

Conception, évaluation et impact d'une aide à la décision informatisée destinée aux pharmaciens cliniciens

Thèse

Présentée à la faculté des Sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès Science, mention Sciences Pharmaceutiques

par

Christian Skalafouris
de Paris (France)

Thèse n° XXXX

« Si l'on veut qu'une machine imite le comportement d'un "calculateur humain" dans une opération complexe, il faut lui demander comment il s'y prend, puis traduire la réponse sous la forme d'une table d'instructions. La construction de tableaux d'instructions est généralement décrite comme de la "programmation. »

Alan Turing (1912-1954)

Remerciements

J'adresse tous mes remerciements aux personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse de doctorat, tout particulièrement :

Au Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien chef de la pharmacie des HUG et directeur de thèse, pour sa disponibilité, sa confiance et son soutien, particulièrement pour sa vision innovante de la pharmacie hospitalière propice à la réalisation de ce travail de recherche

Au Docteur Bertrand Guignard, pharmacien adjoint de la pharmacie des HUG, responsable de l'unité de Pharmacie Clinique Générale, pour son encadrement, son écoute et pour le modèle de pharmacie clinique qu'il soutient et qui constitue une source d'inspiration

A la Doctoresse Fonzo-Christe, pharmacienne adjointe de la pharmacie des HUG, responsable de l'unité de Pharmacie Clinique Spécialisée, pour sa rigueur, toute sa bienveillance et la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant de collaborer

Au Professeur Decaudin, pharmacien chef de la pharmacie du CHU de Lille, pour avoir accepté, une nouvelle fois de faire partie de mon jury de thèse

Au Docteur Rodolphe Meyer, directeur adjoint de la Direction des Système d'Informations des HUG, pour son enthousiasme lors de la présentation de nos projets lors du CAS d'informatique médical et en COPAT, et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Au Docteur Johnny Beney, pharmacien chef de la pharmacie de l'ICH HVS, pour son accueil lors de nos visites à Sion, pour le partage de son expérience dans le domaine des aides à la décision destinées au pharmacien et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Au Professeur Farshid Sadeghipour, pharmacien chef de la pharmacie du CHUV, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse

A Monsieur Damien Grauser, ingénieur logiciel aux HUG, pour avoir permis et facilité la collaboration efficace avec la DSI

A Monsieur François Eggimann, analyste programmeur aux HUG, pour sa disponibilité et le temps qu'il a consacré à ma formation en programmation informatique sans laquelle PharmaCheck n'aurait pas aboutit

A Monsieur Daniel Teixeira, ingénieur logiciel aux HUG, pour sa disponibilité, et l'efficacité des solutions proposées pour solutionner nos problématiques en lien avec PharmaCheck

Mes remerciements s'adressent également à tous mes collègues pharmaciens, qui contribuent tous à ce climat de bien-être au travail, plus particulièrement à Audrey, Mégane, Sandrine et Thomas avec qui j'ai partagé l'expérience de thésard et de bons moments de rigolade, mes collègues pharmaciennes cliniciennes Christel, Isabella, Emmanuelle avec qui j'apprécie chaque jour de travailler.

Je tiens à remercier de tout mon cœur, ma famille pour son affection et son soutien indéfectible durant ces longues années d'études. Je remercie mon épouse, Gabriela, pour tout son amour, la confiance qu'elle m'a accordé en me suivant dans sa région d'origine pour prolonger encore un peu mes études, et pour tout son soutien (notamment lorsqu'il s'agissait de relire mon mémoire).

Enfin je dédie ce travail à ma fille chérie, merci d'avoir eu la patience d'attendre jusqu'à la fin de la rédaction de ce mémoire et de mes articles pour venir au monde.

Table des matières

Liste des Tableaux.....	iv
Liste des Figures.....	v
Avant-propos.....	vi
Communications scientifiques.....	ix
Abréviations.....	xi

Partie I : Eléments de théorie

I. L'iatrogénie médicamenteuse, un enjeu de santé publique.....	1
1.1 Définitions.....	1
1.2 Répartition et impact des EIM.....	2
1.3 Différentes initiatives pour la prévention des EIM évitables.....	3
1.3.1 Plan d'action mondial pour la sécurité des patients 2021–2030.....	3
1.3.2 Initiative High 5s.....	3
1.3.3 Liste des « High-alert medications » de l'ISMP.....	3
1.3.4 <i>Never events</i>	4
1.3.5 Fondation Sécurité des patients Suisse.....	5
II. Stratégies de prévention des erreurs médicamenteuses.....	6
2.1 Pharmacie Clinique.....	6
2.1.1 Emergence de la pharmacie clinique : contexte.....	6
2.1.2 Au niveau international.....	6
2.1.3 En Suisse - définition de la GSASA.....	8
2.1.4 Impacts du pharmacien clinicien sur la prévention des EIM.....	8
2.1.4.1 Axe patient.....	8
2.1.4.2 Axe processus.....	10
2.1.4.3 Axe traitement.....	11
2.1.5 Implémentation des activités de pharmacie clinique.....	13
2.2 Utilisation des technologies de l'information pour la prévention des EIM.....	16
2.2.1 Concepts généraux.....	16
2.2.2 Technologies de l'information ciblant l'axe patient.....	17
2.2.3 Technologies de l'information ciblant l'axe processus.....	23
2.2.4 Technologies de l'information ciblant l'axe traitement.....	30
2.3 Systèmes d'aide à la décision clinique pour la pharmacie clinique.....	39
2.3.1 Entrepôts de données cliniques.....	39
2.3.2 Exemple de systèmes d'aide à la décision clinique destinés aux pharmaciens cliniciens.....	40

III.Etat des lieux aux HUG.....	45
3.1 Organisation des activités de pharmacie clinique.....	45
3.2 Système d'aide à la décision clinique.....	45
3.2.1 Système d'aides à la décision clinique basiques	45
3.2.2 Système d'aides à la décision clinique avancées.....	46
3.2.3 Systèmes d'aide à la décision clinique destiné aux pharmaciens cliniciens	46
3.3 Efficience des stratégies de prévention des erreurs médicamenteuses	47
IV.Objectifs et stratégies	49
Bibliographie.....	51

Partie II : Partie expérimentale

Première étude - Développement et évaluation de PharmaCheck : un outil électronique pour la recherche et la prévention de 20 situations associées à un risque d'évènements indésirables médicamenteux	67
Article 1 - Development and assessment of PharmaCheck: an electronic screening tool for the prevention of twenty major adverse drug events	72
Deuxième étude – Surveillance électronique des évènements indésirables médicamenteux potentiels associés au lopinavir/ritonavir et à l'hydroxychloroquine pendant la première vague de la COVID-19	92
Article 2 - Electronic monitoring of potential adverse drug events related to lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine during the first wave of COVID-19.....	96
Troisième étude – Développement et évaluation de règles cliniques pour une détection efficiente de problèmes reliés à la pharmacothérapie <i>via</i> un système d'aide à la décision clinique	101
Article 3 - Development and evaluation of a clinical decision support system for the efficient detection of drug-related problems by clinical pharmacists	105
Quatrième étude – Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'évènements indésirables médicamenteux en pédiatrie	118
Etude 4 - Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'évènements indésirables médicamenteux en pédiatrie	120

Partie III : Conclusions et perspectives

I.Conclusions générale	163
II.Perspectives	165
Liste des annexes.....	168

Liste des Tableaux

Tableau 1 – High-alert medication lists	4
Tableau 2 – Liste des never events.....	5
Tableau 3 – Mesures de prévention ciblant les événements indésirables médicamenteux	6
Tableau 4 – Classification des activités de pharmacie clinique	7
Tableau 5 – Description des informations médicamenteuses dispensées par les pharmaciens cliniciens	10
Tableau 6 – Caractérisation des problèmes reliés à la pharmacothérapie selon le <i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>	11
Tableau 7 – Caractérisation des problèmes reliés à la pharmacothérapie selon la GSASA	12
Tableau 8 – Caractérisation des interventions du pharmacien clinicien.....	12
Tableau 9 – Description des stratégies de prévention des EIM utilisant des technologies de l’information	17
Tableau 10 – Description des taux d’EIM et de solutions techniques selon l’étape du circuit du médicament	17

Liste des Figures

Figure 1 – Relations entre erreurs médicamenteuses et événements indésirables médicamenteux.....	2
Figure 2 – Représentation schématique de la survenue d'un EIM	16
Figure 3 – Exemple d'outil électronique de réconciliation médicamenteuse	19
Figure 4 – Exemple de fonctionnalités proposées par un outil de mHealth	21
Figure 5 – Exemple de dispositif de réalité virtuelle destiné aux patients pédiatriques	22
Figure 6 – Exemple de dispositif de réalité augmentée destinée aux patients gériatriques	22
Figure 7 – Exemple de jeu destiné aux patients atteints de maladie bipolaire.....	23
Figure 8 – Exemple d'alerte interruptive lors de la prescription d'un traitement antibiotique.....	25
Figure 9 – Exemple de système informatisé destiné à faciliter la substitution médicamenteuse	25
Figure 10 – Exemple d'aide à la décision pour le choix posologique de l'aténolol	26
Figure 11 – Exemple d'aide à la décision pour le choix posologique en pédiatrie	27
Figure 12 – Exemple de prescription d'ordres corollaires et de jeu d'ordres médicaux	29
Figure 13 – Organisation schématique d'un système d'aide à la décision clinique	30
Figure 14 – Exemple d'alerte produite à l'issue d'une vérification d'allergie médicamenteuse.....	32
Figure 15 – Exemple d'alerte issue de la vérification de doublons de prescription	33
Figure 16 – Exemple d'alerte interruptive produite à l'issue de la vérification d'interactions médicamenteuses	34
Figure 17 – Exemple d'alerte non-interruptive produite à l'issue de la vérification d'interactions médicamenteuses	34
Figure 18 – Exemple de système d'aide à la décision avancé chez un patient insuffisant rénal	36
Figure 19 – Organisation schématique d'un système d'aide à la décision clinique	38
Figure 20 – Représentation schématique d'un entrepôt de données.....	40
Figure 21 – Exemple d'alerte enclenchée par PIM-Check.....	47
Figure 22 – Exemple d'alerte produite par la règle clinique « prescription d'un anticoagulant oral direct et insuffisance rénale ».....	69
Figure 23 – Exemple d'alerte produite par la règle clinique « médicament abaissant le seuil épiléptogène et antécédent d'épilepsie »	69
Figure 24 – Capture d'écran de l'éditeur de règle du laboratoire clinique virtuel.....	103

Avant-propos

L'origine de ce travail de doctorat est associée à l'émergence et au déploiement des activités de pharmacie clinique aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Cette discipline constitue un gain notable dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse en conférant de nouveaux rôles et de nouvelles missions aux pharmaciens. Ainsi, d'une activité historique centrée sur les produits de santé, la pharmacie clinique positionne le pharmacien au sein des équipes de soins. Son expertise dans le domaine de la pharmacothérapie constitue un atout puisqu'il est en mesure d'apporter des conseils sur l'utilisation efficace et sûre des médicaments, c'est à dire associée aux meilleures chances de succès thérapeutiques et pourvue de moindres risques d'évènements indésirables.

Ce déploiement survient au moment même où les coûts de la santé n'ont jamais été aussi importants. Des thérapies dont la technicité croît sans cesse, le vieillissement de la population associé à une nécessité d'augmenter l'offre de soins sont autant d'éléments qui contribuent à l'augmentation des dépenses associées à la santé. Tous ces éléments limitent l'expansion rapide de la couverture pharmaceutique des patients hospitalisés aux HUG et nous ont conduits à nous interroger sur des stratégies efficaces, permettant d'accroître notre activité à ressources constantes.

L'informatisation des systèmes d'information hospitaliers constitue un autre levier d'action dans la sécurisation de la prise en charge des patients. La structuration d'informations toujours plus nombreuses, leur archivage dans des entrepôts de données cliniques en temps réel laisse entrevoir la création d'outils d'aide à la décision innovants et performants pour améliorer cette efficacité. En effet, une grande partie de l'activité du pharmacien clinicien repose sur l'analyse des informations ayant trait aux prescriptions médicamenteuses et aux données de contexte clinico-biologiques constitutives des dossiers médicaux informatisés des patients.

En Europe, les HUG sont à l'avant-garde de l'informatisation en offrant un terrain d'expérimentation hors du commun. C'est donc à la croisée d'un environnement propice à l'innovation et d'une pratique de pharmacie clinique en pleine évolution associée à de nouveaux besoins que s'inscrit ce travail de recherche.

Ce travail s'articule en 3 parties :

La partie I, décrira les éléments de contexte. Nous nous intéresserons particulièrement aux évènements indésirables médicamenteux et aux différentes stratégies permettant d'éviter leur survenue. Nous concluons cette partie en nous focalisant sur différentes stratégies mises en place aux HUG.

La partie II présentera le travail expérimental conduit pendant le doctorat. Nous y détaillerons le développement d'un outil de prévention et de détection des évènements indésirables médicamenteux. Nous verrons d'abord comment son utilisation a impacté nos activités de pharmacie clinique. Nous détaillerons ensuite différentes stratégies pour la construction de bases de connaissances cliniques susceptibles d'alimenter cet outil.

La partie III de conclusion se focalisera notamment sur les perspectives induites par ce travail tout en proposant des axes d'études pour de futures recherches.

Cette thèse de doctorat porte sur les systèmes d'aide à la décision clinique à destination des pharmaciens cliniciens, les travaux de recherche ont été effectués suivant deux axes :

- Développement et évaluation de PharmaCheck, un système d'aide à la décision clinique destiné aux pharmaciens cliniciens

Développement et évaluation de PharmaCheck : un outil électronique pour la recherche et la prévention de 20 situations associées à un risque d'évènements indésirables médicamenteux – Article 1

Surveillance électronique des évènements indésirables médicamenteux potentiels associés au lopinavir/ritonavir et l'hydroxychloroquine pendant la première vague de la COVID-19 – Article 2

- Proposition de modèles destinés à constituer une base de connaissance clinique alimentant PharmaCheck

Développement et évaluation de règles cliniques pour une détection efficiente de problèmes liés à la pharmacothérapie via un système d'aide à la décision clinique – Article 3

Développement de règles cliniques permettant de détecter des situations à risque d'évènements indésirables médicamenteux en pédiatrie – Etude 4

2Communications scientifiques

Articles

Skalafouris C, Samer C, Stirnemann J, Grosгурin O, Eggimann F, Grauser D, Reny JL, Bonnabry P, Guignard B. Electronic monitoring of potential adverse drug events related to lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine during the first wave of COVID-19. *Eur. J. Clin. Pharm.* Published Online First : 08 April 2021

Skalafouris C, Reny JL, Stirnemann J, Grosгурin O, Eggimann F, Grauser D, Teixeira D, Jermini M, Bruggmann C, Bonnabry P, Guignard B. Development and assessment of PharmaCheck : an electronic screening tool for the prevention of twenty major adverse drug events. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* (article soumis)

Skalafouris C, Blanc AL, Grosгурin O, Marti C, Samer C, Lovis C, Bonnabry P, Guignard B. Development and evaluation of a clinical decision support system for the efficient detection of drug-related problems by clinical pharmacists. *Int. J. Clin. Pharm.* (article soumis)

Communications orales

Skalafouris C. PharmaCheck : un outil de screening pour l'adaptation des activités de pharmacie clinique pendant la crise COVID-19. 15èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Nantes, 24 septembre 2020

Posters

Skalafouris C, Samer C, Stirnemann J, Grosгурin O, Eggimann F, Grauser D, Reny JL, Bonnabry P, Guignard B. L'outil de screening PharmaCheck pour l'adaptation des activités de pharmacie clinique en médecine interne pendant la crise COVID-19. Congrès GSASA 2020, Digital, 25 – 27 novembre 2020

Skalafouris C, Reny JL, Stirnemann J, Grosгурin O, Eggimann F, Grauser D, Teixeira D, Jermini M, Bruggmann C, Bonnabry P, Guignard B. PharmaCheck as a screening tool to intercept high-risk situations in internal medicine that could lead to adverse drug events. 25th EAHP Congress 2020, 23 – 28 novembre 2021

Skalafouris C, Gérard L, Rudolf von Rohr T, Bonnabry P, Fonzo-Christe C. Selection of clinical rules for the screening of high risk situations in pediatric medicine. Congrès GSASA 2021, 10 – 12 novembre 2021

Travaux hors thèse

a. Articles

Blondon K, Skalafouris C, Simonet ML, Piguet V. Using a Medication Plan as a Quality Indicator : Feasibility and Satisfaction Results from an Observational Study. *Journal of family medicine*, Volume 1, Issue 3, 2019, Pages 15-23, Published Online : 24 august 2019

b. Posters

Bel S, Falaschi L, Skalafouris C, Bonnabry P, Bouchoud L. Réaliser des économies par la centralisation des préparations injectables à la pharmacie : méthodologie d'évaluation et application. Congrès GSASA 2020, Digital, 25 – 27 novembre 2020

Duwez M, Skalafouris C, Sehnaji S, Gschwind L, Blanchard Courtois AL, Avettand-Fenoel B, Burdet G, Pham TT, Vuagnat H, Ruegg E, Stucki C, Bonnabry P. Qualité et sécurité de l'hirudothérapie : établissement d'un consensus pluriprofessionnel. 14èmes rencontres Convergences Santé Hôpital, Marseille, 17-20 septembre 2019

Skalafouris C, Guignard B, Ing Lorenzini R, Rollason V, Blondon K, Desnoyer A, Samer C, Desmeules J, Bonnabry B. Analyse de la gravité clinique potentielle des divergences de prescription non intentionnelles à l'admission. 21èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie hospitalière - JFSPH, Belfort, 8 et 9 mars 2018

Abréviations

Abbreviations française

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique
 DPI : Dossier patient informatisé
 EAHP : Association Européenne de Pharmacie Hospitalière
 EDC : Entrepôt de données cliniques
 EI : Effet indésirable
 EIM : Evènement indésirable médicamenteux
 EM : Erreur médicamenteuse
 ESCP : Association Européenne de Pharmacie Clinique
 FIP : Fédération Internationale Pharmaceutique
 GSASA : Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA)
 HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
 IM : Voie intra-musculaire
 IO : Voie intra-osseuse
 IV : Voie intra-veineuse
 MAMP : Meilleure anamnèse médicamenteuse possible
 PRP : Problème reliés à la pharmacothérapie
 OMS : Organisation mondiale de la santé
 SC : Voie sous-cutanée

Abbreviations anglaises

ACCP : American College of Clinical Pharmacy
 ADEs: adverse drug events
 AF: atrial fibrillation
 ASHP : American Society of Health-System Pharmacists
 ATC: anatomical therapeutic chemical
 CDSS: a clinical decision support system
 CG: Cockcroft–Gault
 CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 CICG: estimated creatinine clearance using the Cockcroft–Gault formula
 CPOE: computerized physician order entry
 CYP3A4: Cytochrome P450 3A4
 DDI: drug-drug interaction
 DOAC: direct oral anticoagulant
 DRP: drug related problem
 eGFR: estimated glomerular filtration rate
 EHR: electronic health records
 EQ: electronic query
 HCQ: hydroxychloroquine
 ICD-10: international classification of disease 10th revision
 INR: international normalized ratio
 IQR: interquartile range
 ISMP : Institute for safe medication practice
 LMWH: low molecular weight heparin
 LPVr: lopinavir/ritonavir
 MTX: methotrexate
 NPV : negative predictive value
 NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug
 P-gp: permeability glycoprotein
 PCNE : Pharmaceutical Care Network Europe
 PPV: positive predictive value
 PRN: as needed
 PROMS: patient-reported outcome measures
 Se: sensitivity
 SD: standard deviation
 SNOMED-CT : Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine - Clinical Terms
 Sp: specificity

PPV: positive predictive value
UFH: unfractionated heparin
VKA: vitamin K antagonist
VTE: venous thromboembolism

Partie I : Eléments de théorie

I. L'iatrogénie médicamenteuse, un enjeu de santé publique

1.1 Définitions

Etymologiquement l'iatrogénie signifie « généré par le médecin » (du grec *ιάτρος*/iatros, « médecin » et *γένεσις*/genesis, « origine »). Le langage courant consacre ce terme aux événements indésirables ou aux risques induits par une intervention de soin. Les affections iatrogènes sont celles où les médecins, les médicaments, les diagnostics, les hôpitaux ou autres institutions médicales agissent comme des « agents pathogènes » ou des « agents maladifs ». (1)

L'iatrogénie est médicamenteuse lorsqu'elle trouve son origine dans la prise en charge médicamenteuse. Elle se caractérise comme « l'aggravation d'une pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament ». (2) L'usage consacre alors le terme d'évènements indésirables médicamenteux (EIM). Plus généralement les EIM regroupent les erreurs médicamenteuses (EM) et les effets indésirables médicamenteux (EI).

- Les EM sont des défaillances involontaires dans le processus de traitement médicamenteux. Elles entraînent un préjudice pour le patient (EIM avéré), ou ont le potentiel d'entraîner un préjudice (EIM potentiel). Les EIM potentiels incluent les EM détectées et interceptées avant la survenue d'un EIM avéré. Les EM sont principalement des erreurs de prescription, de dispensation, de stockage, de préparation ou d'administration de médicament. (2,3)
- Les EI sont, d'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), des réactions nocives et non intentionnelles à un médicament, qui surviennent à des posologies normalement utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement d'une maladie ou pour la correction, la restauration ou la modification d'une fonction physiologique. (4) La définition élargie des EI intègre les notions de mésusage et d'abus médicamenteux de même que les réactions indésirables survenues dans des conditions d'utilisation non autorisées (*unlicensed*) ou non prévues dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (*off-label*). (5) Suivant les classifications, les EI peuvent être catégorisés comme des réactions doses-dépendantes, dont la survenue est prévisible et dépendante de données pharmacologiques connues (réactions de type A), ou comme des réactions idiosyncratiques, non prévisibles sur la base des données pharmacologiques (réactions de type B). (6)

La caractérisation des EIM varie notablement selon les études. (7) Nous retiendrons ici la proposition de Morimoto et al. (8) en définissant les EIM évitables, non évitables et améliorables (Figure 1) :

- EIM évitables : atteintes résultant d'une erreur médicamenteuse survenant à n'importe quel stade de la prise en charge médicamenteuse (il s'agit d'EM, p.ex. un coma consécutif à un surdosage en traitement sédatif) ;

- EIM non évitables : atteintes dues à un médicament, en l'absence d'erreur médicamenteuse (il s'agit d'EI, p.ex. manifestation d'une réaction allergique à la suite d'une prise médicamenteuse chez un patient dont l'allergie n'était pas connue) ;
- EIM améliorables : atteintes dont la gravité ou la durée peuvent être considérablement réduites en cas d'adoption de mesures appropriées (p.ex. survenue d'une mycose buccale en cas d'utilisation de corticoïdes inhalés sans mesures appropriées).

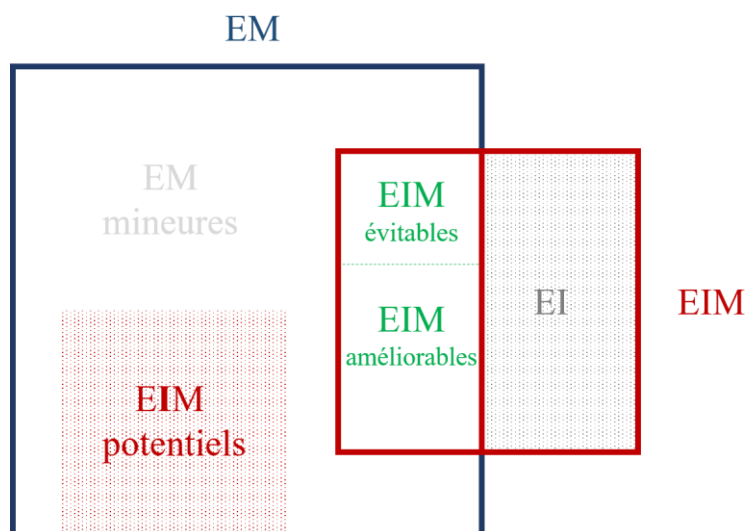


Figure 1 – Relations entre erreurs médicamenteuses et événements indésirables médicamenteux

Relations entre événements indésirables médicamenteux (EIM), erreurs médicamenteuses (EM) et effets indésirables (EI). Les EM mineures n'ont aucune répercussion clinique et ne sont pas considérées comme des EIM potentiels. Représentation adaptée d'après Morimoto et al. (8)

D'après ce modèle, des actions appropriées permettraient de réduire l'incidence des EIM évitables et améliorables. En effet, tous les événements indésirables qui ne seraient pas survenus si des soins appropriés avaient été prodigués sont évitables. De fait, les EM sont considérées comme évitables, de même que, et par extension, les EIM secondaires à ce type d'erreurs.(2)

1.2 Répartition et impact des EIM

Les erreurs médicales constituent la 3^{ème} cause de décès aux Etats-Unis et seraient responsables d'environ 250'000 morts tous les ans. Les EIM constituent une cause principale de ces décès.(9,10) Ils impactent notablement les systèmes de santé : ils sont associés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité et génèrent un surcoût dans les budgets alloués à la santé. Ils seraient notamment responsables d'une prolongation de la durée d'hospitalisation d'environ 2 jours, d'une multiplication par deux du risque de décès, et d'un doublement des coûts d'hospitalisation.(11) Au total et à un échelon national, les dépenses associées aux EIM représenteraient un montant variant de 1 à 2 milliards de dollars par an.(12,13)

Différentes études ont étudié la fréquence de survenue des EIM. Environ 1% des EM induiraient un EIM avéré, et 7% induiraient des EIM potentiels.(14) Selon une méta-analyse, l'incidence des EIM durant un séjour hospitalier atteindrait 1.6% (IC95 : 0.1-51%) alors qu'ils seraient évitables dans 45% des cas (IC95 : 33-58%).(15) Les EIM interviennent aussi en dehors des hospitalisations, dans le secteur ambulatoire : ils sont responsables de 0.6 à 2.4%

des motifs de consultation en urgence dont 30% à 55% seraient évitables.(16–18) En sortie d'hospitalisation, l'incidence des EIM atteint 11%, dont 27% seraient évitables.(19)

L'ampleur des impacts sanitaires et économiques des EIM est importante tandis que ces événements sont décrits dans de nombreux pays, sur tous les continents.(20–23). Ces derniers sont souvent évitables, c'est pourquoi la prévention des EIM constitue un enjeu majeur des politiques nationales de santé publique.

