"/> contraindications <input type="checkbox"/> relative contraindications Depend on <input type="checkbox"/> encoded diagnoses <input type="checkbox"/> lab values <input type="checkbox"/> patient notes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS targeting drug-lab interactions	<input type="checkbox"/>	→	Information on <input type="checkbox"/> abnormal lab values <input type="checkbox"/> timely conduction of lab test	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of alerts] _____
CDSS targeting drug-allergy interactions	<input type="checkbox"/>	→	Information on allergy regarding <input type="checkbox"/> a specific drug <input type="checkbox"/> adjuvants <input type="checkbox"/> cross-reactivity <input type="checkbox"/> reverse allergy warning <input type="checkbox"/> Information is tiered into severity grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS targeting drug-drug interactions	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information applies for two interacting drugs Information considers <input type="checkbox"/> route of administration <input type="checkbox"/> the dosage <input type="checkbox"/> the timepoint of administration <input type="checkbox"/> measured lab values <input type="checkbox"/> more than two prescribed drugs <input type="checkbox"/> Information is tiered into severity grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of alerts/ATC groups] _____

CDSS targeting drug-drug incompatibilities	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information on drugs potentially incompatible <input type="checkbox"/> Consideration of timepoint <input type="checkbox"/> Consideration of route of administration <input type="checkbox"/> Information is tiered into severity grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of alerts] _____
CDSS targeting duplicate orders	<input type="checkbox"/>	→	Information on <input type="checkbox"/> identical substances with comparable bioavailability <input type="checkbox"/> Substances from the identical active drug class (ATC) <input type="checkbox"/> Therapeutic duplications <input type="checkbox"/> Exceptions requiring duplicate treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of alerts] _____
CDSS supporting corollary orders	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Information on corollary orders depending on the comedication (e.g. methotrexat and folinic acid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of alerts] _____
CDSS supporting drug dosage	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/> Information on or <input type="checkbox"/> Calculation of <input type="checkbox"/> Minimum dose <input type="checkbox"/> Usual dose <input type="checkbox"/> Maximum dose <input type="checkbox"/> Single doses <input type="checkbox"/> Daily doses <input type="checkbox"/> Weekly maximal doses <input type="checkbox"/> Cumulative doses <input type="checkbox"/> Timepoint of administration <input type="checkbox"/> Duration of treatment <input type="checkbox"/> Dosage at the beginning of therapy <input type="checkbox"/> Dosage at the end of therapy With regard to <input type="checkbox"/> age <input type="checkbox"/> weight <input type="checkbox"/> renal function <input type="checkbox"/> comedication <input type="checkbox"/> route of administration <input type="checkbox"/> indication <input type="checkbox"/> genotype	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs/ATC groups] _____
CDSS supporting route of administration	<input type="checkbox"/>	→	Information on <input type="checkbox"/> appropriate routes of administration <input type="checkbox"/> inappropriate routes of administration <input type="checkbox"/> Switch from intravenous to per oral treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of alerts] _____
CDSS supporting administration of parenteral drugs	<input type="checkbox"/>	→	Information on how to prepare a drug for treatment regarding <input type="checkbox"/> solvent <input type="checkbox"/> volume <input type="checkbox"/> flow rate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS supporting administration of oral drugs	<input type="checkbox"/>	→	Information on whether <input type="checkbox"/> tablet can be split <input type="checkbox"/> tablet can be crushed <input type="checkbox"/> capsule can be opened <input type="checkbox"/> drug can be given via tube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. Number of drugs] _____
CDSS supporting hospital discharge	<input type="checkbox"/>	→	Information on <input type="checkbox"/> Pre-hospital prescription of the patient <input type="checkbox"/> Drug prices <input type="checkbox"/> Which drugs are preferably reimbursed in ambulatory care <input type="checkbox"/> Drug specific information given to patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[e.g. % discharge drugs] _____
Other: Please list CDSS which were not addressed by the types described above				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Thank you very much for your participation and efforts.