1.3 Différentes initiatives pour la prévention des EIM évitables

La prévention des EIM a fait et continue de faire l'objet de différentes initiatives internationales et nationales, ciblant différentes organisations, processus ou médicaments à risque. Voici une sélection d'initiatives d'ampleur communément reconnues dans le monde et plus spécifiquement en Suisse.

1.3.1 Plan d'action mondial pour la sécurité des patients 2021–2030

L'objectif du Plan d'action mondial pour la sécurité des patients 2021 – 2030 a été approuvé en août 2021 lors de la 74^{ème} Assemblée mondiale de la santé de l'OMS. Il vise à fournir une orientation stratégique pour des mesures concrètes à prendre par les pays, les organisations partenaires, les établissements de santé et l'OMS pour éliminer les événements indésirables évitables dans les soins de santé. (24) Les États membres de l'OMS seront invités à rendre compte des progrès accomplis dans la mise en œuvre du plan tous les deux ans. Cette restitution débutera en 2023 et se poursuivra jusqu'en 2031. Des mesures de prévention des EIM intègrent notamment ce plan d'action.

1.3.2 Initiative High 5s

L'initiative High 5s est un exemple de programme de coopération international initié en 2006 par l'OMS via l'Alliance mondiale pour la sécurité des patients. L'initiative visait l'élaboration de protocoles opératoires standardisés concernant 5 thématiques associées à des problèmes de sécurité à haut risque pour les patients. Ces protocoles avaient vocation à réduire, de façon pérenne et mesurable, des problèmes majeurs liés à la sécurité. La perspective du projet était la diffusion des protocoles après leur expérimentation et validation dans des établissements pilotes. Deux thématiques concernaient des problèmes majeurs pourvoyeurs d'EIM : la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins et la gestion des médicaments concentrés injectables.(25,26) Ces procédures seront particulièrement utiles pour les hôpitaux qui n'ont pas mis en place de politique de gestion de ces processus et de prévention des EIM associés.

1.3.3 Liste des « High-alert medications » de l'ISMP

L'*Institute for safe medication practice (ISMP)* est une organisation à but non lucratif consacrant son activité à la prévention des EM. L'ISMP gère, entre autres, un programme national de déclaration volontaire des EM par les professionnels de santé aux Etats-Unis. Il propose un large éventail de programmes éducatifs, d'outils et de lignes directrices sur cette thématique. Parmi les productions de l'ISMP, les *high-alert medication lists* adaptées aux soins aigus, ambulatoires et de longue durée, fournissent une liste de classes thérapeutiques et de médicaments à cibler dans le cadre de stratégies de prévention (Tableau 1). Ces listes ont été produites à partir des déclarations volontaires des professionnels de santé, de la littérature et via des questionnaires spécialisés.(27–29) Elles contiennent notamment les 10 médicaments les plus incriminés dans le décès de patients.(30) Ces listes ont

vocation à aider les décideurs à identifier les médicaments nécessitant des mesures de préventions particulières. Ces dernières peuvent se décliner sous de multiples formes : standardisation des processus de commande, de stockage, de préparation et d'administration ; mise à disposition d'informations ; limitation d'accès ; mise en place d'étiquetage dédiés, d'alertes automatisées ; emploi de systèmes de contrôles redondants. La mise en place de mesures spécifiques, la communication et la prise en compte des risques associés à ces traitements contribuent à améliorer la qualité des soins. (31–33)

CLASSES THERAPEUTIQUES FIGURANT DANS LES HIGH-ALERT MEDICATION LISTS
Médicaments antidiabétiques (insulines ^{1,2,3} , sulfonylurés hypoglycémiant ^{1,2,3})
Médicaments agonistes adrénergiques par voie IV ¹
Médicaments anesthésiques généraux par voie inhalée ou par voie IV ¹
Médicaments antagonistes adrénergiques par voie IV ¹
Médicaments antiarythmiques par voie IV ¹
Médicaments anti-Parkinsonien ³
Médicaments antithrombotiques oraux et parentéraux (dont anticoagulants ^{1,2,3} , anticoagulants oraux directs ^{1,2,3} , inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa ¹ , Médicaments thrombolytiques ¹)
Médicaments bloqueurs neuromusculaires ¹
Médicaments contre-indiqués durant la grossesse ²
Médicaments existant sous une forme liposomale et non liposomale ¹
Médicaments GABAergiques utilisés pour le traitement des douleurs neuropathiques ³
Médicaments immunosuppresseurs oraux et parentéraux ^{2,3}
Médicaments injectables par voie épurale ou intratéchale ¹
Médicaments inotropes utilisés par voie IV ¹
Médicaments opiacés (toutes voie d'administration) ^{1,2,3}
Médicaments sédatifs faible à modérés utilisés par voie orale en pédiatrie ^{1,2}
Médicaments sédatifs modérés ¹
Médicaments sous forme orale liquide nécessitant une mesure pour l'administration pédiatrique ²
Médicaments utilisés en chimiothérapie ^{1,2,3} (dont chimiothérapies par voie orale, parentérale, immunothérapies ciblées orales, hors hormonothérapies)
Solutions cardioplégiqes ¹
Solutions de dialyse ¹
Solution de nutrition parentérales ^{1,3}
Solutions de chlorure de sodium hypertoniques (supérieures à 0.9%) ¹
Solutions de glucose hypertoniques (20% ou supérieur) ¹
Eau stérile pour injection, inhalation, irrigation dans un contenant de 100mL ou plus
MOLECULES FIGURANT DANS LES HIGH-ALERT MEDICATION LISTS
acide valproïque ²
adrénaline IM, SC ^{1,2,3}
carbamazépine ²
chlorure de potassium concentré injectable ¹
digoxine, par voie orale ou IV ³
epoprostenol IV ¹
fer dextrose par voie parentérale ³
insulines ^{1,2,3}
lamotrigine ²
méthotrexate (par voie orale, parentérale hors indication oncologique) ^{1,2,3}
morphine orale concentrée (20mg/mL) ³
nitroprussiate de sodium injectable ¹
ocytocine IV ¹
phénytoïne ^{2,3}
phosphate de potassium injectable ¹
prométhazine injectable ¹
sacubitril et valsartan ³
sulfate de magnésium injectable ¹
teinture d'opium ¹
vasopressine IV et IO ¹

Tableau 1 – High-alert medication lists

Liste des classes thérapeutiques et molécules associées à un risque accru d'EIM graves lorsqu'ils font l'objet d'une EM selon l'ISMP. Ces tableaux synthétisent l'appartenance des classes thérapeutiques et médicaments aux domaines des soins aigus (1), ambulatoires (2) ou de longue durée (3). (27–29)

1.3.4 *Never events*

Le terme "*Never Event*" a été introduit pour la première fois en 2001 par Ken Kizer, anciennement directeur du *National Quality Forum* (NQF), en référence à des erreurs médicales particulièrement choquantes (comme une chirurgie au mauvais endroit) qui ne devraient jamais se produire. Au fil du temps, l'utilisation du terme s'est élargie pour désigner les événements indésirables qui sont sans ambiguïté (clairement identifiables et mesurables), graves (entraînant la mort ou un handicap important) et évitables. (34,35) La *National Health Service* (NHS)

britannique et le NQF étasunien ont été les premières institutions à produire des listes de *never events* qui ont inspiré différents programmes dans de multiples pays.(36–38). Dans la version anglaise, 5 *never events* parmi 16 sont associés à l'utilisation de médicaments. (Tableau 2) La politique de gestion des *never events* proposée par la NHS repose sur l'information systématique des patients, la déclaration aux autorités compétentes, l'analyse systématique de l'évènement, et la mise en place de mesures préventives. La production et le suivi régulier d'indicateurs en lien avec les *never events* permettent d'orienter les actions des politiques de santé publique dont certaines ciblent des EIM.(39)

LISTE DES NEVER EVENTS ASSOCIEES A DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX
Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable ¹
Erreur dans la sélection de la voie d'administration d'un médicament injectable ^{1,2}
Erreur lors de l'administration d'insuline ¹
Erreur lors de l'administration de méthotrexate (hors indication oncologique) ¹
Erreur lors de l'administration de midazolam ¹
Erreur de dosage d'un médicament à haut risque ²
Administration trop rapide d'un médicament à haut risque ²

Tableau 2 – Liste des never events

¹ La liste des *never events* britannique mentionne 16 risques dont 5 sont associés à l'utilisation de traitements médicamenteux.(35)

² La liste des *never events* suisse mentionne 12 risques dont 3 sont associés à l'utilisation de traitements médicamenteux (40)

1.3.5 Fondation Sécurité des patients Suisse

La Fondation Sécurité des patients Suisse promeut des initiatives locales et nationales en lien avec sa mission d'amélioration de la sécurité des patients. Les actions mises en œuvre par la fondation ciblent les risques pour la sécurité des patients, il s'agit : de l'identification et l'analyse des risques ; du développement et pilotage de mesures de réduction des risques ; de la diffusion et mise en œuvre d'expertises et de connaissances concernant ces risques.(41) Certaines actions ciblent particulièrement les EIM, c'est le cas du projet pilote « Progress! La sécurité de la médication aux interfaces » conduit entre 2015 et 2016 et intéressant les EM aux interfaces du parcours de soins. Ce projet pilote devait permettre la récolte d'expériences et de connaissances sur la vérification systématique de la médication lors de l'admission à l'hôpital. Les recommandations produites lors de cette expérimentation devaient ensuite servir de référentiels aux hôpitaux s'engageant dans cette démarche de sécurisation.(42) D'autres problématiques spécifiques, inhérentes à des médicaments associés à de hauts risques d'iatrogénie médicamenteuse, font l'objet de travaux et de mise en place de recommandations. C'est le cas du méthotrexate utilisé en rhumatologie pour lequel une fréquence de prise inappropriée (quotidienne plutôt qu'hebdomadaire) ou de la vincristine, un médicament de chimiothérapie dont l'injection inappropriée (par voie intrathécale plutôt qu'intraveineuse) peuvent entraîner le décès.(43,44) Enfin, et plus récemment, la Fondation Sécurité des patients Suisse a engagé des travaux sur l'élaboration d'une liste de *never events* suisses qui a fait l'objet d'une publication récente (Tableau 2).(40)

II. Stratégies de prévention des erreurs médicamenteuses

A la fin du 20^{ème} siècle, le rapport étasunien « To err is human », brisait le silence qui entoure les erreurs médicales dont font partie les EIM.(45) Ce rapport mettait notamment l'emphase sur la nécessité de mise en place de mesures de prévention de ces erreurs. Certaines de ces mesures sont citées dans le Tableau 3.(46) Deux mesures ciblant les processus de soins nous intéresseront particulièrement dans la suite de ce travail : la pharmacie clinique, l'utilisation des technologies de l'information.

MESURES CIBLANT LES PROFESSIONNELS DE SANTE
Mise en place de mesures limitant l'usage des médicaments à risque
Réévaluation de la pharmacothérapie et interruption des traitements médicamenteux non utiles
Considération de la pharmacothérapie lors de la survenue de nouveau symptôme (de cause inexplicée)
Eviter l'introduction d'une nouvelle pharmacothérapie pour le traitement d'un EI
Prise en considération des interactions médicamenteuses
Ajustement des schémas posologiques suivant l'âge et la clairance ce la créatinine
Prise en considération des défauts d'adhésion thérapeutique
MESURES CIBLANT LES PROCESSUS DE SOINS
Déploiement de la pharmacie clinique
Utilisation des technologies de l'information dans le processus de prescriptions médicamenteuse
Contrôle de l'identité des patients avant l'administration de médicaments à l'aide de codes à barres
Documentation informatisée des administrations médicamenteuses
Déploiement de la réconciliation médicamenteuse pour améliorer la continuité des soins

Tableau 3 – Mesures de prévention ciblant les événements indésirables médicamenteux (46)

2.1 Pharmacie Clinique

2.1.1 Emergence de la pharmacie clinique : contexte

Historiquement, l'activité du pharmacien était centrée sur la fabrication et la dispensation de médicaments. Ces activités traditionnelles sont remises en question, d'une part via l'expansion de l'industrie pharmaceutique (qui assume désormais le rôle principal de production des médicaments), d'autre part via l'émergence de nouveaux modèles économiques, de distribution et de consommation (comme la robotisation ou l'essor du commerce en ligne avec l'avènement des géants du numériques).(47–49) Néanmoins ces activités constituent encore aujourd'hui le cœur du métier de pharmacien même si une évolution se dessine.

En effet, l'émergence de la pharmacie clinique tient compte du changement de paradigme du métier de pharmacien. Alors que l'automatisation et les délégations de compétences augmentent, la prise en charge médicamenteuse des patients se complexifie et fait appel à de nouvelles attentes. Ainsi, la pharmacie clinique constitue une opportunité permettant de valoriser l'expertise médicamenteuse des pharmaciens en centrant leurs pratiques sur les patients. Il s'agit notamment de tenir compte des enjeux sécuritaires et sociétaux associés à une utilisation plus sûre des médicaments.

2.1.2 Au niveau international

Dans leur manuel de 2006, la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) et l'OMS décrivent la pharmacie clinique comme « l'activité dans laquelle les pharmaciens ont pour tâche première d'interagir avec l'équipe soignante, d'interroger, d'évaluer les patients, d'effectuer des recommandations thérapeutiques spécifiques, de superviser les réponses du patient au traitement médicamenteux en fournissant des informations relatives aux médicaments. »(50)

D'après l'*American College of Clinical Pharmacy* (ACCP), la Pharmacie Clinique est une discipline appartenant aux sciences de la santé et dans laquelle les pharmaciens fournissent des soins qui visent à optimiser la

pharmacothérapie en favorisant la santé, le bien-être et la prévention des maladies. Dans le système de santé (i.e. principalement hospitalier mais aussi dans le secteur ambulatoire), les pharmaciens cliniciens sont des experts de l'utilisation thérapeutique des médicaments et ils fournissent des évaluations et des recommandations sur la thérapie médicamenteuse auprès de leurs interlocuteurs que sont les patients et les autres professionnels de la santé. Ils constituent une source d'informations et de conseils scientifiquement valides concernant l'utilisation sûre, appropriée et rentable des médicaments.(51) En outre, une classification (*Pharmacy Practice Activity Classification* : PPAC) de l'*American Pharmacists association* étasunienne rend compte de 14 activités de pratique pharmaceutique distinctes réparties dans 4 domaines (Tableau 4). Trois de ces domaines sont particulièrement associées à des activités de pharmacie clinique (garantir une thérapie et des résultats appropriés, promouvoir la santé et prévenir les maladies, gérer les systèmes de santé).(52)

CLASSIFICATION DES ACTIVITES DE LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE
A - Garantir une thérapie et des résultats appropriés
Garantir une pharmacothérapie appropriée
Garantir la compréhension et l'adhésion du patient à son plan de traitement
Superviser et rendre compte des résultats
B - Dispenser des médicaments et dispositifs
Traiter la prescription ou l'ordonnance médicale
Préparer le produit pharmaceutique
Délivrer les médicaments ou les dispositifs
C - Promouvoir la santé et prévenir les maladies
Fournir des services cliniques préventifs
Surveiller et signaler les problèmes de santé publique
Promouvoir un usage sûr des médicaments au sein de la société
D - Gérer les systèmes de santé
Gérer la pratique
Gérer les médicaments sur l'ensemble du système de santé
Gérer l'utilisation des médicaments au sein du système de santé
Participer aux activités de recherche
S'engager dans la collaboration interdisciplinaire

Tableau 4 – Classification des activités de pharmacie clinique

La classification PPAC regroupe une gamme d'activités directement associées aux soins et allant de la dispensation traditionnelle aux services de soins délivrés aux patients. Les activités pharmaceutiques non associées directement aux soins (p.ex. activités liées à l'enseignement, à l'industrie pharmaceutique) ne figurent pas dans cette classification (52)

La pharmacie clinique définit ainsi un nouveau rôle pour le pharmacien : il devient un véritable acteur de la prise en charge médicamenteuse directe du patient tout en étant reconnu pour son expertise. Il est sollicité au même titre qu'un consultant spécialiste pour des avis pharmaceutiques tant bien à l'attention des patients qu'à l'attention des équipes médico-soignantes.

2.1.3 En Suisse - définition de la GSASA

Dans sa définition de la pharmacie clinique, l'association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), souligne l'importance du développement et de la promotion d'une utilisation appropriée, sûre et économique des produits thérapeutiques.(53) Elle rappelle qu'en milieu hospitalier, le pharmacien clinicien exerce son activité comme consultant au sein d'équipes pluri-professionnelles en rendant nécessaire l'acquisition de connaissances et compétences spécifiques au service (p.ex. médecine interne, gériatrie) ou au domaine d'activité (p.ex. prise en charge de la douleur, du sevrage des traitements opiacés). Elle définit l'activité des pharmaciens cliniciens suivant 3 axes :

- **L'axe « patient »** concerne les activités ciblant directement les patients. Il s'agit des actions promouvant l'adhésion aux traitements médicamenteux (éducation thérapeutique) ou garantissant la continuité des soins à l'admission ou en sortie d'hospitalisation (réconciliation médicamenteuse). Le pharmacien participe à cet axe en engageant des entretiens suivant des méthodes spécifiques.(54,55)
- **L'axe « processus »** a trait à la sécurisation du circuit du médicament et vise à garantir que le patient reçoive le bon médicament, au bon moment, conformément à la prescription. Différents moyens sont mis en œuvre : élaboration de directives et recommandations (pour la préparation/l'administration de médicaments, la prise en charge thérapeutique après concertation avec les équipes médico-infirmières), soutien à de bonnes pratiques de prescription (recueil d'avis experts diffusés ensuite à l'ensemble des prescripteurs), développement d'aides à la décision pour les systèmes de prescription et d'administration (p.ex. tableaux de compatibilités pour les médicaments injectables), prévention et documentation de l'iatrogénie médicamenteuse dans les unités de soins.
- **L'axe « traitements »** intéresse les thérapies médicamenteuses. L'action du pharmacien consiste ici en la révision de la médication avec pour objectifs l'optimisation de la thérapie prescrite et la limitation des prescriptions inappropriées. A cette fin, l'évaluation du choix des traitements s'effectue selon 4 critères : acceptabilité des balances bénéfice-risque et coût-efficacité ; adéquation entre les traitements prescrits et les indications présentes ; adéquation des traitements selon les contre-indications présentes ; adéquation des traitements suivant l'état physiopathologique pouvant nécessiter le cas échéant des adaptations et l'individualisation du traitement.(56)

A ces axes, s'ajoutent des activités de formation ciblant les équipes médico-soignantes ainsi que des missions de recherche et de développement. Enfin il est à souligner que le pharmacien clinicien est au bénéfice d'une formation spécifique et assume la responsabilité de ses interventions.

Pour la suite de ce travail, nous retiendrons la définition de la GSASA, notamment l'approche tripartite suivant les axes patients, processus et traitement, pour lesquels les impacts sur la prévention des EIM seront décrits.

2.1.4 Impacts du pharmacien clinicien sur la prévention des EIM

2.1.4.1 Axe patient

a. Réconciliation médicamenteuse

La réconciliation médicamenteuse est un processus formel dans lequel les professionnels de santé s'associent avec les patients pour garantir un transfert d'informations précis et exhaustif sur les thérapies médicamenteuses, aux interfaces du parcours de soins. Les interfaces du parcours de soins caractérisent les différents points de prise en

charge du patient. Il s'agit de lieux physiques (p.ex. une unité de soins, cabinet du médecin de famille) ou de consultation avec tout nouveau professionnel de la santé (p.ex. avec un anesthésiste ou un neurologue consultant) visant à l'administration de soins de santé. (57)

La réalisation de ce processus repose sur 3 étapes :

1 – Constitution de la meilleure anamnèse médicamenteuse possible (MAMP) sur la base d'un échange avec le patient (visant à dresser la liste des traitements pris ainsi que leurs modalités de prise) et sur la base d'une source d'information au moins permettant de vérifier la liste des traitements habituels (p.ex. ordonnance médicale, liste des traitements dispensés à l'officine).

2 – Réconciliation des traitements permettant d'identifier et d'ajuster toute divergence non intentionnelle par rapport à la MAMP, le cas échéant de documenter toute modification intentionnelle de traitement.

3 – Communication de la liste des traitements réconciliée et actualisée (précisant notamment les causes de modification de traitement) aux patients, leur famille ainsi qu'aux professionnels de santé impliqués aux différentes interfaces du parcours de soins.

b. Impact de l'implication pharmaceutique dans la réconciliation médicamenteuse

L'implication directe du pharmacien clinicien ou la supervision pharmaceutique de ce processus (avec la constitution de la MAMP par des techniciens en pharmacie ou des étudiants en pharmacie) ont montré un impact positif dans de nombreuses études. Ces interventions permettent de réduire d'environ 2/3 le nombre de patients présentant une divergence non intentionnelle de traitement à l'admission ou en sortie d'hospitalisation, ainsi que le risque de survenue d'EIM potentiels ou avérés.(58,59)

c. Programmes d'éducation thérapeutique

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.»(60)

L'éducation thérapeutique s'adresse tout particulièrement aux patients souffrant de pathologies chroniques. Les programmes élaborés visent entre autres à fournir aux patients des explications relatives aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents et à permettre une meilleure compréhension des mécanismes d'action et de l'intérêt de leur pharmacothérapie. Concernant les médicaments et leurs effets, des actions spécifiques visent à accroître l'efficacité de la pharmacothérapie en ciblant les gestes techniques associés à l'administration (p.ex. administration d'un corticoïde via un dispositif pour inhalation, d'insuline via un stylo pour injection) ou à la surveillance thérapeutique (p.ex. auto-mesure de la tension artérielle, de la glycémie). Ces mesures ciblent également les risques d'EIM avec des actions permettant la reconnaissance de signes d'alerte et la connaissance de conduites à tenir en cas de survenue (p.ex. conduite à tenir en cas d'omission de prise médicamenteuse, en cas

d'hypoglycémie sous insuline). D'une manière générale, les programmes d'éducation thérapeutique requièrent la prise en compte des besoins des patients pour élaborer un diagnostic éducatif, définir un programme personnalisé, planifier et mettre en œuvre des séances, réaliser une évaluation individuelle.(61,62)

d. Impact de l'implication pharmaceutique dans les programmes d'éducation thérapeutique

L'implication des pharmaciens dans les programmes d'éducation thérapeutique se justifie par leurs connaissances des médicaments et leur maîtrise dans la gestion et la prévention des EIM. Ainsi, plusieurs études nord-américaines ont bien mis en évidence l'impact positif de la participation des pharmaciens cliniciens aux programmes d'éducation thérapeutique par l'intermédiaire de consultations dédiées. Les issues sont notamment positives du point de vue des connaissances sur les médicaments et de l'adhésion thérapeutique des patients. L'éducation thérapeutique des patients augmente l'efficacité de la pharmacothérapie, tandis que l'implication du pharmacien reste par ailleurs rentable du point de vue économique.(63–66)

2.1.4.2 Axe processus

Lorsqu'elles intéressent l'axe « processus », les actions du pharmacien clinicien visent à la sécurisation du circuit du médicament. Que ces actions soient destinées aux équipes infirmières ou médicales, le dénominateur commun reste la dispensation d'informations relatives aux traitements médicamenteux. Dans cette optique, la production de recommandations d'utilisation ou de directives d'administration de la pharmacothérapie a pour objectifs d'améliorer la qualité et l'issue des soins ou encore de promouvoir l'utilisation prudente de certains médicaments.

a. Dispensation d'informations sur la pharmacothérapie

Les enjeux associés à la production d'informations de qualité et à leur transmission sont primordiaux. Aussi, l'*American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* a émis des lignes directrices sur le rôle des pharmaciens dans la prestation d'information sur les médicaments. Outre la description des compétences spécifiques pré-requises ayant pour socle d'excellentes capacités de communication orale et écrite, ce document fournit une description des différents types d'activités de dispensation d'informations médicamenteuses (Tableau 5).(67)

DESCRIPTION DES INFORMATIONS MÉDICAMENTEUSES IMPLIQUANT LE PHARMACIEN CLINICIEN
Dispensation d'informations aux équipes médico-soignantes en réponses aux interrogations en lien avec l'utilisation des médicaments
Création et mise à jour de supports informatifs imprimés ou en ligne sur des thématiques en lien avec l'utilisation optimale de la pharmacothérapie
Formation des équipes médico-soignantes et développement de ressources informatives traitant des questions liées au bon usage du médicament ou sur le processus de prise en charge médicamenteuse
Participation à la formation continue du personnel médico-soignant
Formation des étudiants ou des internes en pharmacie
Participation à des projets d'amélioration de la qualité ou d'analyses médico-économiques
Contribution à la recherche biomédicale (publication et révision d'articles)

Tableau 5 – Description des informations médicamenteuses dispensées par les pharmaciens cliniciens

Description des principales informations médicamenteuses et de leur modalité de diffusion dispensées par les pharmaciens cliniciens.(67)

Selon les compétences des équipes pharmaceutiques dans le domaine de « l'informatique pharmaceutique », spécialité mêlant des connaissances et compétences pharmaceutiques et informatiques, (68) des informations spécialisées peuvent également être dispensées. Les pharmaciens peuvent ainsi être impliqués dans le développement d'aides à la décision clinique (paramétrage d'alertes, d'ordres médicaux pré-paramétrés ou *order-set*), ou encore la gestion et la maintenance des informations publiées sur les sites intranet des établissements de santé.(67)

b. Impacts des mesures ciblant l'information de la pharmacothérapie

L'impact des pharmaciens cliniciens dans la dispensation d'information sous de multiples formes a été évalué dans des études s'intéressant à chacune de ces modalités. L'élaboration de protocoles par les pharmaciens cliniciens et leur diffusion durant les visites médicales, lors de campagnes de formation ou par le biais de prospectus ou encore via des sites intranet ont montré des issues positives (diminution de l'utilisation inappropriée, augmentation de l'efficacité et diminution des risques associés à certains traitements) et induisent des économies liées aux coûts d'utilisation de thérapies onéreuses.(69–72) Les informations dispensées peuvent s'inscrire dans des actions préventives plus générales et concernant plusieurs thérapies. Dans un essai clinique, Martin et al. montraient que la diffusion d'informations écrites ciblées aux médecins traitants et aux patients permettait de réduire de 43% la proportion de prescriptions inappropriées.(73) Enfin, la création de services spécialisés d'informations pharmaceutique a un effet positif sur les médecins : ils facilitent la considération des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) et la prise de décisions tout en leur conférant une plus grande confiance dans la gestion des problèmes des patients. Différents effets positifs ont été notifiés par les médecins destinataires de ces informations après une intervention appropriée : la réponse aux interrogations des patients, la prévention d'EIM, la stabilisation de l'état des patients.(74)

2.1.4.3 Axe traitement

a. Revue de la médication et prévention des problèmes reliés à la pharmacothérapie

Une définition consensuelle européenne de la revue de la médication par le groupe de travail du *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) est l'évaluation structurée de la médication du patient dans le but d'en optimiser l'utilisation et d'améliorer les résultats de santé escomptés. Elle implique la détection des PRP et des interventions pour recommander des ajustements des thérapies médicamenteuses.(75)

Selon le PCNE, les PRP sont tous les événements ou circonstances impliquant un traitement médicamenteux et qui interfèrent ou qui sont susceptibles d'interférer avec les résultats de santé souhaités. (76) Trois types de PRP sont ainsi décrits tenant compte de l'efficacité, la sécurité et d'autres causes inhérentes aux traitements (Tableau 6) :

CARACTERISATION DES PRP SELON LE PCNE	
DOMAINE PRINCIPAL	PROBLEMES
Efficacité du traitement	- Absence d'effet malgré une utilisation correcte
Problème avéré ou potentiel compte tenu de l'effet ou de l'absence d'effet de la pharmacothérapie	- Effet non optimal
Sécurité du traitement	- Symptômes ou indications non traitées
Le patient rencontre ou pourrait rencontrer un EI	- Survenue avérée ou potentielle d'un EI
Autres problèmes	- Traitement non nécessaire
	- Indication ou symptômes peu clairs nécessitant d'être clarifiés

Tableau 6 – Caractérisation des problèmes reliés à la pharmacothérapie selon le *Pharmaceutical Care Network Europe*
Classification des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) selon le *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) selon 3 domaines principaux (efficacité, sécurité et autres problèmes).(76)

Dans sa classification des PRP, la GSASA reprend des problématiques en lien avec l'efficacité, la sécurité de la pharmacothérapie et intègre deux autres dimensions en lien avec des considérations médico-économiques et avec l'insatisfaction des patients (Tableau 7). (56) :

CARACTERISATION DES PRP SELON LA GSASA	
TYPE DE PROBLEME	DESCRIPTION
Efficacité du traitement	Tout problème ou circonstance qui pourrait modifier l'efficacité du traitement, ou tout signe ou symptôme suggérant une efficacité nulle ou insuffisante.
Indication non traitée	Traitement préventif, thérapeutique ou concomitant non prescrit malgré une indication valable.
Risque lié au traitement	Tout problème ou circonstance qui pourrait exposer le patient à un risque accru d'un événement indésirable ou tout signe ou symptôme suggérant une sécurité de traitement nulle ou insatisfaisante
Coût du traitement	Toute question relative au coût du traitement médicamenteux (par ex. : prix élevé, remboursement, rentabilité, situation économique du patient, substitution par générique)
Insatisfaction du patient	Toute plainte ou préoccupation au sujet de la thérapie médicamenteuse exprimée par le patient ou les soignants/famille.

Tableau 7 – Caractérisation des problèmes reliés à la pharmacothérapie selon la GSASA (56)

b. Description des interventions pharmaceutiques

Les différentes raisons amenant le pharmacien clinicien à intervenir lors de la présence d'un PRP ont été classées d'une manière semblable par le PCNE et la GSASA. Schématiquement, ces raisons se répartissent suivant 3 catégories : intervention en lien avec le choix du traitement ; intervention en lien avec les modalités de prescription ; intervention en lien avec les modalités de dispensation, d'administration ou liée à des facteurs humains. Voici une description des différentes interventions suivant cette proposition de classification (Tableau 8).

CARACTERISATION DES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN CLINICIEN		
MODALITE D'INTERVENTION	CATEGORIE	SOUS-CATEGORIE
En lien avec le choix du traitement	Choix du traitement	Non-conformité aux référentiels, contre-indication
		Médicament non indiqué ou doublon
		Interaction
		Effet indésirable
En lien avec les modalités de prescription	Choix de la forme galénique	Donnée sur le patient lacunaire
		Voie ou forme d'administration médicamenteuse inappropriée
	Choix de la dose	Sous-dosage
		Surdosage
		Suivi inapproprié
Durée du traitement	Dosage non adapté à l'état physiopathologique	
Utilisation du médicament	Durée du traitement inappropriée	
En lien avec les modalités de dispensation, d'administration ou avec des facteurs humains	Logistique	Traitement non reçu
		Moment ou fréquence d'administration inappropriée
	Patient	Médicament prescrit non disponible
		Erreur dans le circuit du médicament
		Mauvaise adhérence au traitement
Autre	Question à visée éducative du patient	
	Question à visée éducative du soignant	

Tableau 8 – Caractérisation des interventions du pharmacien clinicien

Classification des raisons motivant les interventions pharmaceutiques. Représentation adaptée des classifications du PCNE et de la GSASA.(56,76)

c. Impacts de la revue de la médication

Le panel de problématiques associées à la pharmacothérapie ciblées par les pharmaciens cliniciens est large. Leur implication et leurs interventions auprès des équipes médico-soignantes lors de concertations pluridisciplinaires ou durant les visites médicales se sont montrées bénéfiques dans de nombreuses études. L'impact des pharmaciens cliniciens est notamment bénéfique sur l'efficacité des thérapies médicamenteuses (p.ex. amélioration des bilans lipidiques, des contrôles tensionnels, de l'anticoagulation) et la diminution de survenue d'EM ou d'EI. Plus généralement, leurs interventions participent à la réduction de la durée d'hospitalisation, du nombre de réadmissions ainsi que de la mortalité.(77–80)

Dans leur approche centrée sur les patients et suivant les 3 axes décrits, l'implication des pharmaciens dans la prévention des EIM s'est révélée efficace. La généralisation des activités de pharmacie clinique dans les établissements de santé paraît donc être une mesure pertinente. Nous nous intéresserons par la suite au contexte de déploiement de cette discipline, particulièrement en Suisse, et en décrirons les principales limites.

2.1.5 Implémentation des activités de pharmacie clinique

a. Contexte nord-américain

C'est aux Etats-Unis d'Amérique que la pharmacie clinique a vu le jour entre la fin des années 50 et le début des années 60. Le contexte était en effet propice à l'émergence de cette discipline avec la réallocation de ressources pharmaceutiques aux soins centrés sur les patients. Plusieurs éléments ont favorisé l'émergence de cette nouvelle discipline : la délégation de la production de médicaments à l'industrie pharmaceutique naissante ; la multiplication des spécialités médicamenteuses mises sur le marché allant de pair avec l'augmentation des informations associées à leur utilisation ; le vieillissement et l'augmentation des soins à la population de vétérans au sortir de la 2nde guerre mondiale dans des hôpitaux et cliniques dédiés.(81) Dès lors, l'implémentation de pharmaciens cliniciens dans les unités de soins a fait la preuve de son concept permettant de cadrer ensuite la discipline avec l'émergence de formations spécifiques, de standards de pratique et de recherches associées. En 60 ans, le nombre de pharmaciens hospitaliers a ainsi été multiplié par 40 avec 60'000 pharmaciens équivalent temps plein (ETP) dans le pays avec en moyenne 13.3 pharmaciens ETP par établissement de santé (environ 17 pharmaciens pour 100 lits occupés).(82,83) Aujourd'hui, la revue de la médication par le pharmacien clinicien est réalisée dans 92% des hôpitaux (dans 43% des cas, en présence d'un pharmacien aux heures ouvrables dans l'établissement ; dans le restant des cas, à distance, par le recours à des sociétés de télé-pharmacie ou depuis d'autres établissements de santé centralisant ces activités).(84)

Au début des années 2000, environ 3'300 pharmaciens hospitaliers consacraient leurs activités à 5 missions de pharmacie clinique jugées essentielles et pour lesquelles l'impact sur la prévention des EIM a été jugé comme maximal (dispensation d'information sur les médicaments, gestion des événements indésirables, gestion des protocoles d'utilisation de médicaments, participation aux visites médicales, réalisation de la MAMP). Cependant, une estimation portait à 18'860 le nombre de nouveaux pharmaciens cliniciens nécessaires pour permettre la couverture de la totalité des patients hospitalisés pour ces activités (soit 4.32 nouveaux pharmaciens équivalents temps pleins pour environ 110 lits).(85) Ces données traduisent un manque de ressources pour permettre une couverture maximale de ces activités par des pharmaciens cliniciens.

b. Contexte européen et suisse

Ce n'est qu'une vingtaine d'années après l'émergence de la pharmacie clinique aux Etats-Unis d'Amérique que cette discipline a atteint le continent européen. La Société Européenne de Pharmacie Clinique (ESCP) a ainsi été constituée en 1979 suivant la volonté de praticiens, chercheurs et formateurs issus de différents pays européens. Les objectifs de l'ESCP sont la promotion du développement et de la formation des pharmaciens cliniciens en Europe, ainsi que la facilitation et le partage des expériences et des compétences entre les pharmaciens cliniciens du monde entier.

Depuis 1995, l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP) réalise des enquêtes sur les pratiques pharmaceutiques en secteur hospitalier au niveau du continent européen. Une enquête réalisée en 2018, indiquait que 79% des pharmacies hospitalières étaient dotées de 1 à 10 pharmaciens.(86) Une autre enquête indiquait un nombre moyen de 1.1 pharmacien hospitalier équivalent temps plein (ETP) pour 100 lits avec une grande disparité suivant les pays européens (en moyenne et par pays 0.25 à 4.35 pharmaciens ETP).(87) L'implémentation des activités de pharmacie clinique est également disparate, 4 des activités évaluées (réalisation de la MAMP, réconciliation médicamenteuse, participation aux visites médicales, révision de la pharmacothérapie) étaient jugées comme peu implémentées dans les hôpitaux européens. Seulement 6% des pharmacies hospitalières européennes déclarent une présence pharmaceutique forte avec une présence d'au moins 50% dans les unités de soins.(87)

Le contexte Suisse est en partie transposable au contexte européen : une enquête nationale conduite en 2017 indiquait un nombre de 265.8 pharmaciens hospitaliers ETP répartis dans 44 établissements de santé, soit en moyenne 6 ± 5.7 pharmaciens ETP par établissement (soit 1.12 pharmaciens ETP pour 100 lits). Parmi les établissements sondés, 70% indiquaient proposer des prestations de pharmacie clinique en consacrant 20.4% des ressources pharmaceutiques totales à ces activités. La présence pharmaceutique dans les unités de soins était forte (présence pour une durée > 50% du temps de travail) dans 12.9% des cas et respectivement faible (présence pour une durée < 50% du temps de travail) dans 77.4% des cas, voire inexistante dans 9.7% des cas. Entre 2013 et 2017, le nombre de ressources pharmaceutiques (en ETP) a augmenté de 24.5% en Suisse avec un net accroissement des ressources dédiées à la pharmacie clinique (+ 62.7%). Cependant, et malgré cette évolution positive du nombre de pharmaciens cliniciens, il est à noter une disparité dans les pratiques puisque l'essentiel des activités concernent les axes « processus » et « traitements » tandis que les activités ciblant l'axe « patient » sont moins bien implantées.(88)

La mise en place des activités de pharmacie clinique varie suivant les pays et le types d'activités. Les ressources dédiées à la pharmacie clinique restent nettement supérieures aux Etats-Unis d'Amérique en comparaison aux pays européens. La mise en place de cette discipline y était antérieure de même que les formations spécialisées et la reconnaissance des autorités sanitaires qui ont largement soutenu ces initiatives.(81) Le continent européen accuse un certain retard dans la mise en place et l'expansion de cette spécialisation et, à l'instar des autres pays, la Suisse est encore dotée de peu de pharmaciens cliniciens en proportion et en comparaison au nombre de patients à couvrir. Cependant la pharmacie clinique reste une des solutions mises en avant et reconnues par les instances fédérales pour l'amélioration de la qualité des soins.(89) Cette reconnaissance doit expliquer pour partie la création récente de nouveaux postes de pharmaciens cliniciens. Or, dans un scénario optimiste d'expansion continue du nombre de ressources, la probabilité d'atteindre un nombre moyen de pharmaciens aussi élevé qu'en Amérique du nord reste faible (alors même que ce nombre resterait encore insuffisant). Les principaux freins à l'augmentation de couverture pharmaceutique pour atteindre un niveau optimal tiennent notamment compte de contraintes financières, ainsi que du nombre et de la répartition de centres de formation.(90) Tant que les ressources en pharmaciens cliniciens n'auront pas atteint un niveau satisfaisant, il pourrait être envisagé de demander aux équipes en place de se réorganiser pour assurer un nombre plus important d'activités. Or, cette option semble inappropriée, des études ont en effet montré que l'augmentation de la charge de travail des pharmaciens cliniciens était associée à une réduction de leur capacité à détecter des EIM.(91,92)

La question de l'efficience des activités de pharmacie clinique semble ainsi pertinente, la maximisation de la capacité de détection des PRP pour un moindre coût temporel investi permettrait à priori de limiter quelque peu le manque de ressources pharmaceutiques. L'informatisation des prescriptions et le déploiement d'aides à la décision sont justement des moyens qui permettent d'accroître l'efficience de la prévention des EIM. La partie suivante de cette introduction s'intéressera à différentes solutions informatisées visant à la prévention des EIM suivant les 3 axes issus de la définition de la pharmacie clinique (patient, processus, traitement).

2.2 Utilisation des technologies de l'information pour la prévention des EIM

2.2.1 Concepts généraux

Dans les années 80, le psychologue James Reason propose un modèle de causalité d'accidents, reposant sur le principe que les humains sont faillibles et que les erreurs « humaines » sont attendues même dans les systèmes les plus organisés. Ainsi, le modèle du « Swiss Cheese » décrit la survenue d'accidents comme la conséquence de dysfonctionnements patents et latents.

Les dysfonctionnements « patents » sont tous les actes dangereux commis par des personnes qui sont en contact direct avec le patient ou le système de santé aboutissant à un incident. Ils peuvent prendre diverses formes : déviances, manquements, erreurs et violations de procédures. Les dysfonctionnements « latents » résultent des décisions prises par les concepteurs, les constructeurs, les rédacteurs de procédures et les cadres supérieurs aboutissant à un incident. Dans les systèmes complexes, l'organisation des couches défensives (mesures préventives) doit permettre d'éviter la survenue d'erreurs et visent à protéger les personnes et les biens contre les dangers locaux. Un accident survient ainsi dès lors que ces différentes barrières cèdent à cause de faiblesses patents et latents (Figure 2) .(93)

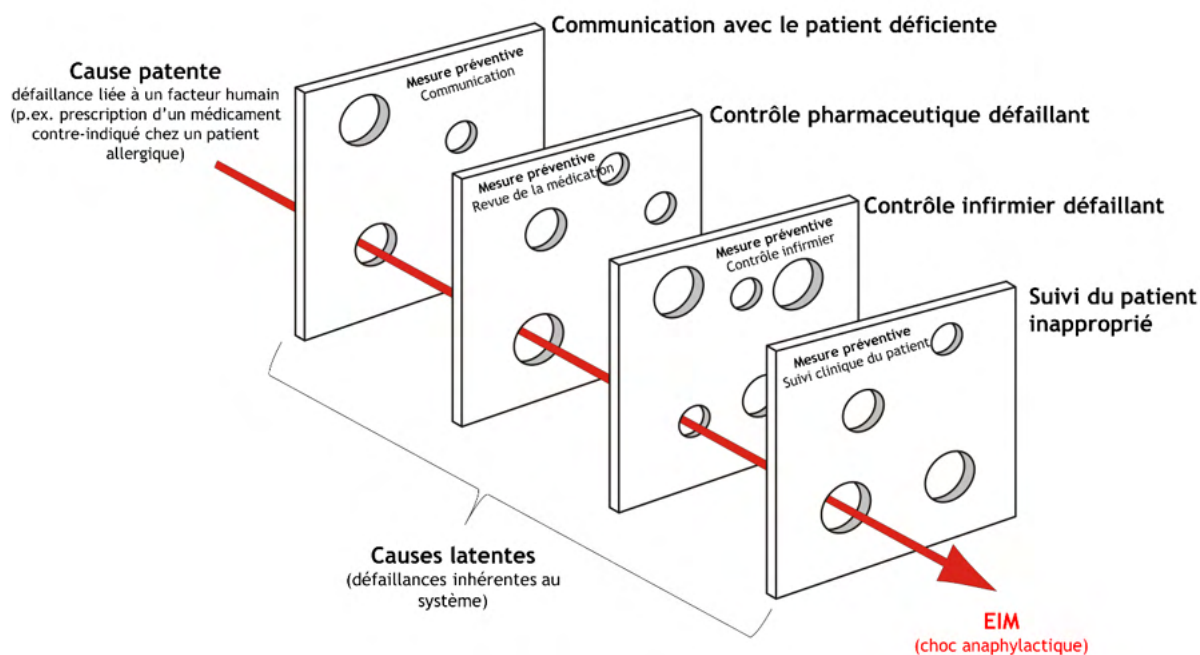


Figure 2 – Représentation schématique de la survenue d'un EIM

Représentation schématique de la survenue d'un EIM (événement indésirable médicamenteux) inspiré du modèle du « Swiss Cheese » de James Reason. (93) Chaque mesure préventive constitue une barrière empêchant la survenue de l'EIM (tranche de fromage), ces barrières présentent des faiblesses (trous) qui concourent à la survenue d'EIM suivant des causes patents et latentes.

Les systèmes de gestion des risques peuvent s'appuyer sur les technologies de l'information pour prévenir les erreurs humaines. Depuis plusieurs décennies, des industries à risque (aviation, nucléaire, pétrochimie) ont su recourir à ces systèmes pour prévenir les erreurs associées à des facteurs humains et ont inspiré le monde de la santé.(94,95) Il y a 20 ans environ, et au tout début de l'ère digitale, de la généralisation d'internet et de l'essor

des smartphones et autres dispositifs portatifs, Bates et al., indiquaient que les technologies de l'information permettaient de prévenir la survenue d'EIM suivant différentes stratégies (Tableau 9) (96) :

STRATEGIES DE PREVENTION DES EIM	EXEMPLES
Amélioration de la communication	Accès aux résultats de laboratoire via une connexion sans fil (au chevet du patient) ; émissions d'alertes informatisées aux médecins lorsqu'une valeur de laboratoire est anormale
Accès immédiat à diverses sources d'informations vérifiées	Accès aux données monographiques, protocoles divers, à partir d'applications de dispositifs portatifs dédiés (assistants)
Fonctions de « forçage » et aides au calcul	Applications imposant des contraintes aux choix des cliniciens concernant la dose, la voie d'administration d'un médicament ; cleul de débit d'administration d'un médicament injectable
Fonctions de suivis automatisés	Prescription automatisée d'un suivi approprié après initiation d'un traitement ; application de suivi mettant en évidence une décompensation en temps réel sur la base de multiples mesures informatisées
Aides à la décision	Prise en compte simultanée de différentes variables (laboratoires, prescriptions...) pour la prédiction de résultats spécifiques

Tableau 9 – Description des stratégies de prévention des EIM utilisant des technologies de l'information.(96)

Ces concepts restent aujourd'hui encore valables et concernent potentiellement toutes les étapes du processus de prise en charge médicamenteuse (prescription, retranscription, dispensation, administration). Ainsi, différentes solutions informatiques ont été décrites pour prévenir la survenu d'EIM à chaque étape du circuit du médicament (Tableau 10) (97) :

ÉTAPE DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT	TAUX D'EIM ATTENDU	TECHNOLOGIE DE L'INFORMATION CIBLANT LES EIM
Prescription	22%	Logiciel de prescription informatisée et aides à la décision Outil de réconciliation médicamenteuse électronique
Retranscription	11%	Retranscription automatisée
Dispensation	10%	Robots stockeurs/distributeurs, armoires de distribution automatisées
Administration	51%	Codes à barres, logiciels pour la documentation de l'administration

Tableau 10 – Description des taux d'EIM et de solutions techniques selon l'étape du circuit du médicament

Taux d'EIM observés à chaque étape du circuit du médicament et description de solutions informatiques contribuant à réduire ces risques. (97) L'étape de retranscription décrite dans les études nord-américaines tient compte de l'absence de systèmes de prescription informatisée, encore peu courants dans la première décennie du 21^{ème} siècle.

Différentes technologies peuvent ainsi soutenir les activités du pharmacien clinicien et constituer des mesures supplémentaires pour prévenir les EIM. Intéressons-nous à quelques-unes de ces technologies prises sous l'angle des 3 axes de la pharmacie clinique.

2.2.2 Technologies de l'information ciblant l'axe patient

Des solutions informatiques et numériques s'appuient sur les technologies de l'information et ciblent les professionnels de santé (pour le processus de réconciliation médicamenteuse) et les patients (dans des démarches d'éducation thérapeutique).

a. Outils électroniques de réconciliation médicamenteuse

La réconciliation médicamenteuse repose sur la constitution de la MAMP et la réalisation du bilan comparatif médicamenteux. Cependant, ce processus nécessite d'importantes ressources : il prend du temps, nécessite une collaboration inter-professionnelle et impose aux cliniciens une charge cognitive qui pourrait être allégée par l'utilisation de technologies de l'information.(98–100) Des outils électroniques de réconciliation médicamenteuse ont été développés dans une perspective de sécurisation et de gain d'efficacité. Les différentes caractéristiques de ces outils électroniques ont été décrites dans une revue de la littérature (un exemple d'outil électronique est présenté dans la Figure 3 et décrit certaines de ces fonctionnalités):(101)

- intégration des outils dans le système informatique hospitalier et dans le flux de travail des cliniciens (avec interfaçage avec les outils de prescription et les aides à la décision cliniques) ou, au contraire, outils web indépendants et accessibles en open-source ;
- utilisation d'informations provenant de multiples sources électroniques (systèmes de facturation des pharmacies d'officine, dossiers médicaux informatisés, logiciels de prescription) ;
- regroupement d'informations similaires provenant de sources d'information différentes ;
- réorganisation de l'affichage des listes médicamenteuses (affichage des listes médicamenteuses côte-à-côte, regroupement des médicaments par problèmes médicaux) ;
- mise en évidence des divergences de prescriptions entre les différentes listes (mise en surbrillance et filtrage des divergences) ;
- possibilité de documentation des causes d'arrêts de la médication ;
- génération et transmission des listes réconciliées aux autres professionnels de santé.

Ces outils répondent aux attentes des professionnels tant qu'ils contribuent à la diminution des divergences de prescription non intentionnelles et des EIM.(102,103)

The figure displays two screenshots of the Twinlist software interface, which is used for medication reconciliation. The interface is divided into two main sections: a side-by-side comparison of medication lists (left) and a categorized comparison (right).

Left Screenshot (Side-by-side comparison):

Intake <small>accept / reject remaining</small>	Hospital <small>accept / reject remaining</small>
Acetaminophen PO q6h 325 mg	Acetaminophen PO q4h 325 mg
Darbepoetin SC qFriday 60 mg	Darbepoetin SC qFriday 60 mg
Calcitrol PO daily 0.25 mg	Folic acid PO daily 1 mg
Ramipril PO daily 5 mg	Omeprazole PO daily 40 mg
Meloxicam PO daily 7.5 mg	Ciprofloxacin PO daily 500 mg
Folvite PO daily 1 mg	Ramipril PO daily 5 mg
	Calcitrol PO daily 0.25 mg
	Ferrous Gloconate PO TID 300 mg

Right Screenshot (Categorized comparison):

Intake unique <small>accept / reject remaining</small>	Intake similar <small>accept / reject remaining</small>	Identical <small>accept / reject remaining</small>	Hospital similar <small>accept / reject remaining</small>	Hospital unique <small>accept / reject remaining</small>
Meloxicam PO daily 7.5 mg		Darbepoetin SC qFriday 60 mg		Omeprazole PO daily 40 mg
		Calcitrol PO daily 0.25 mg		Ciprofloxacin PO daily 500 mg
		Ramipril PO daily 5 mg		Ferrous Gloconate PO TID 300 mg
	Acetaminophen PO q6h 325 mg		Acetaminophen PO q4h 325 mg	
	Folvite PO daily 1 mg		Folic acid PO daily 1 mg	

Figure 3 – Exemple d’outil électronique de réconciliation médicamenteuse

Captures d’écran de l’outil open-source Twinlist.(99,104) Dans la capture d’écran à gauche, les listes médicamenteuses constituées à l’admission (« Intake ») et prescrites durant le séjour hospitalier (Hospital) apparaissent de manière non ordonnées et côte-à-côte. Dans la capture d’écran à droite, l’exécution de la commande « compare lists » a agencé et organisé les médicaments suivant 5 catégories : « **Intake unique** » - traitements appartenant exclusivement à la liste constituée à l’admission ; « **Hospital unique** » - traitement appartenant exclusivement à la liste constituée durant le séjour hospitalier ; « **Intake similar** » et « **Hospital similar** » - traitements identifiés à la fois dans la liste constituée à l’admission et durant le séjour hospitalier mais présentant une différence dans le nom de spécialité et/ou les données posologiques et/ou la voie d’administration (différences en surbrillance) ; « **Identical** » - traitements identifiés à la fois dans la liste constituée à l’admission et durant le séjour hospitalier, ces traitements et leurs modalités de prises sont strictement identiques

b. Technologies de l'information au service des patients

L'émergence de la cybersanté résulte de la multiplication, la diversification et la démocratisation des ressources issues de l'informatique, des multimédias et des télécommunications. Selon l'OMS « la cybersanté consiste à utiliser, selon des modalités sûres et offrant un bon rapport coût/efficacité, les technologies de l'information et de la communication à l'appui de l'action de santé et dans les domaines connexes, dont les services de soins de santé, la surveillance sanitaire, la littérature sanitaire et l'éducation, le savoir et la recherche en santé ».(105)

Dans cette logique différentes approches ont été expérimentées ciblant les patients et visant à améliorer les issues en lien avec la pharmacothérapie. Voici quelques-unes de ces approches :

Applications de santé mobile

Les outils de « santé mobile » (*mHealth*) caractérisent l'utilisation des technologies mobiles sans fil pour la santé publique.(106) Dans un contexte mondial où les téléphones mobiles sont plus accessibles que l'eau courante (7 milliards d'abonnements de mobiles dénombrés en 2015 (107)), les perspectives sanitaires liées à l'utilisation d'outils de *mhealth* sont prometteuses. C'est à cette fin que des applications exploitant les téléphones mobiles ont été développées visant à améliorer les résultats de santé. Certaines interventions se caractérisent par l'utilisation de logiciels destinés à être utilisés depuis les smartphones (communément appelés « apps »), d'autres exploitent les services de messageries (SMS, emails). Ces applications sont développées soit à l'initiative d'institutions, de gouvernements ou dans le cadre de projets de recherche académique, soit à des fins commerciales. Leur fonctionnalités varient et sont globalement centrées sur l'envoi de messages ou notifications (rappels de prises médicamenteuses, messages motivationnels) et la mise à disposition de ressources pédagogiques. Ces applications permettent aux patients de tracer leurs prises médicamenteuses en reflétant le niveau d'adhésion aux traitements (ces informations pouvant par ailleurs être transmises aux professionnels de santé). Des essais cliniques ont évalué ces interventions en montrant des améliorations significatives de l'adhésion des patients à leurs traitements, ou de certains résultats cliniques (p. ex. diminution de la tension artérielle ou du taux de LDL-cholestérol).(108,109) La Figure 4 illustre quelques fonctionnalités disponibles dans un outil de mHealth.

Enfin, grâce aux outils de santé mobile, les professionnels de santé peuvent collecter et/ou partager de manière prospective des informations liées à la santé (par exemple, suivi des symptômes, documentation des activités/événements liés à la santé) en améliorant ainsi la communication avec les patients. Cette communication peut se faire des soignants vers les patients (p.ex. avec l'envoi, par les cliniciens, d'informations), des patients vers les soignants (les patients saisissent et transmettent des informations sur leur état de santé dans *via* une application) ou dans les deux sens. Cette logique est mise en œuvre dans avec les PROMS (*Patient-Reported Outcomes Measures*). Il s'agit, à l'aide de questionnaires génériques électronique et destinés aux patients, de recueillir des résultats relatifs à différentes pathologies. Les PROMS améliorent les décisions partagées et contribuent à mieux axer les soins sur les patients. Ils constituent un matériel utile à la formation des patients et peuvent aussi servir de « signal d'alarme » lorsque les patients déclarent un symptôme nécessitant une intervention de soins rapide. (110,111)

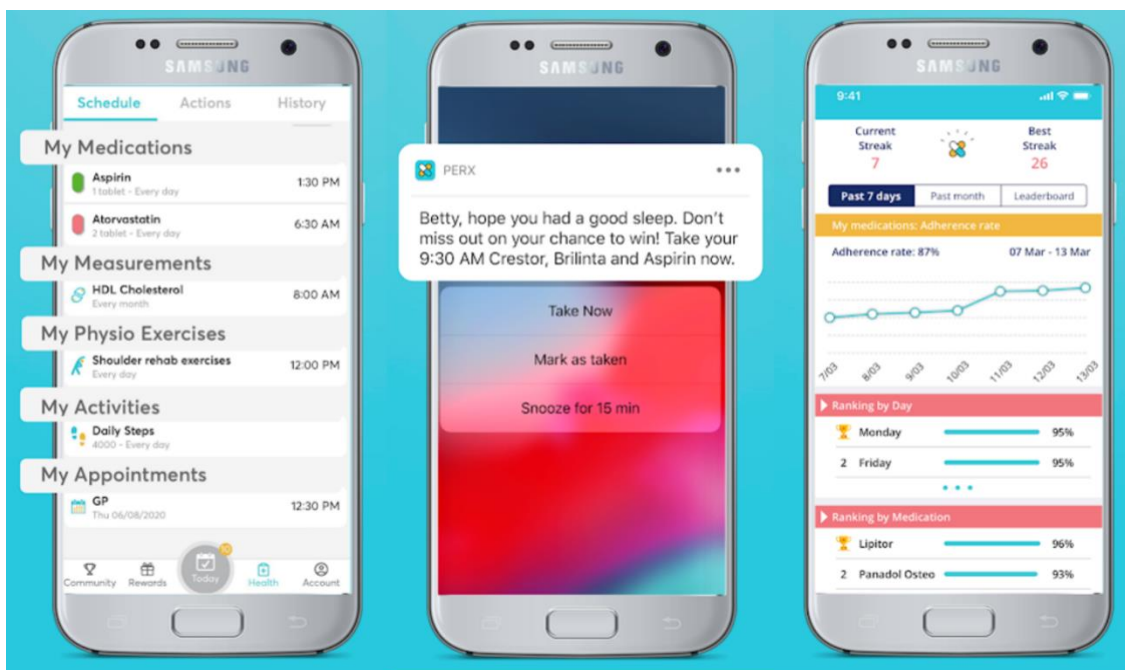


Figure 4 – Exemple de fonctionnalités proposées par un outil de mHealth

L'application mobile Perx® regroupe différentes fonctionnalités et permet notamment aux patients de planifier des activités en lien avec leur santé (figure de gauche : prise de traitements médicamenteux, valeurs de laboratoire, rendez-vous médicaux...); l'application génère des alertes au moment de la prise médicamenteuse planifiée (figure centrale); l'acquiescement des alertes de prises médicamenteuses (médicaments pris ou non pris) génère des statistiques de prises (figure de droite).(109,112)

Réalité virtuelle/réalité augmentée

Les applications de réalité virtuelle sont des multimédias immersifs simulant la présence physique d'un utilisateur dans un environnement artificiellement généré par des logiciels. La réalité virtuelle crée un environnement avec lequel l'utilisateur interagira en produisant artificiellement une expérience sensorielle qui peut inclure la vue, le toucher, l'ouïe et l'odorat. Les applications de réalité augmentée superposent des éléments calculés (par un système informatique en temps réel) à des éléments réels. La réalité augmentée permet l'incrustation réaliste d'objets virtuels dans une séquence d'images réelles.(113,114) Dans l'usage commun, ces technologies requièrent l'utilisation d'écrans permettant l'affichage du contenu virtuel et de dispositifs de commandes pour permettre l'interaction avec l'utilisateur. En outre, l'intégration d'écrans à des casques permet l'immersion des utilisateurs. L'émergence de ces outils s'est accompagnée d'expérimentations intégrant des projets pédagogiques à destination des professionnels de santé et ayant montré une meilleure mémorisation des informations.(115–117) Les perspectives d'utilisation de ces outils à destination des patients sont maintenant envisagées grâce à la démocratisation de ces technologies. Ainsi, l'utilisation de la réalité virtuelle et de la réalité augmentée comme support d'information permettraient d'accroître l'adhésion aux traitements.(118–120) L'immersion de jeunes patients dans un monde virtuel crée une distraction atténuant les actes douloureux, le stress et l'anxiété liés à certaines procédures (Figure 5 et Figure 6). (121)

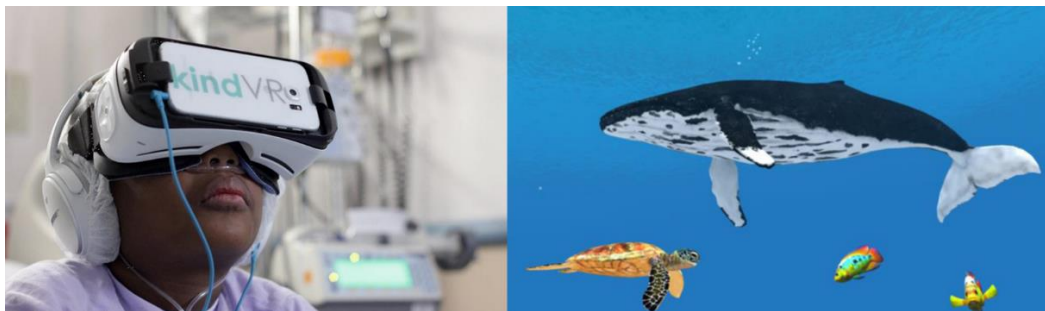


Figure 5 – Exemple de dispositif de réalité virtuelle destiné aux patients pédiatriques

Exemple d'utilisation de la réalité virtuelle : Un casque de réalité virtuelle permet l'immersion dans un environnement virtuel affichant un milieu marin visant à distraire le patient durant un épisode douloureux (122).



Figure 6 – Exemple de dispositif de réalité augmentée destinée aux patients gériatriques

Exemple d'utilisation de la réalité augmentée : Un casque associé à un écran et une caméra (image en bas à droite) permet de superposer des éléments virtuels à des images réelles. Ce dispositif permet l'affichage de la posologie et des moments de prise sur les boîtes de médicaments (image en haut à gauche et en haut à droite) et indique si le traitement doit être pris (image en haut à gauche) ou non (image en bas à gauche).(120)

Ludification

Littéralement traduit de l'anglais (*gamification*), la ludification caractérise l'utilisation des technologies de l'information à des fins d'acquisition de compétences, de connaissances ou d'attitudes applicables dans le monde réel. La méthode utilise les mécanismes du jeu en intégrant des dimensions de stimulation, de divertissement et de défis (p.ex. en permettant aux utilisateurs de marquer des points).(123,124) Plus simplement, la ludification utilise le jeu pour résoudre des problèmes réels (c.f. exemple en Figure 7). Le principe sous-jacent de la ludification est de contrôler l'attention du joueur et d'inciter le changement de comportement, par le biais d'un engagement soutenu par la technologie jouant le rôle de coach virtuel. La motivation instillée par la ludification peut être le résultat de mécanismes provenant directement de l'individu (intrinsèques), ou extérieurs et liés au jeu (extrinsèques).(125) Ce concept a été mis au profit de patients souffrant de différentes pathologies et a été associé à des issues cliniques positives (p.ex. dans les troubles dépressifs ou bipolaires).(126,127) Cette approche peut s'avérer également utile pour améliorer l'adhésion thérapeutique.(128,129)



Figure 7 – Exemple de jeu destiné aux patients atteint de maladie bipolaire

Capture d'écran du jeu BIPOLIFE®. (128) Dans ce jeu, le patient bipolaire incarne un avatar présentant des troubles bipolaires. L'objectif du jeu consiste à réguler l'humeur et les niveaux d'énergie de l'avatar en faisant des choix spécifiques (prise de médicaments, appel du psychiatre ou d'amis, éviction de conduites à risque comme la consommation d'alcool/de substances illicites ...) lors de certaines circonstances. Les actions entreprises par le joueur auront pour conséquence des gains de points de bonus ou de malus qui influenceront les niveaux d'humeur et d'énergie. La partie se termine lorsque le patient parvient à maintenir l'équilibre humeur/énergie pendant 3 jours virtuels consécutifs. Le support ludique est ici utilisé comme vecteur d'informations pratiques.

2.2.3 Technologies de l'information ciblant l'axe processus

Les différentes étapes du processus de prise en charge médicamenteuse (stockage, prescription, dispensation, administration) peuvent bénéficier des apports des technologies de l'information. Aussi, et faisant écho à l'axe processus décrit dans la définition de la pharmacie clinique, nous nous focaliserons principalement sur le processus de prescription. Nous nous intéresserons tout particulièrement à l'utilisation des technologies de l'information contribuant à la sécurisation de la transmission d'informations liées au bon usage du médicament. Nous décrirons les aides à la décision ciblant le choix du bon médicament, celles ciblant les choix de posologies et des modalités de prescriptions appropriées.

a. Aides à la décision concernant le choix d'un traitement

Les commissions des médicaments regroupent des médecins, pharmaciens, infirmiers et autres professionnels dont l'objectif est d'élaborer la liste des médicaments utilisables dans un établissement de santé. Les critères de sélection des médicaments tiennent compte de notions liées à l'utilité, l'efficacité, la sécurité et l'économicité.(130) La constitution d'un livret thérapeutique contribue ainsi au bon usage du médicament selon des standards validés dans chaque institution. De surcroît, la restriction de choix de médicaments validés a pour vertus secondaires de contribuer à l'enseignement de la pharmacothérapie aux médecins, limiter le risque d'erreurs de dispensation (limitation de la gamme de médicaments disponibles) tout en facilitant la gestion de stocks. Cependant, toutes les situations thérapeutiques ne sauraient être couvertes par le livret thérapeutique (p.ex. pour la prise en charge de certaines maladies rares, en cas d'allergie à un médicament du livret...). Le référencement de médicaments « hors-livret » reste donc une option incontournable permettant de répondre à des besoins particuliers.

Livret thérapeutique interfacé au logiciel de prescription

Les technologies de l'information agissent dans la continuité de cette démarche. En particulier, la constitution des dictionnaires médicamenteux dans les logiciels de prescription permettent de traduire la politique mise en œuvre par la commission des médicaments. Cette informatisation du livret contribue à orienter le prescripteur dans le choix de la thérapeutique. Différentes approches peuvent être alors adoptées : certains logiciels de prescription peuvent proposer exclusivement les traitements appartenant au livret thérapeutique. De telles approches trop contraignantes risquent de retarder la prise en charge de certaines situations (particulièrement lorsqu'un médicament hors livret n'est pas affiché).(131,132) Une autre solution consiste à afficher une information relative à l'appartenance du médicament sélectionné au livret thérapeutique ou non. Une même logique de signalement permet encore de préciser la nécessité d'une consultation spécialisée pour la validation de la prescription du traitement sélectionné.(133) Enfin une dernière approche permet la génération d'alertes interruptives lors de la prescription d'un médicament ne constituant pas un premier choix (message apparaissant dans un *pop-up*). Ces alertes sont alors associées à des suggestions d'alternatives validées et sont notamment utiles pour favoriser l'adhésion des prescripteurs aux choix institutionnels (Figure 8 et Figure 9).(134) Cette dernière stratégie peut également être employée du point de vue de l'économicité liée à l'usage des traitements médicamenteux. Des alertes pourraient ainsi être générées lors de la prescription d'un médicament biologique de référence pour promouvoir la prescription prioritaire de médicaments biosimilaires ou encore pour favoriser le relais par de tels traitements.(135) Des études ont montré une bonne adhésion des prescripteurs à ces systèmes d'alertes actifs. Une étude allemande a notamment montré un taux de substitution de 91.6% pour une sélection de 202 médicaments à l'aide de tels systèmes.(134) Les principaux facteurs de non adhésion sont l'absence de suggestion d'alternative et un degré de conviction élevé pour le choix de la thérapie non recommandée (même si ces convictions ne sont pas nécessairement étayées par les preuves disponibles).(136)

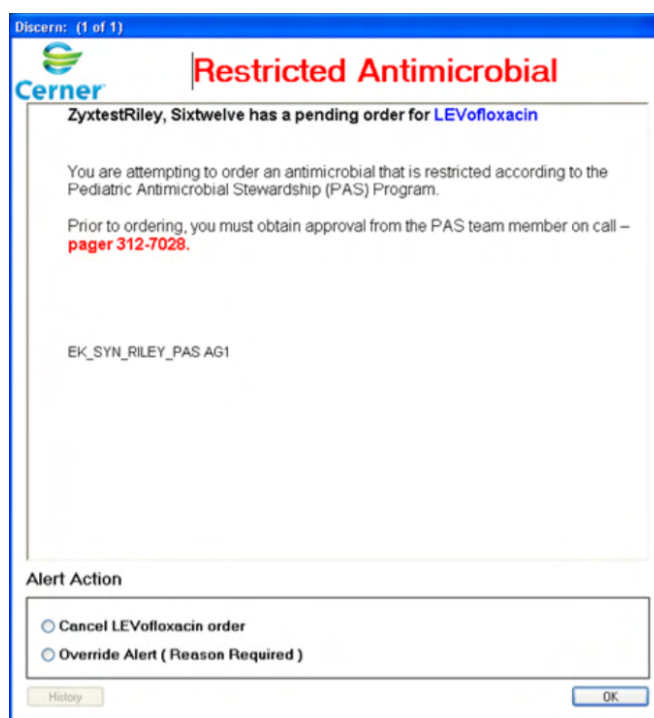


Figure 8 – Exemple d’alerte interruptive lors de la prescription d’un traitement antibiotique

Exemple d’alerte interruptive précisant que la prescription de l’antibiothérapie (lévofloxacine) nécessite d’être validée par un spécialiste en infectiologie. Le prescripteur pourra au choix annuler l’ordre médical ou le valider avec toutefois une obligation de motiver ce choix.(133)

	Pre-admission drugs	HDF-listed drugs
①	Amlodipin HEXAL® 5 mg 1-0-0-0 (pcs.) - • Amlodipine besylate, 6.93 mg	Amlodipin HEXAL® 5 mg 1-0-0-0 pcs. - Step 1: HDF drug [...]
②	ASS 100 mg Heumann® 0-1-0-0 (pcs.) - • Acetylsalicylic acid, 100 mg	Aspirin® N 100mg [100 mg Acetylsalicylic acid] 0-1-0-0 pcs. - Step 2: Pharmaceutical equivalent [...] The substituted brand is approved for a differing indication. The pharmaceutical characteristics are equivalent.
③	Atacand® PLUS forte 32/25mg 0.5-0-0-0 (pcs.) - • Candesartan cilexetil, 32 mg • Hydrochlorothiazide, 25 mg	HCT HEXAL® 25 mg [25 mg Hydrochlorothiazide] 0.5-0-0-0 pcs. - Atacand® 16 mg [16 mg Candesartan cilexetil] 1-0-0-0 pcs. - Step 3: Pharmaceutical alternative [...]
④	Bel.® Simvastatin 20mg 0-1-0-0 (pcs.) - • Simvastatin, 20 mg	Pravastatin HEXAL® 40 mg [40 mg Pravastatin sodium] 0-0-1-0 pcs. - Step 4: Therapeutic equivalent [...]
⑤	Berlinsulin® H Normal 3ml Pen - (-) as scheduled • Insulin (human), 300 I.E.	> No automated decision support available < Please contact the hospital pharmacy for further support. Step 5: No automated decision support available [...]

Figure 9 – Exemple de système informatisé destiné à faciliter la substitution médicamenteuse

Exemple de système informatisé permettant la substitution de médicaments (non listés dans le logiciel de prescription) par des alternatives validées. La partie gauche fait apparaître la liste des traitements habituels du patient (avant l’admission), les alternatives thérapeutiques sont proposées à droite de l’écran. La figure montre cinq exemples de changements de médicaments issus des différentes étapes de l’algorithme (étapes 1 à 5). Dans l’exemple 2, un avertissement supplémentaire est affiché pour informer des indications différentes des médicaments changés. Dans l’exemple 3, une combinaison de médicaments est remplacée par deux agents individuels. Dans l’exemple 4, le passage à un équivalent thérapeutique a nécessité un ajustement de la posologie (20 mg de simvastatine à 40 mg de pravastatine), et dans l’exemple 5, aucune alternative n’a pu être proposée.(134)

b. Aides à la décision concernant le choix d'une posologie appropriée

La détermination de la dose et de la fréquence d'administration d'un traitement médicamenteux dépendent de différents critères (indication, poids, âge, tolérance, conditions physiologiques...). Aussi, le choix d'une posologie inappropriée et trop importante expose les patients à des conséquences nocives sur leur état de santé. Une étude a montré que les erreurs de sélection de dose et de fréquence d'administration faisaient partie des erreurs de prescription les plus courantes (de l'ordre de 60%).(137)

Paramétrage des données posologiques

Une solution efficace dans la prévention de ce risque consiste à restreindre le choix des doses/unités de doses ainsi que des fréquences et voies d'administration. Des propositions de valeurs pré-paramétrées sont notamment plus appropriées que la mise à disposition de menus déroulants offrant un choix de valeurs standardisées (d'unités de dose, de fréquence, de voies) mais non préalablement filtrées suivant le traitement sélectionné. Des études ont en effet montré que l'utilisation de menus déroulants pour la sélection d'une unité de dose était associée à un risque d'erreur (p.ex. via la sélection de grammes « g » au lieu de milligrammes « mg »).(138) Parmi ces propositions parfois multiples, une pré-sélection de paramétrage posologique peut être proposée par défaut (p.ex. selon les données monographiques ou suivant l'avis d'utilisateurs experts du domaine thérapeutique concerné, c.f. exemples Figure 10 *et* Figure 11).(136). Ce type de fonctionnalité permet une prescription en un clic (*quick order*). Aussi, ces modèles de prescription rapide offrent une option alternative permettant l'édition de l'ordre médical pré-paramétré pour un éventuel ajustement.(139) Dans leur étude, Gandhi et al. ont estimé que le paramétrage de posologies préalablement sélectionnées comme valeurs posologiques « par défaut » au moment de la prescription aurait permis de prévenir 42% d'erreurs de prescription et 53% des EIM potentiels observés en sortie d'hospitalisation.(140)

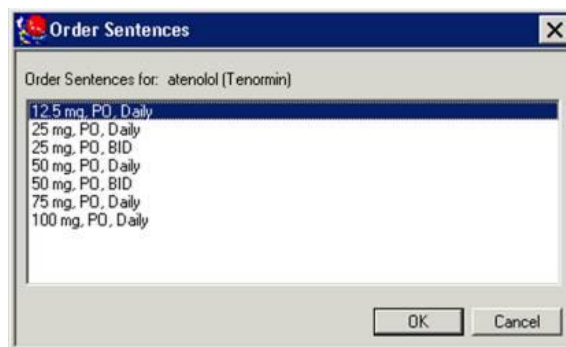


Figure 10 – Exemple d'aide à la décision pour le choix posologique de l'aténolol

Exemple de système proposant une sélection restreinte de posologies validées pour l'aténolol. Le système propose ici un schéma posologique (12.5mg 1x/jour, per-os) présélectionné par défaut.(141)

Product AMOXICILLIN Sandoz Gran 200 mg/4ml f Susp											
Substance Amoxicillin											
Indication bacterial infection, severe											
Calculated dose											
Age	Weight	PI	Application	Type of dose	Dose	Number of repetitions	Max individual dose	Max daily dose	Remarks	GR	Ref
6 wk	5150 g		PO		258 mg/dose	2 x daily				B	
6 wk	5150 g		PO		155 mg/dose	3 x daily				B	
↑ Date of birth 01.04.2021 Weight 5150 g Height 50 cm BMI 21 PI Yes GA 36 2/7 WOP corrA 6 wk PNA 10 wk											
Calculated dose in mL											
Age	Weight	PI	Application	Type of dose	Dose	Number of repetitions	Max individual dose	Max daily dose	Remarks	GR	Ref
6 wk	5150 g		PO		5.2 mL/dose	2 x daily				B	
6 wk	5150 g		PO		3.1 mL/dose	3 x daily				B	
↑ Date of birth 01.04.2021 Weight 5150 g Height 50 cm BMI 21 PI Yes GA 36 2/7 WOP corrA 6 wk PNA 10 wk											
General doses											
Age/PMA	Weight	PI	Application	Type of dose	Dose	Number of repetitions	Max individual dose	Max daily dose	Remarks	GR	Ref
28 D - 18 Y and < 40 kg			PO		50 mg/kg/dose	2 x daily				B	
28 D - 18 Y and < 45 kg			PO		30 mg/kg/dose	3 x daily				B	
< 18 Y and ≥ 40 kg			PO		2 g/dose	2 x daily				B	
< 18 Y and ≥ 45 kg			PO		1.5 g/dose	3 x daily				(A)	

Figure 11 – Exemple d'aide à la décision pour le choix posologique en pédiatrie

Exemple de système proposant une sélection de posologies standardisées en pédiatrie (exemple de l'amoxicilline). Ce système permet un calcul de dose automatique selon l'âge et le poids renseigné par le médecin. Les posologies (dose et fréquence) sont proposées en milligrammes (mg, tiers supérieur) ou bien en millilitres (mL, partie centrale), suivant la concentration des spécialités disponibles sur le marché. La partie inférieure mentionne les posologies standards utilisées en pédiatrie et issues de la littérature (liens vers les ressources informatives en ligne disponibles dans la partie droite). (142)

Paramétrage de valeurs seuils

Une autre mesure efficace consiste au paramétrage de valeurs seuils de doses maximales et minimales pour une période temporelle donnée (p.ex. par prise, par jour, par semaine...). Le fonctionnement des outils offrant ces options consiste à l'enclenchement d'alertes. Ces alertes peuvent être non-interruptives : des informations sont présentées quant au problème potentiel de sécurité ou d'efficacité, avec d'éventuelles suggestions d'alternatives thérapeutiques sans pour autant qu'une intervention du prescripteur ne soit nécessaire. Les alertes interruptives bloquent la progression du processus de prescription, le prescripteur devra décider d'interrompre, modifier sa prescription, sinon de poursuivre sa prescription malgré le risque encouru. Les alertes interruptives relatives au dépassement d'un seuil de dose se sont montrées plus efficaces que les alertes non-interruptives. (143,144).

c. Aides à la décision concernant les modalités de prescriptions appropriées

Ordres corollaires et ordersets

Des stratégies ont été mises en œuvre pour sécuriser les modalités de prescription (outre le choix de la bonne thérapie et de la bonne posologie), conformément aux lignes directrices. Une première approche repose sur la mise en place de prescriptions « corollaires » (*corollary orders*) qui se caractérisent par le jumelage d'une prescription avec une autre dans le but d'influencer positivement la qualité des soins cliniques. (145) La littérature décrit différents exemples d'utilisation des ordres corollaires. Abboud et al. ont expérimenté l'utilisation de prescriptions corollaires permettant la prescription successive d'aminosides et de la mesure de leur taux sanguin. Cette association d'ordres médicaux visait à éviter l'omission du suivi thérapeutique tout en respectant la logique du flux de prescription. (145) Un essai clinique a mesuré l'impact des ordres corollaires sur les pratiques médicales. Les auteurs avaient alors déployé différents ordres corollaires ciblant de multiples associations de prescriptions

(insuline et suivi glycémique ; antivitamine K et efficacité anticoagulante ; supplémentation potassique et kaliémie...) et observaient une amélioration du suivi thérapeutique des traitements en comparaison à un modèle sans ordres corollaires. Une autre stratégie consiste à mettre en place des jeux d'ordres médicaux (*ordersets*). Les jeux d'ordres médicaux proposent des ensembles d'ordres médicaux (prescriptions médicamenteuses, d'exams cliniques ou biologiques...) regroupés en fonction d'un scénario clinique. Par exemple, certains jeux d'ordres médicaux sont destinés à la prise en charge initiale lors d'une admission hospitalière, à la prescription d'exams (p.ex. angiographie) ou encore à la prise en charge de problèmes (p.ex. infarctus du myocarde). Cette stratégie de de groupement de prescriptions est utilisée depuis de nombreuses années (prescriptions « papiers » pré-remplies). La dématérialisation de ces jeux d'ordre médicaux a ainsi accompagné l'avènement des systèmes de prescriptions informatisées. Dans ce format, les jeux d'ordre médicaux permettent un gain de temps (en comparaison à une saisie manuelle des différents ordres médicaux pris isolément) tout en instillant des pratiques validées et reconnues par différents protocoles de soins.(146) Ce type de stratégie a montré une efficacité dans la gestion des schémas thérapeutique associés à l'insulinothérapie (suivant des objectifs glycémiques) chez les patients diabétiques tout en offrant un degré de satisfaction élevé aux utilisateurs (Figure 12).(147)

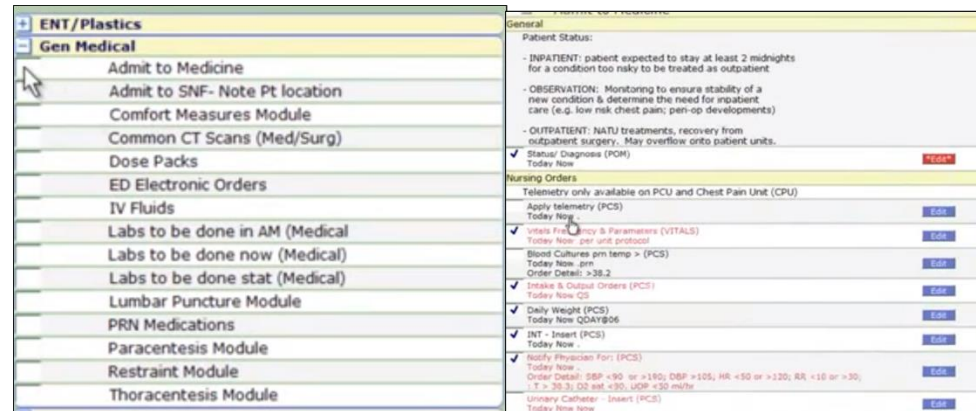
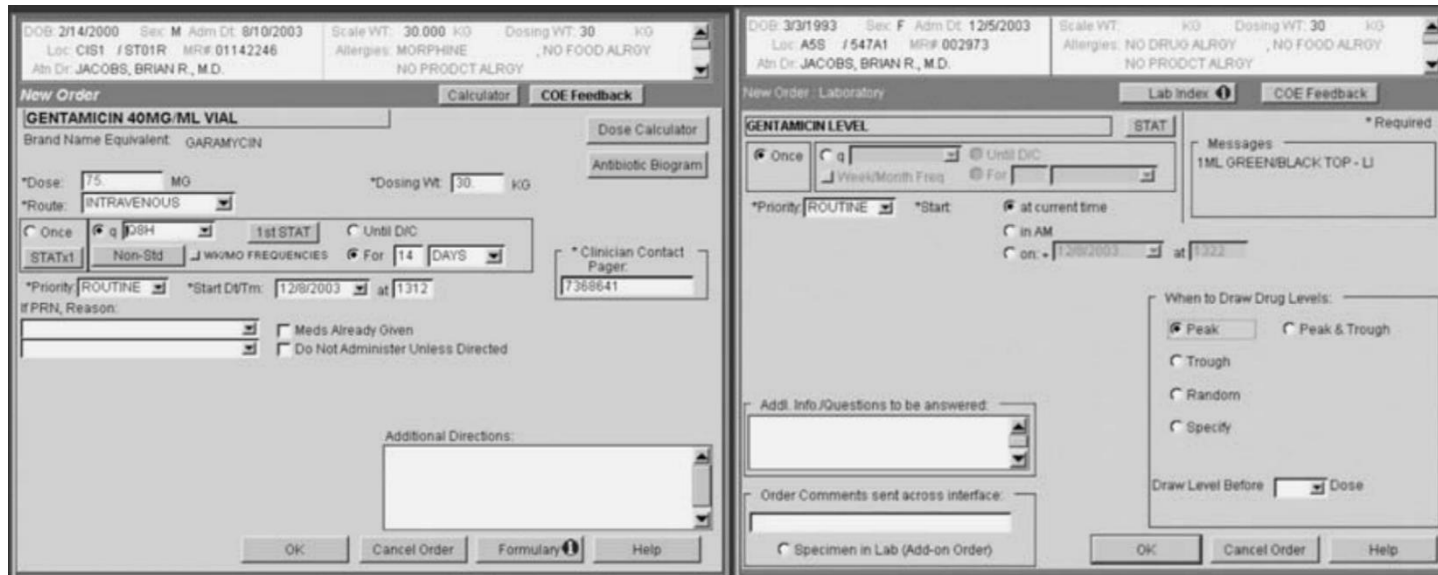


Figure 12 – Exemple de prescription d’ordres corollaires et de jeu d’ordres médicaux

Figure en haut de page - Exemple de système proposant la prescription d’ordres corollaires. L’écran de gauche affiche le module de prescription de la gentamicine. Une fois cette prescription médicamenteuse validée, un nouveau module d’affichage apparaît (écran de droite) permettant la prescription du suivi thérapeutique du traitement (mesure des taux sanguins) et précédant la signature de la prescription informatisée.(145) Figure en bas de page – Exemple de prescription de jeux d’ordres médicaux : Le jeu d’ordres médicaux sélectionné par le prescripteur concerne l’admission dans un service de médecine (partie gauche). Ce jeu d’ordre regroupe les prescriptions classiquement initiées à l’admission suivant différentes catégories (ordres infirmiers, prescription de nutriments, examens de laboratoire...). Par exemple, les ordres infirmiers sélectionnés d’emblée concernent la pesée quotidienne et des surveillances (tension artérielle, rythme cardiaque...). Les médecins pourront compléter cette liste en ajoutant des ordres médicaux non pré-sélectionnés mais proposés à l’écran (par exemple, mise en place d’un sondage urinaire).(148)

2.2.4 Technologies de l'information ciblant l'axe traitement

L'axe traitement a été parmi les premiers à bénéficier de l'apport des technologies de l'information. Cet apport s'est caractérisé par le développement de systèmes d'aide à la décision clinique (*clinical decision support system* : CDSS) dès les années 1970.(149) Ces systèmes sont destinés à améliorer les prestations de soins de santé en renforçant les décisions médicales à l'aide de connaissances cliniques ciblées, d'informations sur les patients et d'autres informations en lien avec la santé.(150) Les CDSS prennent la forme de logiciels destinés à l'utilisation des cliniciens, ils permettent la confrontation de données propres au patient (p.ex. données démographiques, traitements médicamenteux, résultats de laboratoire...) avec une base de connaissances cliniques informatisée et proposent des recommandations ou des évaluations aux cliniciens (Figure 13).(151) La plupart des systèmes basés sur des connaissances cliniques utilisent des règles cliniques conditionnées par des opérateurs « SI » et « ALORS » (**SI** : présence/absence du paramètre A, **ALORS** : activation/inactivation d'une alerte).(152)

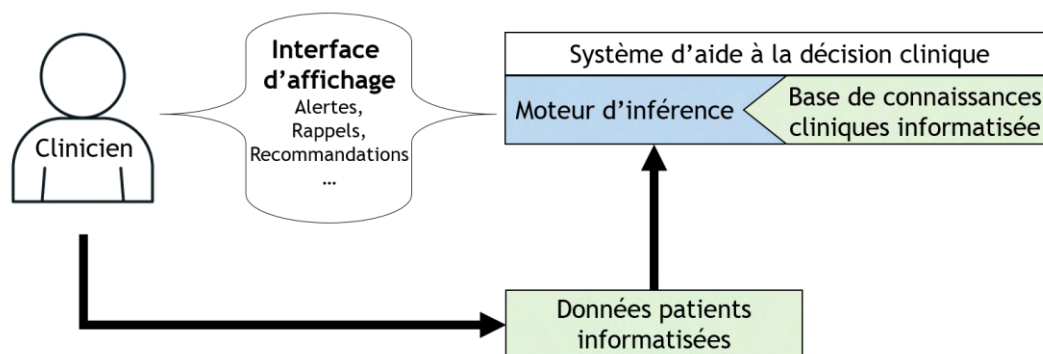


Figure 13 – Organisation schématique d'un système d'aide à la décision clinique

Organisation schématique d'un système d'aide à la décision clinique (adapté de la représentation de Sutton et al.(153)) Le fonctionnement d'un système d'aide à la décision clinique s'articule autour de 3 composants : 1 - bases de données cliniques des patients (données patients informatisées), bases de connaissances cliniques informatisées ; 2 - moteur d'inférence ou algorithmes de simulation des raisonnements déductifs (pour la construction de conclusions issues de raisonnements logiques à partir d'une base de faits et d'une base de connaissances) ; 3 - Interface d'affichage : permettant à l'utilisateur d'interpréter le signalement présenté par le système d'aide à la décision clinique.

Les CDSS peuvent fonctionner de manière autonome, par exemple à partir d'interfaces web ou sont directement intégrés aux logiciels métiers tels que les dossiers patients informatisés ou les logiciels de prescription informatisée.

Les domaines d'applications des CDSS dans l'axe traitement sont variés, nous les passerons en revue ainsi que leurs intérêts et limites tels que décrits dans la littérature. Les outils que nous décrirons ici intéresseront principalement les médecins (bien qu'utilisables par les pharmaciens cliniciens), nous reviendrons plus loin sur les CDSS destinés spécifiquement aux pharmaciens cliniciens. Nous distinguerons les systèmes d'aide à la décision « basiques » proposant des fonctionnalités moins élaborées que les systèmes dits « avancés » plus complexes.(141) Les systèmes d'aide à la décision clinique basique n'exploitent pas d'informations liées au contexte d'utilisation des traitements médicamenteux, (p.ex. la dose, le moment de l'administration, l'indication du traitement). Les systèmes avancés intègrent, à divers degrés, ces données. (141,154)

a. *Systèmes d'aide à la décision clinique basiques*

Les systèmes basiques procèdent à la vérification de 3 types de situations associées à des risques d'iatrogénie médicamenteuse : vérification des allergies médicamenteuses ; vérification des doublons de prescription ; vérification des interactions médicamenteuses.(141)

Vérification des allergies médicamenteuses

Les CDSS proposant ces fonctionnalités confrontent les traitements prescrits via les logiciels de prescriptions informatisées et les allergies documentées dans les dossiers patients informatisés (Figure 14). En cas d'allergie, la prescription d'un médicament enclenche une alerte à destination des cliniciens. Afin de permettre la correspondance de ces informations *via* la base de connaissance clinique, ces CDSS nécessitent une codification structurée des informations médicamenteuse dans les logiciels de prescription et des allergies médicamenteuses dans les modules dédiés des dossiers patients informatisés.(155) En plus de cette vérification basique, les bases de connaissance peuvent contenir des informations sur les allergies croisées (p.ex. en permettant le déclenchement d'alertes en cas de prescription d'une céphalosporine alors qu'une allergie aux pénicillines avait été documentée) et permettent des « vérifications inverses » (c'est-à-dire de la liste des médicaments prescrits lorsqu'une nouvelle allergie est documentée).

Les allergies médicamenteuses peuvent être associées à des issues fatales allant jusqu'à causer le décès des patients. Cependant l'intérêt des CDSS n'est pas clairement établi tant les résultats diffèrent selon les études, allant d'une absence de diminution significative dans la prévalence des allergies médicamenteuse en cas d'utilisation d'un CDSS à une réduction d'un facteur 8 (156–158).

En outre, des limitations ont été mises en évidence tenant compte du défaut de documentation des allergies dans les dossiers informatisés (information partielle ou absente) en lien principalement avec des questions organisationnelles, comme par exemple ; l'absence de mise à jour du statut allergique lorsqu'un tel diagnostic est exclu induisant la persistance d'alertes non pertinentes.(159,160) Ces systèmes sont aussi limités par la nature même et la qualité des informations exploitées. Aucune nomenclature standardisée ne permet à ce jour de caractériser spécifiquement les réactions allergiques à documenter.(161) Les CDSS s'appuient en effet sur différents formats (texte libre, classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), classification internationale des maladies, *Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine - Clinical Terms* (SNOMED-CT)) rendant leur efficacité dépendante des standards informatiques utilisés dans les établissements hospitaliers (162). Les bases de connaissances cliniques sont également remises en question, de même que la pertinence clinique de certaines alertes affichées (particulièrement lorsqu'il s'agit d'allergies croisées).(163) Au final, ces limitations tendent à une faible adoption de ces systèmes par les cliniciens qui acquittent ces alertes, dans une majorité de cas sans prise en considération (80% à 90% des cas).(164,165)

Figure 14 – Exemple d’alerte produite à l’issue d’une vérification d’allergie médicamenteuse

Exemple d’alerte enclenchée par la présence d’une allergie médicamenteuse à l’oxycodone en cas de prescription de ce traitement.(164) En complément de l’alerte, le système fournit un renseignement sur une allergie croisée à l’oxycodone (section *Drug-Allergy Interaction alerts*). En cas de validation de la prescription, le médecin pourra documenter la raison de l’acquiescement de l’alerte (section *Reason for override*). Les motifs ayant conduit à l’acquiescement antérieur de cette alerte est affiché (section *Previous override*)

Vérification des doublons de prescriptions

Les doublons de prescriptions se caractérisent par la prescription simultanée de la même substance active, à de multiples reprises, à des doses identiques ou différentes. Par extension, les doublons de prescriptions concernent aussi les prescriptions de substances actives différentes ayant les mêmes caractéristiques pharmacologiques (p.ex. prescriptions de plusieurs médicaments sédatifs ; plusieurs analgésiques opiacés).(141,166) Il est à noter que suivant les CDSS, cette dernière catégorie peut faire l’objet d’alertes en lien avec la vérification des interactions médicamenteuses (interactions pharmacodynamiques). Par commodité, nous considérerons ces alertes comme des doublons. Ces situations peuvent survenir en milieu hospitalier ou ambulatoire, lorsque plusieurs médecins sont en charge du même patient ou lorsque le même traitement est prescrit suivant des modalités d’administration différente (p.ex. lors du changement de voie IV pour la voie orale avec l’oubli de l’arrêt du médicament injectable). La littérature décrit un taux d’incidence de ces situations fluctuant autour de 5%.(166,167) L’utilisation des CDSS pour la mise en évidence des pharmacothérapies dupliquées consiste à produire une alerte interruptive (généralement sous la forme d’un *pop-up*) lors de la prescription du traitement à double ou durant la dispensation (Figure 15).

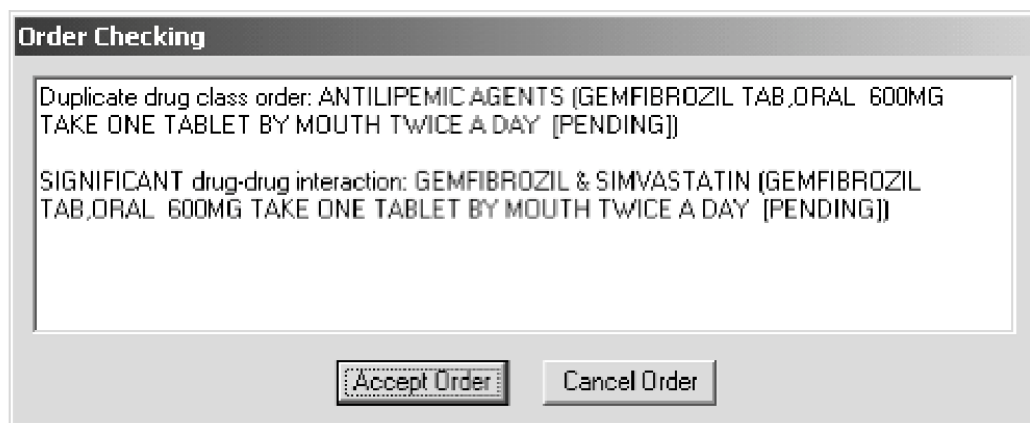


Figure 15 – Exemple d’alerte issue de la vérification de doublons de prescription

Exemple d’alerte de doublons de prescription enclenchée par la co-prescription de gemfibrozil et simvastatine, deux médicaments appartenant à la même classe thérapeutique (hypolipémifiants).(168)

La prise en compte des alertes associées aux doublons varie considérablement selon les études (taux d’acceptation des alertes variant de 1.5% à 77%)(168,169). Une étude a évalué la pertinence clinique de ces alertes au moment de la dispensation pharmaceutique avec 17% des situations jugées comme associées à risque potentiel d’EIM (tandis que parmi les alertes subsistantes, 51% concernaient des doublons de prescriptions dépourvus de risques clinique et 32% concernaient des doublons de prescription intentionnels).(170)

Une explication à la faible adhésion à ces alertes réside dans le nombre élevé de signaux faussement positifs. C’est notamment le cas quand la prescription de 2 médicaments identiques ou appartenant à la même classe thérapeutique est justifiée (p.ex. thérapies immunosuppressives utilisant différents médicaments de la même classe thérapeutique ; pour un même médicament, prescription d’une dose de bolus et d’une dose d’entretien). Un nombre important d’alertes non pertinentes peut être responsable d’un acquittement excessif alors même que certaines situations à risques sont avérées.

Vérification des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une cause d’EIM évitable. Elles sont fréquemment rencontrées (concernent entre 17% à 80% des patients), à la fois dans le secteur hospitalier et dans le secteur ambulatoire, en constituant un facteur de risque de mortalité ou de réadmission hospitalière.(171–173) Leur prévention constitue donc un enjeu important et des CDSS ont été depuis longtemps utilisés à cette fin.(173) Les CDSS permettant l’identification d’interactions médicamenteuses s’appuient sur des bases de connaissances cliniques commerciales ou issues de données monographiques (répertoriant des listes de médicaments compétiteurs, inhibiteurs ou inducteurs).(155) La mise en évidence d’une interaction médicamenteuse peut se manifester de différentes manières :

- **alertes interruptives** : bloquant le flux de travail du clinicien (généralement via l’apparition d’un *pop-up* précisant la liste des interactions médicamenteuses et offrant différentes options de modification de la prescription ou d’acquiescement de l’alerte, (Figure 16)

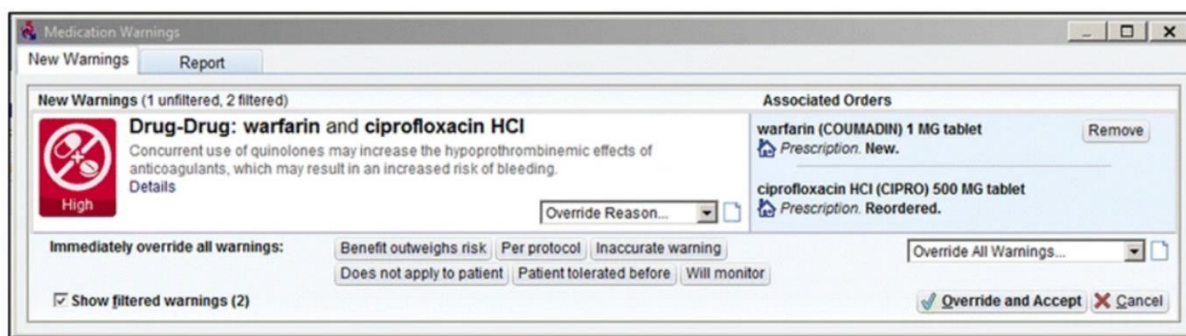


Figure 16 – Exemple d’alerte interruptive produite à l’issue de la vérification d’interactions médicamenteuses

Exemple d’alerte interruptive lors de la vérification des interactions médicamenteuses. Ici, la prescription de warfarine, un traitement anticoagulant (antivitamine K), chez un patient recevant de la ciprofloxacine, un antibiotique (fluoroquinolone) enclenche une alerte interruptive. Le détail de cette interaction médicamenteuse est fourni sous le message d’alerte (partie gauche), les traitements à l’origine de cette alerte sont décrits dans la partie droite. Au choix, l’utilisateur peut soit acquitter l’alerte et valider la prescription tout en indiquant un motif (partie basse proposant une sélection de motifs), soit annuler sa nouvelle prescription pour ajuster la pharmacothérapie.(174)

- **alertes non-interruptives** : qui n’interrompent pas le flux de travail du clinicien et qui ne nécessitent pas une action de l’utilisateur (acquiescement ou modification de la prescription) au moment de leur génération (Figure 17).(175)

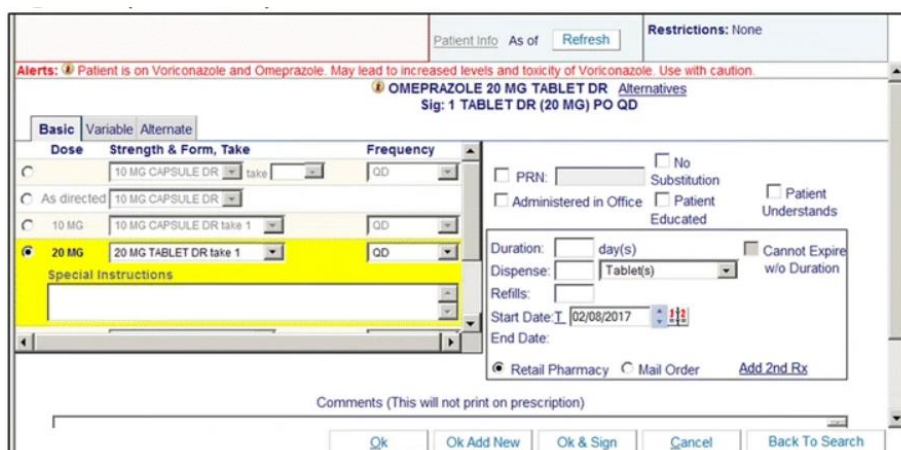


Figure 17 – Exemple d’alerte non-interruptive produite à l’issue de la vérification d’interactions médicamenteuses

Exemple d’alerte non-interruptive lors de la vérification des interactions médicamenteuses. Ici, la prescription d’oméprazole, un traitement antiacide (inhibiteur de la pompe à protons), chez un patient recevant du voriconazole, un antifongique (triazole) enclenche une alerte non-interruptive. Le détail de cette interaction médicamenteuse est fourni dans la partie supérieure de l’écran de prescription (caractères rouges) sans bloquer le processus de prescription.(174)

Qu’il s’agisse d’alertes interruptives ou non, le taux d’adhésion des cliniciens est dépendant du niveau de pertinence des alertes. Ainsi les alertes produites par la présence d’interactions médicamenteuses sont régulièrement ignorées (jusqu’à 90% des prescriptions sont maintenues malgré ces signalements) alors même que des situations à risque d’iatrogénie sont présentes. (176) Une étude a comparé l’efficacité de la détection des interactions médicamenteuses jugées pertinentes par des experts en pharmacologie en comparaison à un CDSS. Environ 10% des interactions identifiées par les CDSS l’étaient également par les experts, les interactions non identifiées par le panel étant considérées comme non pertinentes. (177) De surcroît, alors même que certains CDSS pondèrent la pertinence des interactions médicamenteuse, la concordance avec l’avis d’experts en pharmacologie reste faible.(178) Ce décalage entre les CDSS et l’opinion d’experts s’explique par l’absence de contextualisation des alertes par les CDSS (p.ex. les modifications de doses préalables permettant de réduire l’impact d’une interaction médicamenteuse ne sont pas pris en compte ; les voies d’administration des traitements ne sont pas

prises en compte par le CDSS quand s'agit de traitements topiques avec une absorption systémique négligeable et associés à un risque moindre d'interactions).(141,178)

Les systèmes d'aides à la décision clinique basiques permettent de couvrir différentes problématiques en lien avec l'iatrogénie médicamenteuse. Leur évaluation dans la pratique clinique a fait l'objet de nombreuses études mais les résultats restent mitigés. Bien que certaines alertes soient corrélées à des situations à risque, de nombreuses autres manquent de spécificité (nombre important de faux positifs ou alertes peu pertinentes) tout en perturbant le flux de travail de manière excessive. Ce phénomène de sur-alerte induit un phénomène de fatigue aux alertes qui a pour conséquence une faible adhésion de la part des cliniciens.(141) La fatigue aux alertes se caractérise comme un mauvais rapport signal/bruit causé par les CDSS émettant des alertes interruptives. Il s'agit d'une « fatigue mentale ressentie par les professionnels de santé qui sont confrontés à de nombreuses alertes et rappels provenant de l'utilisation de CDSS ».(179) La fatigue aux alertes amène les médecins à ignorer 49% à 96% des alertes.(180)

b. Systèmes d'aide à la décision clinique avancés

Les systèmes d'aide à la décision clinique avancés constituent une réponse aux limites des systèmes dits basiques. Ils ont vocation à intégrer des notions de contextualisation cliniques pour la production d'alertes dotées d'une précision améliorée. Un consensus d'expert a permis notamment de lister les éléments contextuels nécessaires aux CDSS ciblant l'axe traitement. Parmi les éléments les plus importants figurent : la gravité clinique de l'effet prévenu, le statut clinique du patient, la complexité du cas, ainsi que les différents facteurs de risques présents chez le patient.(181,182) Tous ces facteurs contextuels sont obtenus à partir de données structurées tels que le diagnostic, les antécédents médicaux, les résultats de laboratoire et l'unité d'hospitalisation. Le fonctionnement des systèmes d'aides à la décision clinique avancés repose sur l'exploitation de ces données via des moteurs d'inférence complexes, basés sur des algorithmes décisionnels associés à de multiples conditions ou encore sur des modèles mathématiques prédictifs exploitant l'intelligence artificielle et ses sous-domaines (*deep-learning, reinforcement learning, machine-learning*).(183,184) Pour illustrer ces outils, nous décrivons le fonctionnement de systèmes d'aides avancés pour la détermination des posologies, les systèmes de vérification des interactions médicament-pathologies, et évoquons quelques exemples d'utilisation de l'intelligence artificielle.

Systèmes d'aides avancés pour la détermination des posologies

L'informatisation des prescriptions constitue un gain dans la sécurisation des prescriptions, notamment dans la prévention des erreurs impliquant des dosages erronés. Les systèmes d'aide à la décision avancés s'intéressant aux posologies tiennent notamment compte des caractéristiques du patient tel que l'âge, la taille, le poids, le statut physiologique (fonction rénale, fonction hépatique, état d'hydratation...). Ils peuvent alerter sur les valeurs seuils de doses maximales unitaires, journalières ou cumulées.(141)

Des CDSS ont ainsi été développés pour proposer des ajustements posologiques selon la fonction rénale, en tenant compte des valeurs estimées de la fonction rénale et de la dose prescrite par le médecin, ou encore en tenant compte du résultat du dosage sanguin de la substance médicamenteuse prescrite (Figure 18).(185) Ces CDSS avancés ont montré un impact sur l'amélioration de la qualité des prescriptions médicamenteuses.(186) En effet, une étude a montré que l'utilisation de ces systèmes permettait d'améliorer les ajustements posologiques selon la fonction

rénale (augmentation de 13% de la proportion de doses ajustées, et de 24% de la fréquence de prises ajustée).(187)
L'évidence de ces systèmes dans la diminution de la durée d'hospitalisation n'est pas clairement établie bien qu'ils semblent contribuer à diminuer le risque de survenue d'insuffisance rénale aigüe.(186)

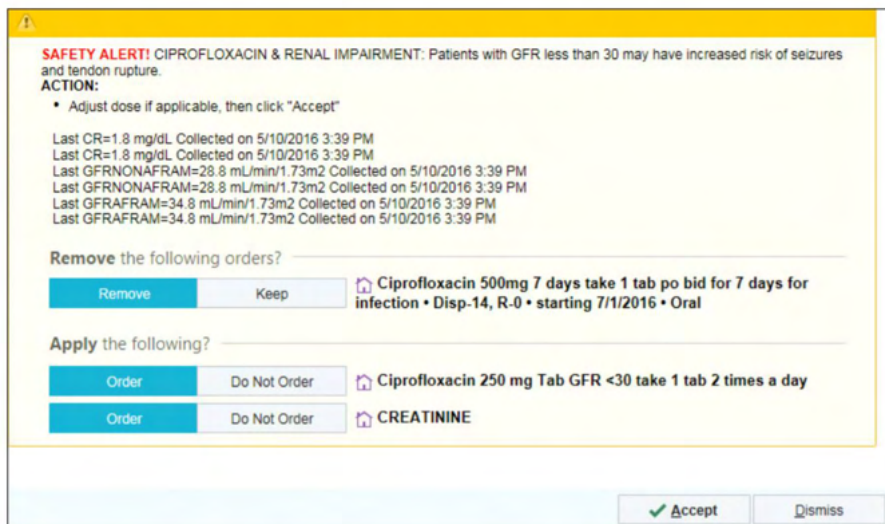


Figure 18 – Exemple de système d'aide à la décision avancé chez un patient insuffisant rénal

Exemple d'alerte interruptive enclenchée par la prescription de ciprofloxacine 500mg, deux fois par jour per-os chez un patient dont la fonction rénale est estimée à 28.8mL/min. Le système identifie que compte tenu de la fonction rénale récemment obtenue, cette posologie est trop importante. La partie haute de l'alerte affiche les éléments contextuels (dernières valeurs de créatininémie et de clairance de la créatinine estimée, traitement et posologie prescrite). Le prescripteur se voit proposer une interruption de l'ordre médical actuel avec une suggestion de posologie alternative (ajustée à la fonction rénale) et de dosage de la créatinine.(188)

Cependant, le niveau d'implémentation de ces outils semble constituer un frein propice à la fatigue aux alertes. Shah et al. ont montré qu'en cas d'insuffisance rénale avérée, les alertes recommandant un ajustement posologique ou une éviction de traitements à risque étaient respectivement appropriées dans 12.5% et 29.6% des cas, alors même qu'elles n'étaient jamais prises en compte.(189) Parmi les alertes appropriées, certaines étaient associées à des situations évitables qui ont conduit à la survenue d'EIM. Les auteurs ont notamment souligné le manque d'ergonomie et d'intégration de données contextualisées pour l'ajustement de ces alertes (p.ex. absence de doses ou traitements alternatifs appropriés proposés ; pas de prise en compte de paramètres cliniques spécifiques comme la présence d'une dialyse).

Systèmes de vérification des interactions médicament-pathologie

Le principe de ces CDSS consiste à produire des alertes au moment de la prescription ou de la dispensation de traitements médicamenteux présentant un risque d'EIM, compte tenu de la/des pathologie(s) ou comorbidité(s) présente(s) chez les patients. Plus généralement, les interactions médicament-pathologie se définissent comme les situations où une pharmacothérapie destinée à traiter une maladie peut entraîner l'aggravation d'une autre comorbidité (p.ex. utilisation d'un traitement bêta-bloquant au potentiel bronchoconstricteur dans un contexte de maladie pulmonaire obstructive (190)). Par extension, les interactions médicament-pathologie concernent également des états physiologiques, où certaines situations (p.ex. grossesse, allaitement) sont susceptibles d'être influencées par certains traitements médicamenteux.(191) Comme pour les autres CDSS, le fonctionnement des systèmes ciblant les interactions médicament-pathologie est sous-tendu par deux notions indispensables (141) :

- premièrement, la constitution d'une base de connaissances cliniques précisant les interactions entre les médicaments et les pathologies ;
- deuxièmement, un niveau de structuration des informations relatives aux pathologies du patient, compatible avec l'implémentation de règles cliniques dans un CDSS.

A ce jour, peu d'études ont été publiées concernant l'utilisation de ces outils pourvus pourtant d'un potentiel sécuritaire majeur. Les notions citées ci-dessus constituent en effet des limitations tant cliniques (pour la définition consensuelle de bases de connaissances) que techniques (pour l'encodage des règles cliniques).

De récentes recherches laissent entrevoir une évolution allant dans le sens du développement de tels CDSS. Ainsi et concernant l'aspect clinique, le *National Institute of Health and Care Excellence* britannique a récemment publié une liste d'interactions médicament-pathologie concernant des traitements médicamenteux avec 11 pathologies. Les auteurs concluent cette étude en soulignant la nécessité de caractériser de manière systématique les interactions médicament-pathologie au sein des lignes directrices pour faciliter la prise de décision.(192)

D'autres initiatives s'intéressent plus particulièrement à l'aspect technique de la codification des pathologies. Tout d'abord, concernant les dossiers médicaux informatisés, une approche consiste à exploiter les codes diagnostics utilisés à des fins de facturation lors de précédentes hospitalisations. Mais la caractérisation des pathologies par ce moyen reste non exhaustive, peu précise, voire non exploitable (notamment si le patient ne présente pas d'antécédents d'hospitalisation).(141) D'autres approches permettent aux cliniciens de tenir à jour une liste de problèmes codés, toutefois ce codage varie de manière importante d'un clinicien à l'autre.(193) Ensuite, concernant les CDSS, la caractérisation des pathologies fait encore l'objet d'investigations. Dans leur article, Huibers et al. proposent une liste d'algorithmes ayant pour objectif de caractériser les critères STOPP/START (critères ayant fait l'objet d'une validation pluridisciplinaire et permettant l'identification de situations à risque d'EIM chez les patients de plus de 65 ans).(194) Les critères cliniques STOPP/START s'appuient sur différents paramètres, dont des pathologies que les auteurs ont encodés selon la classification internationale des maladies de l'OMS.(195) Enfin et plus récemment, des recherches conduites aux Pays-Bas se sont intéressées à constituer une base de connaissances nationale validée, ciblant les interactions médicament-pathologie et la production de recommandations de prise en charge.(196) A notre connaissance, il s'agit d'une des initiatives européennes les plus avancées, intéressant 57 situations pour lesquelles ont été décrites de 6 à 1171 interactions avec des traitements médicamenteux. Dans ce système, les pathologies de chaque patient sont encodées et implémentées dans les dossiers médicaux partagés de manière proactive par les professionnels de santé. C'est sur la base de cette liste de pathologies structurées qu'ont ensuite été créées les règles cliniques implémentées dans un CDSS largement utilisé (communément utilisés par les médecins et pharmaciens du secteur ambulatoire et hospitaliers). De prochaines études permettront de mesurer l'impact de cette évolution récemment déployée.(191)

Intelligence artificielle et aides à la décision clinique

Les modèles de CDSS jusqu'à présent décrits sont fondés sur des connaissances et s'appuient sur des règles cliniques conditionnelles. Par opposition à ces systèmes, les modèles non-fondés sur des connaissances s'appuient sur l'intelligence artificielle et ses sous-domaines. Ces systèmes ne sont pas programmés pour suivre les connaissances médicales d'un groupe expert mais utilisent des techniques statistiques pour analyser les données

afin d'en extraire des informations et prendre des décisions. Les expérimentations dans le champ de la médecine ayant recours à l'intelligence artificielle fleurissent, mais présentent de nombreux défis. La logique utilisée par ces algorithmes pour la production des recommandations est difficilement interprétable (qualifiés de « boîte noire »). De plus, ces algorithmes dépendent fortement de la disponibilité et de la qualité des données en entrée. Les CDSS utilisant ces méthodes ne sont donc pas encore généralisés mais constituent un champ de recherche majeur (Figure 19).(153)

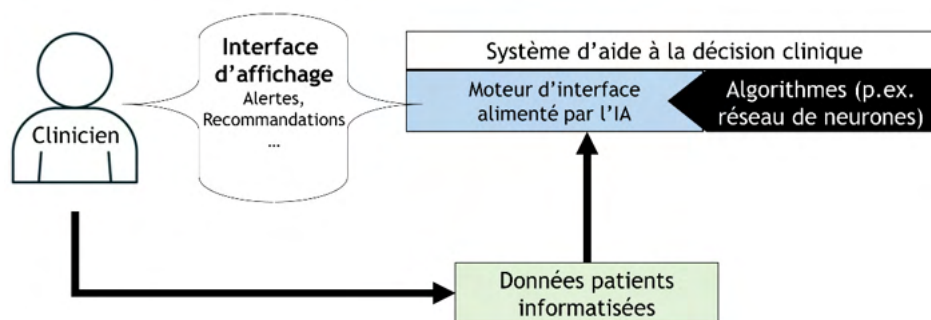


Figure 19 – Organisation schématique d'un système d'aide à la décision clinique

Organisation schématique d'un système d'aide à la décision clinique utilisant l'intelligence artificielle (adapté de la représentation de Sutton et al.(153)) Comme pour les systèmes fondés sur les connaissances, le fonctionnement s'articule autour de 3 composants : 1 - bases de données cliniques des patients (données patients informatisées), les algorithmes utilisés pour modéliser la décision (non basé sur des connaissances – souvent qualifiés de « boîte noire ») ; 2 – le moteur d'inférence alimenté par l'IA applique des règles déterminées par des algorithmes aux données cliniques du patient pour générer une action ; 3 – Interface d'affichage : permettant à l'utilisateur d'interpréter le signalément présenté par le système d'aide à la décision clinique.

L'utilisation des CDSS non-fondés sur des connaissances pourrait contribuer à l'optimisation de la pharmacothérapie. Par exemple, des résultats prometteurs ont été obtenus par Nemati et al. pour l'ajustement posologique de l'héparinothérapie aux soins intensifs. Un modèle algorithmique dit « d'apprentissage par renforcement » a été développé, basé sur un assortiment de données de prescriptions (concernant l'histoire de milliers de prescriptions d'héparine non fractionnée), biologiques (dont le temps de céphaline activé) et démographiques pour environ 4000 patients. Cette méthode a permis l'élaboration de règles à partir d'observations. L'algorithme a ensuite été testé rétrospectivement en montrant une grande efficacité dans la prédiction des doses nécessaires au maintien de l'efficacité thérapeutique du traitement anticoagulant.(197) Une approche semblable, adaptée à des médicaments sédatifs et antalgiques aux soins intensifs (propofol et fentanyl) visait à développer un modèle permettant un ajustement personnalisé des doses. La réalisation de tests montre que l'approche basée sur l'apprentissage par renforcement fournit une amélioration dans la gestion de la sédation (de l'ordre de 8%) et de la tension artérielle moyenne (de l'ordre de 26%) en comparaison aux procédures habituellement utilisées.(198)

L'intelligence artificielle mise au profit des CDSS n'en est qu'à ses débuts, mais reste une approche prometteuse dont l'efficacité doit encore être confirmée. Dans le futur, la validation de tels modèles *via* des essais cliniques permettrait d'apporter des réponses aux principales limitations des CDSS. En effet, l'intelligence artificielle pourrait être une solution au manque de spécificité et de pertinence limitant actuellement l'efficacité des CDSS.

Ainsi, les multiples facettes des technologies de l'information permettent de couvrir un large champ d'évènements et situations associés à l'iatrogénie médicamenteuse. La littérature montre à divers degrés des apports bénéfiques de ces différentes technologies suivant les axes patient, processus et traitement. Aussi, elles contribuent à améliorer la qualité de prise en charge et l'efficacité des cliniciens lorsqu'elles intègrent efficacement des flux de travail ou certaines tâches (réconciliation médicamenteuse, prescription).

Néanmoins, il est important de souligner que ces technologies ne pourront solutionner toutes les problématiques liées à la pharmacothérapie. Tout d'abord, le déploiement des diverses solutions présentées dépend des ressources tant financières, humaines que techniques à disposition. Dans une enquête européenne de 2017 menée par l'EAHP, 45% des pharmaciens hospitaliers ayant répondu déclaraient qu'un CDSS était disponible dans leur établissement pour la prévention des EIM. Les principales raisons expliquant la non-généralisation de ces systèmes étaient un manque de ressources et la considération de cet enjeu comme étant non prioritaire.(199) L'autre aspect limitant, non des moindres, repose sur les performances des solutions disponibles. Nous avons pu voir que la pertinence des aides à la décision constitue un des axes importants à l'adhésion de ces technologies, en évoquant le phénomène de fatigue aux alertes qui en résulte, consécutif au manque de spécificité des situations détectées. C'est pour pallier ces limites que de plus en plus d'outils intègrent notamment des éléments de contextualisation, clinique, mais avec des résultats encore variables.

Nous verrons dans la dernière partie de cette introduction comment les technologies de l'information, tout particulièrement les CDSS, peuvent être mis au service de la pharmacie clinique. L'enjeu ici est double : il vise d'une part à tirer profit de la synergie pharmacie clinique – CDSS pour la prévention des EIM et d'autre part à répondre aux limitations de chacune des approches, à savoir le manque de ressources pharmaceutiques et le manque de pertinence de certains outils informatiques.

2.3 Systèmes d'aide à la décision clinique pour la pharmacie clinique

2.3.1 Entrepôts de données cliniques

Les dossiers patients informatisés (DPI) sont des systèmes destinés à la saisie, au traitement, au stockage et à l'extraction de données numériques relatives à la santé. Depuis le début du 21^{ème} siècle, et dans différents pays, l'utilisation des DPI tend à se répandre aussi bien dans le milieu hospitalier qu'ambulatoire. La possibilité d'intégration des données des DPI dans des entrepôts de données cliniques (EDC) en constitue une source d'information d'intérêt majeur.(200,201) Les EDC collectent des données hétérogènes de santé (provenant de multiples sources) et les présentent aux utilisateurs d'une manière intelligible, via des interfaces particulières et à différentes fins. Parmi les données consignées dans les EDC figurent, de manière non exhaustive : les résultats de laboratoire, des données démographiques, les prescriptions, les rapports et images de radiologie, les notes d'admission et notes de suite, les codes diagnostics.(202) L'utilisation d'outils analytiques permet aux chercheurs, ou aux analystes, d'effectuer des analyses sur un très grand nombre de données.(202) Un des usages des EDC consiste en la réutilisation rétrospective de données cliniques, au-delà de la production de soins cliniques directs, destinée à la recherche et aux études d'amélioration de la qualité.(203) Certains entrepôts de données prennent

aussi en charge des CDSS (en permettant, par exemple, l'estimation de facteurs de risque ou le calcul de scores prédictifs) à partir des données qui y sont hébergées et traitées à l'aide de requêtes informatiques (Figure 20).(200)

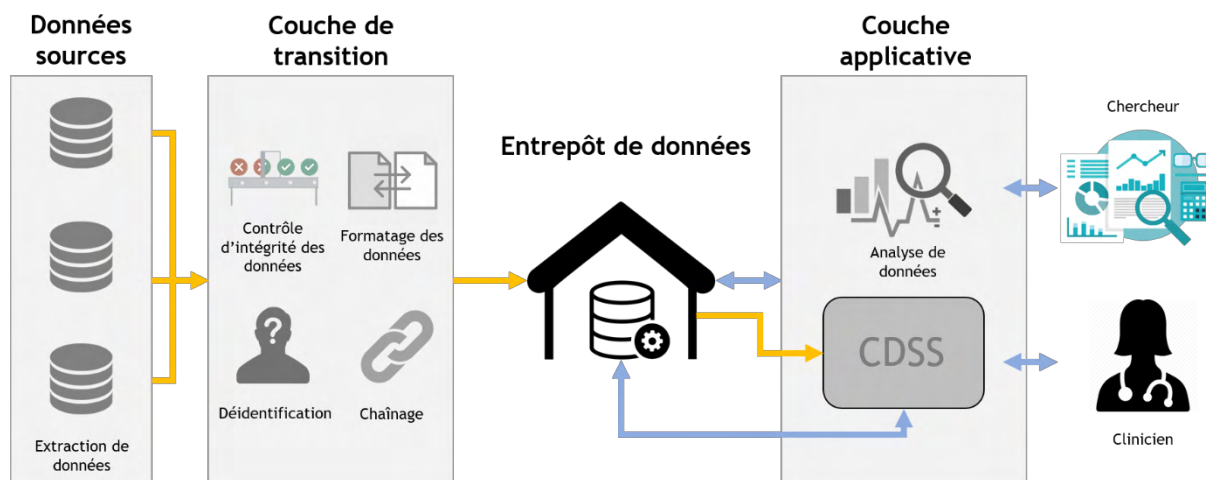


Figure 20 – Représentation schématique d'un entrepôt de données

Représentation schématique de l'architecture d'un entrepôt de données (représentation adaptée de Gagalova et al. (200).) Les flèches jaunes indiquent les entrées de données *via* des intégrations ou mises à jour de données ; les flèches bleues indiquent les sorties de données résultant de requêtes. Les données sont d'abord extraites manuellement ou automatiquement de différentes bases de données spécialisées (laboratoires, prescriptions...). Différentes opérations sont effectuées dans la couche de transition avant l'intégration dans l'entrepôt de données : le contrôle d'intégrité permet de capter les données manquantes ou erronées et de les corriger ; le formatage de données permet de convertir les informations dans un format standardisé ; la dé-identification retire les éléments permettant d'identifier les patients (nom, données démographiques...) de chaque jeu de données en attribuant un identifiant unique permettant le chaînage des données entre elles. Cette étape est permise par des algorithmes mais reste partiellement accomplie (certaines données, comme les notes de suite, sont en effet difficilement dé-identifiables (204)). De plus, bien que la dé-identification soit particulièrement importante dans un contexte de « recherche scientifique » (où les données doivent rester anonymes), l'utilisation « clinique » des données de santé nécessite de pouvoir identifier les patients auxquelles elles se réfèrent ; le chaînage de données permet de regrouper les différentes données d'un même patient issues de multiples sources. La couche applicative constitue l'interface entre les chercheurs et les cliniciens à l'origine de requêtes produisant les résultats après interrogation de l'entrepôt de données

De fait, les perspectives offertes par l'exploitation des EDC dans la pratique clinique sont particulièrement intéressantes. La mise à disposition de ces ressources permettrait de développer des outils ciblant tout particulièrement des situations associées à l'iatrogénie dont les EIM. Par exemple, une première expérimentation datant déjà d'une trentaine d'années avait exploité un EDC pour le suivi de l'antibiorésistance liée à l'utilisation de la vancomycine. Cette expérimentation s'appuyait sur la mise en relation, pour différents patients, des prescriptions de cet antibiotique et des résultats de microbiologie en temps réel. Cette approche permettait notamment la suggestion d'une alternative thérapeutique lorsque l'antibiogramme montrait une résistance à l'antibiothérapie.(205) Pris sous l'angle de la pharmacie clinique, l'exploitation des EDC pourrait constituer une aide précieuse dans le processus de la revue de la médication. L'utilisation de requêtes visant tout particulièrement des situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse ciblées (sur la base de connaissances cliniques spécifiques) permettrait d'identifier les patients pour lesquels une optimisation de la pharmacothérapie serait appropriée et en temps réel. C'est dans cette logique que des CDSS destinés aux pharmaciens cliniciens ont été développés et expérimentés par différentes équipes. Voici une présentation de différentes initiatives abondant dans ce sens.

2.3.2 Exemple de systèmes d'aide à la décision clinique destinés aux pharmaciens cliniciens

a. Principales caractéristiques

Différents auteurs se sont intéressés à l'utilisation de ces outils adaptés aux activités de pharmacie clinique. Les outils décrits ici sont tous interfacés avec les DPI (par opposition aux outils « *standalone* » fonctionnant de manière autonome et qui ne seront pas détaillés). De tels outils ont été développés à l'initiative d'équipes pharmaceutiques en collaboration avec des spécialistes en technologies de l'information, parfois d'équipes médicales.(206–210)

D'autres outils proviennent de solutions commerciales spécialisées.(211–214) Les principales fonctionnalités de ces outils sont : la production d'alertes visant à caractériser la présence d'une situation associée à un risque d'EIM (206,208,209,211–214) et l'attribution d'un score de risque de survenue d'EIM pour chaque patient.(207,210) Ces deux approches partagent un objectif d'amélioration de l'efficacité des pharmaciens cliniciens, avec une facilitation dans la détection de situations requérant une intervention pharmaceutique et la priorisation des patients requérant une revue de la médication. Ces CDSS avancés tirent profit des multiples sources d'information disponibles dans les DPI, pour accroître la spécificité des alertes enclenchées, en impliquant différentes interactions : médicament – médicament ; médicament – valeur de laboratoire ; médicament – données démographiques et administratives. Certains outils ciblent également les modalités d'utilisation des traitements médicamenteux en s'intéressant aux conditions de prescriptions (p.ex. via l'identification d'une voie d'administration inappropriée.)

L'intégration de ces CDSS dans le flux de travail des pharmaciens cliniciens diffère également selon les équipes : dans leur étude, Calloway et al. décrivent un système capable de transmettre des alertes par courriel aux pharmaciens cliniciens, permettant ainsi la réalisation d'interventions durant les visites médicales (214) ; Ibáñez-García et al. décrivent un système complétant la revue de la médication traditionnelle centralisée à la pharmacie (interventions effectuées via un système de messagerie électronique) (209) ; Quintens et al. se basent sur une ressource pharmaceutique (0.5 ETP) dédiée au traitement des alertes, à la prise de contact avec les prescripteurs (par téléphone pour les situations à risque d'EIM critique, par messagerie électronique pour les situations moins critiques).(206) Une description plus détaillée de quelques CDSS destinés aux pharmaciens cliniciens est fournie dans la section suivante.

b. Description de quelques CDSS destinés aux pharmaciens cliniciens

Auteurs	Nom/type de CDSS	Lieu/Configuration	Modalités d'utilisation	Fonctionnalités du CDSS	Outcomes	Principaux résultats
Roten et al. 2010 (208)	Non précisé, CDSS développé localement	Institut central des hôpitaux du Valais(CH)	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Etude expérimentale comparant performance du CDSS utilisé par un pharmacien par rapport aux soins courants (revue médication effectuée par 4 pharmaciens cliniciens)	6 situations à risques ciblées et sélectionnées par l'équipe de pharmacie clinique : Interactions médicament-laboratoire ; valeur de laboratoire dépassant un seuil ; interaction médicament-médicament ; modalités d'utilisation associée à un risque ; interaction médicament-donnée démographique	Sensibilité/ spécificité des alertes	Durant 4 mois - 324 patients identifiés par les alertes avec une sensibilité de 85.1% et spécificité de 60.4%
Calloway et al. 2013 (214)	TheraDoc clinique surveillance system, CDSS commercial	Good Shepherd Medical Center (USA), 425 lits	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Alertes traitées durant la revue de la médication suivant une stratification selon le niveau de criticité (alertes "critiques" pour lesquelles une intervention rapide et prioritaire est nécessaire rapidement ; alertes moins critiques mais importantes nécessitant une intervention dans la journée ; alertes non critiques pouvant être vérifiées moins fréquemment). - Les alertes sont envoyées par email aux pharmaciens, et interventions effectuées durant les visites ou saisies à l'aide de tablettes durant les visites - Etude impliquant 11 pharmaciens cliniciens	Situations à risques ciblées et validées par l'équipe pharmaceutique (nombre non spécifié), alertes directement proposées par l'éditeur de CDSS : Interaction médicament- laboratoire ; modalité d'utilisation associée à un risque	- Comparaison du nombre d'interventions acceptées avant et après implémentation du CDSS - Economies réalisées par les interventions acceptées induites par le CDSS	Pendant 1 an - Augmentation de 105% de la proportion d'interventions pharmaceutique mensuelles après implémentation du CDSS - Augmentation de 96% du montant mensuel économisé par l'institution via les interventions pharmaceutiques après implémentation du CDSS
Carver et al. 2018 (213)	Non précisé, CDSS commercial	Etude multicentrique, 149 hôpitaux (USA)	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Traitement des alertes par les pharmaciens cliniciens de chaque établissement	Alertes directement proposées par l'éditeur de CDSS : Modalités d'utilisation associées à un risque	- Nombre de switch IV - per os induits par le CDSS - Coût économisé par ce switch	Pendant 6 mois - 121 685 alertes pour 71 342 patients. - Parmi les 13 médicaments concernés par 94% des alertes, le switch IV/Per-os a permis une économie de 9% (en comparaison à une utilisation exclusivement parentérale)
Ibáñez-García et al. 2019 (209)	HIGEA, CDSS développé localement	Centre hospitalo-universitaire, 1300 lits (ES)	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Interventions via la saisie de messages électroniques saisis manuellement dans le dossier du patient - Traitement des alertes par 12 pharmaciens cliniciens (activité intégrant l'activité routinière)	211 situations à risques ciblées et validées par une équipe pluridisciplinaire (pharmaciens cliniciens, médecins, informaticiens) : Interaction médicament-médicament ; interaction médicament-laboratoire ; interaction médicament-donnée démographique	Valeur prédictive positive des alertes (taux d'alertes induisant une modification de la prescription)	Pendant 6 mois 1086 alertes - 51% des alertes associées à une intervention du pharmacien clinicien - Taux d'acceptation de 66% - Valeur prédictive positive de 34%
Quintens et al. 2019 (206)	Check of Medication appropriateness, CDSS développé localement	Centre hospitalo-universitaire de Louvain (BE), 1995 lits,	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Interventions via : appels téléphoniques au médecin (situations critiques), messages électroniques saisis manuellement dans le dossier du patient (situations non critiques), messages électroniques (saisis automatiquement dans le dossier du patient pour les switch IV/per-os de médicaments bioéquivalents) - Traitement des alertes par 21 pharmaciens cliniciens (activité consacrée représentant un poste de 0.5 équivalent temps plein)	78 situations à risques ciblées et validées par une équipe pluridisciplinaire (pharmaciens cliniciens, équipe médicale) : interaction médicament-laboratoire ; interactions médicament-médicament ; modalités d'utilisation associées à un risque	Validation de la pertinence clinique des alertes (nombre d'alertes générées, % d'alertes associées à une intervention, d'intervention acceptées)	Pendant 18 mois 39 481 alertes - 8.6% d'alertes pertinentes avec intervention du pharmacien (via une note dans le dossier médical dans 87.5% des cas, via un appel téléphonique dans 12.5% des cas.) - Taux d'acceptation de 56% pour les interventions écrites, 83% pour les interventions téléphoniques 52 569 alertes pour un switch IV.PO - 42.5% d'alertes associées à une alerte automatique (message dans le DPI) - Taux d'acceptation de 33%
Heck et al. 2020 (212)	EPIC, CDSS commercial	Yale New Heaven Health System (USA), 2500 lits	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Etude expérimentale impliquant 8 pharmaciens cliniciens	2 situations ciblées issues de protocoles standardisés utilisés par les pharmaciens cliniciens : Interaction médicament-laboratoire ; modalité d'utilisation associée à un risque	- Comparaison de la durée nécessaire pour identifier les 2 situations ciblées : en l'absence et en présence du CDSS - Comparaison du nombre de situations non identifiées en l'absence et en présence du CDSS	Inclusion de 160 patients - Durée d'analyse réduite de 89% à 96% selon le risque ciblé - Opportunités d'intervention non identifiées par CDSS à 0% (11.5% à 30% sans CDSS)
Cuvelier et al. 2021 (211)	PharmaClass, CDSS commercial	Centre hospitalo-universitaire de Lille (France), 1350 lits	- CDSS produisant des alertes caractérisant une situation associée à un risque d'EIM et destinées aux pharmaciens cliniciens - Interventions via : appels téléphoniques au médecin (situations critiques), messages électroniques saisis manuellement dans le dossier du patient (situations non critiques) - Traitement des alertes par 27 pharmaciens cliniciens (activité intégrant l'activité routinière)	48 situations à risques ciblées et validées par une équipe pluridisciplinaire (pharmaciens cliniciens, pharmacologues, biologistes, médecins) : Interactions médicament-laboratoire ; Interaction médicament-médicament ; interaction médicaments-donnée démographique ; modalité d'utilisation associée à un risque ; prescription omise	- Validation technique de l'outil (% de faux positifs) - Validation de la pertinence clinique des alertes (% d'alertes associées à une intervention, d'intervention acceptées)	Pendant 7 mois 1430 alertes - 13% d'alertes présentant un défaut technique (faux positifs) - 62.3% d'alertes non pertinentes - 24.7% d'alertes pertinentes avec intervention du pharmacien auprès du prescripteur - Taux d'acceptation de 64.5%

Falconer et al. 2014 (207)	Assessment of risk tool, CDSS développé localement	Middlemore Hospital, (NZ), 900 lits	- Utilisation d'un CDSS pour identifier les patients requérant de façon prioritaire une réconciliation/revue de la pharmacothérapie suivant un score de risque - Etude impliquant 21 pharmaciens cliniciens	Evaluation de 38 facteurs de risque pour le calcul d'un score de risque global. Score validé par l'équipe pharmaceutique et tenant compte des : données démographiques ; données administratives ; données de prescription ; valeurs de laboratoires	- Comparaison du nombre de patients ayant bénéficié d'une revue de la médication avant et après implémentation du score - Proportion de patients ciblés à risque et ayant bénéficié d'une réconciliation médicamenteuse à l'admission et en sortie	Pendant 12 mois : - Augmentation de 80% du nombre de patients bénéficiant d'une réconciliation médicamenteuse à l'admission + revue de la médication Pendant 8 mois - 765 patient ont bénéficié d'une réconciliation médicamenteuse en sortie d'hospitalisation (activité non effectuée auparavant)
Cottrel et al. 2013 (210)	Non précisé, développé localement	Centre hospitalo-universitaire d'Ayr (GB), 333 lits	- Utilisation d'un CDSS pour identifier les patients requérant de façon prioritaire une revue de la pharmacothérapie - Etude impliquant tous les pharmaciens cliniciens de l'unité destinataire d'un rapport transmis par courriel	Evaluation de 9 facteurs de risques pour le calcul d'un score de risque selon 3 niveaux et tenant compte des : données de prescription, documentation clinique (en lien avec les allergies médicamenteuses)	Comparaison des délais entre prescription et revue de la médication avant et après implémentation du CDSS	Réduction de la durée moyenne et médiane entre prescription et revue de la médication

c. Avantages et limites des CDSS destinés aux pharmaciens cliniciens

Différents avantages associés à l'utilisation de ces CDSS ont été mis en avant. La fiabilité de ces systèmes est satisfaisante pour une utilisation en pratique courante. Cette fiabilité a été estimée en mesurant la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative des alertes.(208,211) Le traitement des alertes initiées par les CDSS *via* les pharmaciens cliniciens contribue à la réduction du phénomène de fatigue aux alertes (en comparaison à l'adressage des alertes directement aux médecins). En effet, les alertes pertinentes filtrées par les pharmaciens permettent des interventions ciblées et contextualiséesauprès des prescripteurs dans 8% à 35% des cas avec un taux d'acceptation important variant de 55% à 85%.(206,209,211) L'utilisation des CDSS contribue à améliorer les performances des processus de pharmacie clinique. L'optimisation du flux de travail permet d'augmenter la productivité avec une réduction de la durée nécessaire à l'identification de PRP (210,212), et de manière subséquente, une augmentation du nombre de patients bénéficiant d'une revue de la médication ou d'une réconciliation médicamenteuse.(207) Les CDSS permettent de cibler des PRP critiques, détectbles de manière plus large. Ils contribuent aussi à augmenter le nombre de PRP identifiés.(214) Quelques études ont montré un impact de l'utilisation des CDSS dans la génération d'économies directes ou indirectes (213,214).

Les limites mises en avant étaient principalement techniques et liées à des défauts d'interfaçage avec les différentes bases de données informatives. Cela limite la pertinence de certaines alertes, comme par exemple, lorsque les dosages des traitements prescrits ne sont pas pris en compte (notamment lorsqu'il s'agit d'adapter des posologies en cas d'insuffisance rénale).(206,209,211) La structuration insuffisante des données constitue une autre limite et oblige certains auteurs à déduire une comorbidité à partir des traitements prescrits, ce qui a pour conséquence de réduire la spécificité de certaines alertes.(208,210) Enfin, une dernière limite repose sur l'intégration et la réactivité de ces CDSS. Certains systèmes produisent des alertes à intervalles réguliers et non en temps réel, ainsi il arrive que des situations à risque aient déjà été rectifiées entre le moment où l'alerte a été déclenchée et le moment de sa prise en charge par le pharmacien clinicien.(206,211)

A ce jour, en l'état de nos connaissances, aucune étude n'a montré un effet clair sur la diminution de la morbidité et mortalité en lien direct avec l'utilisation de CDSS destinés aux pharmaciens cliniciens. Cependant, les études effectuées au cours de ces 10 dernières années et mesurant l'effet de ces systèmes s'accordent pour montrer leur intérêt dans l'amélioration de l'efficience des pharmaciens cliniciens. Cette amélioration passe par un meilleur ciblage des patients exposés aux PRP. En conséquence, une amélioration de la qualité des soins et une réduction de coûts directs (prévention des EM) et indirects (prévention des EIM) est attendue avec l'utilisation de ces outils.

III. Etat des lieux aux HUG

3.1 Organisation des activités de pharmacie clinique

Les activités de pharmacie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) concernent les axes patient, processus et traitement et se répartissent entre 2 unités.

Depuis environ 20 ans, l'unité de Pharmacie Clinique Spécialisée prend en charge des activités cliniques spécialisées, gère le centre d'information et prend en charge l'enseignement interprofessionnel. Les activités cliniques spécialisées permettent une participation active des pharmaciens cliniciens dans la sécurisation de processus, en lien avec des prises en charge médicamenteuses hautement spécialisées (ex. standardisation de l'administration des médicaments injectables en réanimation, sevrage de la sédation/antalgie chez les nouveau-nés, évaluation de la pharmacothérapie en néonatalogie, aux soins intensifs...). Le centre d'information produit une documentation (et gère un site internet hébergeant ces ressources) ciblant le bon usage des médicaments et destinée aux soignants et autres professionnels de santé. En complément, un service d'information pharmaceutique téléphonique est également proposé. Enfin, cette unité dispense des enseignements interprofessionnels, particulièrement à destination du corps infirmier, visant à sécuriser l'utilisation de la pharmacothérapie.

L'unité de Pharmacie Clinique Générale prend en charge les activités cliniques générales, le paramétrage du logiciel de prescription et l'enseignement clinique. Les activités cliniques générales concernent la révision de la pharmacothérapie (départements de médecine interne et de gériatrie concernant chacun 200 patients) avec la participation de pharmaciens aux visites médicales ; des activités de réconciliation de la pharmacothérapie à l'admission et en sortie d'hospitalisation (en cours de mise en place) ; l'implication des pharmaciens dans des programmes d'éducation thérapeutique (projet en cours d'élaboration). Cette unité a la charge du paramétrage de l'outil de prescription en entretenant des liens étroits avec des médecins spécialistes (concertation et définition des données posologiques à implémenter dans le système). Enfin, l'unité de Pharmacie Clinique Générale possède une accréditation pour l'enseignement clinique des pharmaciens candidats pour l'obtention du titre de FPH de pharmacie clinique. En 2021, les activités de pharmacie clinique en médecine interne générale sont assurées par 3 pharmaciens cliniciens réalisant au total 3 à 5 visites hebdomadaires permettant de couvrir 40 patients en moyenne (20% des patients admis).

3.2 Système d'aide à la décision clinique

3.2.1 Système d'aides à la décision clinique basiques

Le DPI des HUG s'intitule « Dossier Patient intégré », il fait partie du système d'information hospitalier depuis le début des années 2000. DPI a été développé localement et intègre notamment des données administratives et démographiques, des rapports d'hospitalisation structurés (formulaire, lettres de sortie, notes de suite, rapports radiologiques, rapports infirmiers), les valeurs de laboratoire et le logiciel de prescription (sauf pour les soins intensifs qui utilisent un logiciel commercial). Le logiciel de prescription (autre que dans les unités de soins intensifs et de néonatalogie) est assisté par un CDSS basique pour les suggestions posologiques (dosage, fréquence), et les voies d'administration (conformément aux données paramétrées par l'unité de Pharmacie Clinique Générale). Le CDSS effectue également plusieurs procédures de vérification (vérification de la présence d'une allergie médicamenteuse, de la duplication de médicaments, des interactions médicamenteuses, d'un surdosage). La

plupart des alertes qu'il génère sont affichées pendant le processus de prescription et doivent être acquittées par le médecin pour que l'ordonnance médicale soit validée.

3.2.2 Système d'aides à la décision clinique avancées

Un projet s'appuyant sur l'utilisation d'un système d'aide à la décision clinique avancé est actuellement en cours, sous l'impulsion du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG. Dans le cadre de cette initiative, un CDSS avancé utilisant la base de connaissance clinique Riskbase est expérimenté.(215) Cette base de données propose un profil de risque pour environ 1500 médicaments ciblant 9 effets indésirables (effet anticholinergique, constipation, sédation, orthostatisme, risque de saignement, effet sérotoninergique, risque de convulsions, allongement de l'intervalle QT, toxicité rénale.). Pour chaque médicament, un score de risque est attribué pour chacun de ces 9 effets indésirables. Ainsi, les médecins sont alertés lorsque la probabilité de survenue d'une de ces 9 situations dépasse un seuil limite (*via* le calcul d'un score cumulé à partir des prescriptions médicamenteuses actives). L'enclenchement des alertes ciblant la toxicité rénale repose par ailleurs sur l'exploitation de l'EDC. Cela permettra l'estimation de la fonction rénale pour une contextualisation des alertes (tenant compte de la clairance de la créatinine, créatininémie). L'étude en cours vise à évaluer l'impact de ce CDSS sur la prévention de certains EIM, les résultats devraient être publiés en 2022.

3.2.3 Systèmes d'aide à la décision clinique destiné aux pharmaciens cliniciens

Avant le début de cette thèse, aucun CDSS destiné aux pharmaciens cliniciens n'était intégré dans le système d'information hospitalier des HUG. Toutefois, des travaux visant à constituer des bases de connaissance cliniques ont été conduits par les unités de pharmacie clinique pour le développement d'outils visant à diminuer les prescriptions inappropriées.

Deux démarches comparables ont été entreprises ciblant respectivement les prises en charge médicamenteuses en médecine interne (PIM-Check, www.pimcheck.org) et en néonatalogie (Neo-Check, www.neocheck.ch). (216,217) Des entretiens semi-structurés suivis d'enquêtes Delphi avec des médecins spécialistes suisses ou étrangers (français, belges, canadiens) ont permis l'élaboration d'outils de détection de prescriptions potentiellement inappropriées. Les versions initiales de ces outils se présentent sous la forme de *checklist* (format papier ou numérique) constituées d'items validés par les experts, et relatifs aux sous-prescriptions, sur-prescriptions, interactions médicamenteuses, à des réévaluations de traitement ou au bon usage du médicament. Ces outils sont à la fois destinés aux pharmaciens cliniciens et aux médecins pour faciliter la détection de prescriptions potentiellement inappropriées et réduire le risque de survenue d'EIM.

Bien que le CDSS des HUG n'intègre pas les items de ces deux outils, une version *standalone* de PIM-Check, l'outil de détection dédié à la médecine interne, a été développée (application web fonctionnant indépendamment du DPI). (218) Cette application interactive permet à l'utilisateur d'indiquer la liste des traitements prescrits et des pathologies du patient pour enclencher l'apparition d'un des 160 items composant la *checklist*. Par exemple, la mention d'une insuffisance cardiaque en l'absence d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II (ARAI) enclenchera l'item « Insuffisance cardiaque : démarrer IECA ou ARAII » (Figure 21).

Screening Favoris Liste des items PIMcheck.org

Items relatifs à la CARDIOLOGIE

Insuffisance cardiaque : démarrer IECA ou ARAII

Prescrire ou poursuivre un traitement par IECA au long cours chez un patient insuffisant cardiaque (ou un ARAI en cas d'intolérance)

Rationnel

Réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du risque de décès prématuré.

Recommandations

- **Posologie** : Posologies maximales suggérées : Titration jusqu'aux doses efficaces ou jusqu'à la dose maximale tolérée, en surveillant la fonction rénale.

Doses maximales recommandées :

IECA : captopril 50mg 3fj, enalapril 10-20mg 2fj, fosinopril 40mg 1fj, lisinopril 20-40mg 1fj, perindopril 8-16mg 1fj, quinapril 20mg 2fj, ramipril 10mg 1 à 2fj, trandolapril 4mg 1fj.

ARAI : candesartan 32mg 1fj, valsartan 160mg 2fj, losartan 50 150mg 1fj.

Figure 21 – Exemple d'alerte enclenchée par PIM-Check

Exemple d'alerte enclenchée dans l'application web de PIM-Check.(218) L'item relatif à la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II (ARAI) est affiché lorsque l'utilisateur indique la présence d'une insuffisance cardiaque en l'absence de ces classes thérapeutiques. Chaque item est associé à des recommandations pour l'ajustement de la pharmacothérapie (partie basse) et des ressources documentaires justifiant ces recommandations (non affichées ici).

3.3 Efficience des stratégies de prévention des erreurs médicamenteuses

Nous nous intéresserons dans cette partie à l'intérêt des activités de pharmacie clinique générale (revue de la médication, réconciliation médicamenteuse) et ceux liés à l'utilisation de l'outil PIM-Check dans la prévention des EM en médecine interne.

Un rapport est produit de manière annuelle sur l'évaluation des activités de pharmacie clinique spécialisées et générales. L'unité de Pharmacie Clinique Générale a vu le jour dans le courant de l'année 2019, nous manquons cependant de recul pour pouvoir en décrire précisément l'activité (recrutement d'une nouvelle pharmacienne en 2020, mais survenue de la crise pandémique qui a obligé à réorganiser les activités de pharmacie clinique). Notons toutefois qu'en 2020, les 3 pharmaciens cliniciens de l'unité ont participé à 154 visites médicales (une visite pour environ 15 patients) durant lesquelles 1445 interventions pharmaceutiques ont été effectuées (environ 9.4 interventions par visites). Au total 27 anamnèses médicamenteuses ont été accomplies et 14 réconciliations médicamenteuses en sortie d'hospitalisation effectuées. Les indicateurs pour l'année 2021 sont en cours de production et devraient montrer une augmentation des activités de pharmacie clinique générale.

Ces valeurs ne traduisent cependant pas l'impact des activités de pharmacie clinique qui a été évalué lors d'une précédente étude.(219) En 2012, il avait été montré que la participation active d'un pharmacien clinicien permettait l'identification en moyenne de 2.6 PRP par patient en suscitant une intervention pharmaceutique (taux d'acceptation de 84%). Ce travail montrait ainsi la pertinence et l'intérêt de l'implication du pharmacien clinicien.

Une des conclusions de cette étude était que les ressources en pharmaciens cliniciens n'étaient pas suffisantes pour couvrir tous les patients admis aux HUG et que des outils électroniques pourraient compléter ses activités. Dans ce contexte, la pertinence de l'outil de détection de prescriptions potentiellement inappropriées, (PIM-Check), a été évalué en 2015. PIM-Check était capable de détecter 1/3 des PRP mises en évidence par un panel d'experts (médecin interniste, pharmacologue et pharmacien clinicien) lorsqu'il était mis à disposition des médecins prescripteurs.(220) Le fait que PIM-Check ne soit pas interfacé au CDSS (les médecins devaient y re-saisir la liste des pathologies et des traitements actifs du patient) constituait une des limitations principales de l'étude en réduisant l'impact de l'outil. Ce travail soulignait la nécessité d'adopter une approche mixte combinant la revue de la médication par le pharmacien clinicien et la mise à disposition de CDSS dédiés pour améliorer la prévention des EM.

IV. Objectifs et stratégies

Ce travail s'inscrit dans la continuité des démarches de pharmacie clinique générale entreprises aux HUG ces dernières années.

Le premier propos de ce travail est de savoir si un système d'aide à la décision clinique intégré dans le système d'information hospitalier des HUG impacte l'efficacité du pharmacien clinicien. Plus précisément, il s'agit de déterminer si un tel système permettrait d'identifier et de prévenir, de manière pertinente, des situations associées à un risque d'iatrogénie médicamenteuse et s'il permet d'élargir la couverture des pharmaciens cliniciens pour un plus grand nombre de patients.

Le second objet de ce travail consiste à déterminer suivant quels critères peut être conçue et validée une base de connaissance clinique dédiée à un système d'aide à la décision clinique, adressé aux pharmaciens cliniciens.

Pour atteindre ces objectifs, la stratégie retenue était :

- Le développement d'un système d'aide à la décision clinique, avec l'évaluation de la quantité et de la qualité des alertes qu'il produit, lors d'un usage en routine, puis, pendant la première vague de la COVID-19, lorsque la couverture pharmaceutique dans les unités de soins était réduite.
- La mise en place d'une méthodologie pour sélectionner des règles cliniques transposables dans un outil de décision clinique, en tenant compte de leur performance théorique dans la détection de problèmes reliés à la pharmacothérapie, ou de l'avis d'experts.

Bibliographie

- Ivan Illich, *Medical Nemesis: The Expropriation of Health* - PhilPapers [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://philpapers.org/rec/ILLMNT>
- SCHMITT (E.), SCHMITT (E.), ANTIER (D.), BERNHEIM (C.), DUFAY (E.), HUSSON (M.C.), et al. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. Pessac: Société Française de Pharmacie Clinique; 2006.
- European Medicines Agency. *Medication errors* [Internet]. 2018 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>
- WHO Meeting on International Drug Monitoring: the Role of National Centres (1971: Geneva S, Organization WH. *International drug monitoring: the role of national centres , report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971]* [Internet]. World Health Organization; 1972 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>
- Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human useText with EEA relevance. :26.
- WALLEY T. *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions*. *Postgrad Med J* [Internet]. nov 2000 [cité 26 oct 2021];76(901):741. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741786/>
- Falconer N, Barras M, Martin J, Cottrell N. *Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus*. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2019;75(2):137-45.
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. *Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods*. *Qual Saf Health Care*. août 2004;13(4):306-14.
- Makary MA, Daniel M. *Medical error—the third leading cause of death in the US*. *BMJ* [Internet]. 3 mai 2016 [cité 29 oct 2021];353:i2139. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2139>
- Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. *Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I*. *N Engl J Med*. 7 févr 1991;324(6):370-6.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. *JAMA*. 22 janv 1997;277(4):301-6.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. *The costs of adverse drug events in hospitalized patients*. *Adverse Drug Events Prevention Study Group*. *JAMA*. 22 janv 1997;277(4):307-11.
- Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. *Costs of adverse drug events in German hospitals—a microcosting study*. *Value Health*. oct 2012;15(6):868-75.
- Bates DW, Boyle DL, Vliet MBV, Schneider J, Leape L. *Relationship between medication errors and adverse drug events*. *J Gen Intern Med* [Internet]. 1 avr 1995 [cité 27 oct 2021];10(4):199-205. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/BF02600255>
- Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. *Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis*. *PLoS One* [Internet]. 15 mars 2012 [cité 27 oct 2021];7(3):e33236. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3305295/>
- Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. *Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions*. *E J Clin Pharmacol* [Internet]. 1 févr 1999 [cité 27 oct 2021];54(12):959-63. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s002280050582>
- Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Gómez de Olea B, Ochoa D, Abad-Santos F. *Urgent Hospital*

- Admissions Caused by Adverse Drug Reactions and Medication Errors—A Population-Based Study in Spain. *Front Pharmacol* [Internet]. 21 mai 2020 [cité 27 oct 2021];11:734. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253576/>
18. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Bates DW. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [Internet]. 2001 [cité 27 oct 2021];10(2):113-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.568>
 19. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. Adverse drug events occurring following hospital discharge. *J Gen Intern Med*. avr 2005;20(4):317-23.
 20. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res*. 13 mars 2014;14:125.
 21. Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of Adverse Drug Reactions Using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance. *Journal of Pharmacy Practice and Research* [Internet]. 2009 [cité 27 oct 2021];39(1):19-23. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.2055-2335.2009.tb00698.x>
 22. Mekonnen AB, Alhawassi TM, McLachlan AJ, Brien J-AE. Adverse Drug Events and Medication Errors in African Hospitals: A Systematic Review. *Drugs Real World Outcomes*. mars 2018;5(1):1-24.
 23. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan: the JADE Study. *J Gen Intern Med* [Internet]. févr 2011 [cité 27 oct 2021];26(2):148-53. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019321/>
 24. World Health Organization. Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care [Internet]. World Health Organization; 2021 [cité 27 oct 2021]. viii, 86. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343477>
 25. World Health Organization. The high 5s project: interim report [Internet]. World Health Organization; 2014 [cité 27 oct 2021]. 123 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330068>
 26. Leotsakos A, Zheng H, Croteau R, Loeb JM, Sherman H, Hoffman C, et al. Standardization in patient safety: the WHO High 5s project. *Int J Qual Health Care*. avr 2014;26(2):109-16.
 27. High-Alert Medications in Acute Care Settings [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>
 28. High-Alert Medications in Community/Ambulatory Care Settings [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-community-ambulatory-list>
 29. High-Alert Medications in Long-Term Care (LTC) Settings [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-long-term-care-list>
 30. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2014;70(6):637-45.
 31. Esfahani AK, Varzaneh FR, Changiz T. The effect of clinical supervision model on high alert medication safety in intensive care units nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res* [Internet]. 2016 [cité 28 oct 2021];21(5):482-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5114792/>
 32. Lee J, Han H, Ock M, Lee S, Lee S, Jo M-W. Impact of a clinical decision support system for high-alert medications on the prevention of prescription errors. *International Journal of Medical Informatics* [Internet]. 1 déc 2014 [cité 23 avr 2021];83(12):929-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505614001609>
 33. Sullivan KM, Le PL, Ditoro MJ, Andree JT, Charest DJ, Tuiskula KA. Enhancing High Alert Medication Knowledge Among Pharmacy, Nursing, and Medical Staff. *Journal of Patient Safety* [Internet]. juin 2021 [cité 28 oct 2021];17(4):311–315. Disponible sur: <https://journals.lww.com/journalpatientsafety/>

- Fulltext/2021/06000/Enhancing_High_Alert_Medication_Knowledge_Among.12.aspx
34. Patient Safety Network - Agency for healthcare Research and Quality. Never Events. [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: <https://psnet.ahrq.gov/primer/never-events>
 35. NHS England. Never events [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/publication/never-events/>
 36. Never Events for Hospital Care in Canada [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.patientsafetyinstitute.ca/443/en/tolsResources/NeverEvents/Pages/default.aspx>
 37. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
 38. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Australian sentinel events list [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/indicators/australian-sentinel-events-list>
 39. NHS England. Revised Never Events policy and framework [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/patient-safety/revised-never-events-policy-and-framework/>
 40. Sécurité des patients suisses. Liste des never events [Internet]. Never Events. Disponible sur: <https://www.securitedespatients.ch/never-events-liste/>
 41. Fondation sécurité des patients suisse. Sécurité des patients suisse [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.securitedespatients.ch/fr/a-propos/>
 42. Fondation Sécurité des patients Suisse. Programme pilote progress! La sécurité de la médication aux interfaces : Rapport final [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.securitedespatients.ch/fileadmin/user_upload/1_Projekte_und_Programme/progress_sichere_med._schnittstellen/progress_sms_f/Executive_summary_progress__Se__curite__de_la_me__dication.pdf
 43. Prévention des surdosages accidentels en méthotrexate [Internet]. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.securitedespatients.ch/methotrexate/>
 44. Brühwiler LD, Schwappach DL. Safe vincristine use in Switzerland: Still a long way to go? J Oncol Pharm Pract [Internet]. 1 janv 2020 [cité 29 oct 2021];26(1):51-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/1078155219835598>
 45. Committee on Quality of Health Care in America. To Err Is Human: Building a Safer Health System [Internet]. [cité 2 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309068371>
 46. Zhu J, Weingart S. Prevention of adverse drug events in hospitals [Internet]. www.uptodate.com. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-adverse-drug-events-in-hospitals#H671616258>
 47. Bussièrès JF, Marando N. De l'apothicaire au spécialiste. Histoire de la pharmacie hospitalière au Québec [Internet]. Association des Pharmaciens des établissements de santé du Québec; 2011. Disponible sur: https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/histoire_pharmacie_hospitaliere_quebec/apothicaire_au_specialiste/20110500-apothicaire-specialiste-complet.pdf
 48. Amazon Pharmacy: Distraction or Disruption? [Internet]. AJMC. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/amazon-pharmacy-distraction-or-disruption->
 49. van Mil JWF, Schulz M, Tromp TFJD. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. Pharm World Sci. déc 2004;26(6):303-11.
 50. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D, et al. Elargir la pratique pharmaceutique : recentrer les soins sur les patients : manuel [Internet]. World Health Organization; 2006 [cité 2 nov 2021]. Report No.: WHO/PSM/PAR/2006.5. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70087>
 51. ACCP - Clinical Pharmacy Defined [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur:

- <https://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx>
52. (APhA). American Pharmacists Association (APhA). <https://www.pharmacist.com/>. 2021.
 53. Association Suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux. Définition de la pharmacie clinique selon la GSASA [Internet]. [cité 4 juill 2018]. Disponible sur: <https://bit.ly/2zbtV35>
 54. Comment pratiquer l'éducation thérapeutique ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-547/comment-pratiquer-l-education-therapeutique>
 55. Une médication sûre lors de l'admission à l'hôpital [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.securitedespatients.ch/programme-s-progress/la-securite-de-la-medication-aux-interfaces/>
 56. GSASA. Manuel descriptif du système de classification GSASA pour la documentation des interventions cliniques avec explications et exemples [Internet]. GSASA; 2014. Disponible sur: <https://www.gsasa.ch/fr/activites-de-la-gsasa/ressort-services-pharmaceutiques/activites-pharmacie-clinique/?oid=10135&lang=fr>
 57. World Health Organization. Medication safety in transitions of care: technical report [Internet]. World Health Organization; 2019 [cité 3 nov 2021]. Report No.: WHO/UHC/SDS/2019.9. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325453>
 58. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med.* 23 juill 2012;172(14):1057-69.
 59. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. avr 2016 [cité 26 juill 2016];41(2):128-44. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/jcpt.12364>
 60. World Health Organization. Regional Office for Europe. Education thérapeutique du patient : programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques : recommandations d'un groupe de travail de l'OMS [Internet]. Copenhague: OMS. Bureau régional de l'Europe; 1998 [cité 3 nov 2021]. Report No.: EUR/ICP/QCPH 01 01 03 Rev.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107997>
 61. ASHP. Pharmacist-Conducted Patient Education and Counseling. 2011;3. Disponible sur: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/pharmacist-conducted-patient-education-counseling.ashx>
 62. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
 63. Snider M, Carnes C, Grover J, Davis R, Kalbfleisch S. Cost-benefit and cost-savings analyses of antiarrhythmic medication monitoring. *Am J Health Syst Pharm.* 15 sept 2012;69(18):1569-73.
 64. Aspinall SL, Cunningham FE, Zhao X, Borelli JS, Tonnu-Mihara IQ, Smith KJ, et al. Impact of pharmacist-managed erythropoiesis-stimulating agents clinics for patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* sept 2012;60(3):371-9.
 65. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui Y-M. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* oct 2020;45(5):904-17.
 66. Vivian EM. Improving Blood Pressure Control in a Pharmacist-Managed Hypertension Clinic. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [Internet]. 2002 [cité 3 nov 2021];22(12):1533-40. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.22.17.1533.34127>
 67. Ghaibi S, Ipema H, Gabay M, American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on the pharmacist's role in providing drug information. *Am J Health Syst Pharm.* 1 avr 2015;72(7):573-7.
 68. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Statement on the

- Pharmacist's Role in Clinical Informatics. *Am J Health Syst Pharm.* 15 mars 2016;73(6):410-3.
69. Buckley MS, Knutson KD, Agarwal SK, Lansburg JM, Wicks LM, Saggarr RC, et al. Clinical Pharmacist-Led Impact on Inappropriate Albumin Use and Costs in the Critically Ill. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1 févr 2020 [cité 4 nov 2021];54(2):105-12. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/1060028019877471>
 70. Phillips CJ, Gordon DL. Pharmacist-led implementation of a vancomycin guideline across medical and surgical units: impact on clinical behavior and therapeutic drug monitoring outcomes. *Integr Pharm Res Pract* [Internet]. 21 oct 2015 [cité 4 nov 2021];4:145-52. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741020/>
 71. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction in Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* [Internet]. déc 2019 [cité 5 nov 2021];215:223-228.e6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393580/>
 72. Gebara SN, Moubayed H. The role of the pharmacist in optimizing the use of erythropoietin stimulating agents. *J Oncol Pharm Pract.* mars 2010;16(1):33-7.
 73. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 13 nov 2018 [cité 5 nov 2021];320(18):1889-98. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16131>
 74. Rutter J, Fitzpatrick R, Rutter P. What effect does medicine advice provided by UK Medicines Information pharmacists have on prescriber practice and patient care: a qualitative primary care study. *J Eval Clin Pract.* avr 2015;21(2):307-12.
 75. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm.* oct 2018;40(5):1199-208.
 76. PCNE. Classification for Drug related problems v9.1 [Internet]. Pharmaceutical Care Network Europe; 2020 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problems>
 77. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 8 mai 2006;166(9):955-64.
 78. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* mars 2008;102(3):275-80.
 79. Naserallah LM, Hussain TA, Jaam M, Pawluk SA. Impact of pharmacist interventions on medication errors in hospitalized pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* août 2020;42(4):979-94.
 80. Lin G, Huang R, Zhang J, Li G, Chen L, Xi X. Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 1 juin 2020;20(1):487.
 81. Carter BL. Evolution of Clinical Pharmacy in the US and Future Directions for Patient Care. *Drugs Aging* [Internet]. mars 2016 [cité 5 nov 2021];33(3):169-77. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821736/>
 82. Holdford DA, Brown TR. Introduction to Hospital and Health-System Pharmacy Practice. ASHP; 2010. 416 p.
 83. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017 - PubMed [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903709/>
 84. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2020. *Am J Health Syst Pharm.* 7 juin 2021;78(12):1074-93.
 85. Bond CA, Raehl CL, Patry R. Evidence-based core clinical pharmacy services in United States hospitals in 2020: services and staffing. *Pharmacotherapy.* avr 2004;24(4):427-40.
 86. Amann S, Underhill J, Horák P, Batista A, Miljkovic N, Gibbons N. EAHP European Statements Survey 2018, focusing on Section 1:

- Introductory Statements and Governance, Section 3: Production and Compounding, and Section 4: Clinical Pharmacy Services. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 2 déc 2019 [cité 9 nov 2021]; Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/content/early/2019/12/01/ejhp-2019-002028>
87. EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 1. General frame and staffing | *European Journal of Hospital Pharmacy* [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/content/19/4/385>
 88. Studer H, Boeni F, Messerli M, Hersberger KE, Lampert ML. Clinical Pharmacy Activities in Swiss Hospitals: How Have They Evolved from 2013 to 2017? *Pharmacy (Basel)* [Internet]. 8 févr 2020 [cité 11 nov 2021];8(1):19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151693/>
 89. Vincent C, Staines A. Améliorer la qualité et la sécurité des soins en Suisse [Internet]. Office Fédéral de la Santé Publique. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/news/news-08-11-2019.html>
 90. Hawthorne N, Anderson C. The global pharmacy workforce: a systematic review of the literature. *Human Resources for Health* [Internet]. 19 juin 2009 [cité 9 nov 2021];7(1):48. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1478-4491-7-48>
 91. Shao S-C, Chan Y-Y, Lin S-J, Li C-Y, Yang Y-HK, Chen Y-H, et al. Workload of pharmacists and the performance of pharmacy services. *PLOS ONE* [Internet]. 21 avr 2020 [cité 8 nov 2021];15(4):e0231482. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231482>
 92. Tully MP, Buchan IE. Prescribing errors during hospital inpatient care: factors influencing identification by pharmacists. *Pharm World Sci*. déc 2009;31(6):682-8.
 93. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* [Internet]. 18 mars 2000 [cité 16 nov 2021];320(7237):768-70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117770/>
 94. Rasmussen J. Human errors. A taxonomy for describing human malfunction in industrial installations. *Journal of Occupational Accidents* [Internet]. 1 sept 1982 [cité 15 nov 2021];4(2):311-33. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0376634982900414>
 95. 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*. août 2001;8(4):299-308.
 96. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *New England journal of medicine*. 2003;348(25):2526–2534.
 97. Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. juin 2009 [cité 6 mai 2021];67(6):681-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2723209/>
 98. Cadwallader J, Spry K, Morea J, Russ AL, Duke J, Weiner M. Design of a medication reconciliation application: facilitating clinician-focused decision making with data from multiple sources. *Appl Clin Inform*. 2013;4(1):110-25.
 99. Plaisant C, Chao T, Wu J, Hettlinger AZ, Herskovic JR, Johnson TR, et al. Twinlist: novel user interface designs for medication reconciliation. *AMIA Annu Symp Proc* [Internet]. 1 janv 2013 [cité 16 nov 2021];2013:1150-9. Disponible sur: <https://europepmc.org/articles/PMC3900136>
 100. Markowitz E, Bernstam EV, Herskovic J, Zhang J, Shneiderman B, Plaisant C, et al. Medication Reconciliation: Work Domain Ontology, prototype development, and a predictive model. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:878-87.
 101. Marien S, Krug B, Spinewine A. Electronic tools to support medication reconciliation: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association* [Internet]. 1 janv 2017 [cité 16 nov 2021];24(1):227-40. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocw068>
 102. Al Anazi A. Medication reconciliation process: Assessing value, adoption, and the potential of information technology from pharmacists' perspective. *Health Informatics J* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 16 nov 2021];27(1):1460458220987276. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/1460458220987276>

103. Killin L, Hezam A, Anderson KK, Welk B. Advanced Medication Reconciliation: A Systematic Review of the Impact on Medication Errors and Adverse Drug Events Associated with Transitions of Care. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* [Internet]. 1 juill 2021 [cité 16 nov 2021];47(7):438-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553725021000696>
104. Twinlist and Medication Reconciliation Interfaces [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.cs.umd.edu/hcil/sharp/twinlist/>
105. Assemblée mondiale de la Santé 58. Cybersanté : rapport du secrétariat [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2005 [cité 16 nov 2021]. Report No.: A58/21. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/21413>
106. World Health Assembly 71. Seventy-first World Health Assembly: Geneva, 21-26 May 2018: summary records of committees, reports of committees [Internet]. World Health Organization; 2018 [cité 16 nov 2021]. Report No.: WHA71/2018/REC/3. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325993>
107. Measuring the Information Society [Internet]. ITU. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.itu.int:443/en/publications/ITU-D/Pages/publications.aspx>
108. Al-Arkee S, Mason J, Lane DA, Fabritz L, Chua W, Haque MS, et al. Mobile Apps to Improve Medication Adherence in Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res* [Internet]. 25 mai 2021 [cité 16 nov 2021];23(5):e24190. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188316/>
109. Li A, Del Olmo MG, Fong M, Sim K, Lymer SJ, Cunich M, et al. Effect of a smartphone application (Perx) on medication adherence and clinical outcomes: a 12-month randomised controlled trial. *BMJ Open*. 9 août 2021;11(8):e047041.
110. Patient-reported outcome measures: Literature review | Australian Commission on Safety and Quality in Health Care [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/patient-reported-outcome-measures-literature-review>
111. Yang LY, Manhas DS, Howard AF, Olson RA. Patient-reported outcome use in oncology: a systematic review of the impact on patient-clinician communication. *Support Care Cancer*. janv 2018;26(1):41-60.
112. Android Apps by Perx Health on Google Play [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://play.google.com/store/apps/developer?id=Perx+Health&hl=en_US&gl=US
113. Réalité virtuelle. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9alit%C3%A9_virtuelle&oldid=187032141
114. Réalité augmentée. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9alit%C3%A9_augment%C3%A9e&oldid=187833100
115. Mantovani F, Castelnuovo G, Gaggioli A, Riva G. Virtual reality training for health-care professionals. *Cyberpsychol Behav*. août 2003;6(4):389-95.
116. Barsom EZ, Graafland M, Schijven MP. Systematic review on the effectiveness of augmented reality applications in medical training. *Surg Endosc* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 17 nov 2021];30(10):4174-83. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4800-6>
117. Learning in virtual reality: Effects on performance, emotion and engagement | Research in Learning Technology [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://journal.alt.ac.uk/index.php/rlt/article/view/2140>
118. Liran O, Dasher R, Kaeochinda K. Using Virtual Reality to Improve Antiretroviral Therapy Adherence in the Treatment of HIV: Open-Label Repeated Measure Study. *Interact J Med Res* [Internet]. 20 juin 2019 [cité 17 nov 2021];8(2):e13698. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610452/>
119. Yang S, Pang X, He X. A Novel Mobile Application for Medication Adherence Supervision Based on AR and OpenCV

- Designed for Elderly Patients. In: Gao Q, Zhou J, éditeurs. *Human Aspects of IT for the Aged Population Supporting Everyday Life Activities*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 335-47. (Lecture Notes in Computer Science).
120. Ingeson M, Blusi M, Nieves JC. Smart augmented reality mHealth for medication adherence [Internet]. *Artificial Intelligence in Health: First International Workshop, AIH 2018, Stockholm, Sweden, July 13-14, 2018*; 2018. Disponible sur: <http://ceur-ws.org/Vol-2142/>
 121. Iannicelli AM, Vito D, Dodaro CA, De Matteo P, Nocerino R, Sepe A, et al. Does virtual reality reduce pain in pediatric patients? A systematic review. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 30 déc 2019 [cité 17 nov 2021];45(1):171. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0757-0>
 122. Agrawal AK, Robertson S, Litwin L, Tringale E, Treadwell M, Hoppe C, et al. Virtual reality as complementary pain therapy in hospitalized patients with sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2019 [cité 17 nov 2021];66(2):e27525. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.27525>
 123. *Developing Serious Games (Game Development Series) | Guide books* [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://dl.acm.org/doi/abs/10.5555/1076486>
 124. Ludification. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ludification&oldid=187012887>
 125. Cugelman B. Gamification: What It Is and Why It Matters to Digital Health Behavior Change Developers. *JMIR Serious Games* [Internet]. 12 déc 2013 [cité 17 nov 2021];1(1):e3139. Disponible sur: <https://games.jmir.org/2013/1/e3>
 126. Gliddon E, Cosgrove V, Berk L, Lauder S, Mohebbi M, Grimm D, et al. A randomized controlled trial of MoodSwings 2.0: An internet-based self-management program for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. févr 2019;21(1):28-39.
 127. Merry SN, Stasiak K, Shepherd M, Frampton C, Fleming T, Lucassen MFG. The effectiveness of SPARX, a computerised self help intervention for adolescents seeking help for depression: randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* [Internet]. 19 avr 2012 [cité 17 nov 2021];344:e2598. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/344/bmj.e2598>
 128. Maurin KD, Girod C, Consolini JL, Belzeaux R, Etain B, Cochet B, et al. Use of a serious game to strengthen medication adherence in euthymic patients with bipolar disorder following a psychoeducational programme: A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders* [Internet]. 1 févr 2020 [cité 17 nov 2021];262:182-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719318324>
 129. Abdul Rahim MI, Thomas RH. Gamification of Medication Adherence in Epilepsy. *Seizure* [Internet]. 1 nov 2017 [cité 17 nov 2021];52:11-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131117305290>
 130. ASHP Statement on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Formulary System. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 15 déc 2008 [cité 24 nov 2021];65(24):2384-6. Disponible sur: <https://doi.org/10.2146/ajhp080413>
 131. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems Analysis of Adverse Drug Events. *JAMA* [Internet]. 5 juill 1995 [cité 24 nov 2021];274(1):35-43. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530010049034>
 132. Slight SP, Tolley CL, Bates DW, Fraser R, Bigirimurame T, Kasim A, et al. Medication errors and adverse drug events in a UK hospital during the optimisation of electronic prescriptions: a prospective observational study. *The Lancet Digital Health* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 24 nov 2021];1(8):e403-12. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(19\)30158-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(19)30158-X/fulltext)
 133. Webber EC, Warhurst HM, Smith SS, Cox EG, Crumby AS, Nichols KR. Conversion of a single-facility pediatric antimicrobial stewardship program to multi-facility application with computerized provider order entry and clinical decision support. *Appl Clin Inform* [Internet]. 2013 [cité 24 nov 2021];04(04):556-68. Disponible sur: <http://www.thieme->

- connect.de/DOI/DOI?10.4338/ACI-2013-07-RA-0054
134. Pruszydło MG, Walk-Fritz SU, Hoppe-Tichy T, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Development and evaluation of a computerised clinical decision support system for switching drugs at the interface between primary and tertiary care. *BMC Medical Informatics and Decision Making* [Internet]. 27 nov 2012 [cité 24 nov 2021];12(1):137. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-137>
 135. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* [Internet]. 2018 [cité 24 nov 2021];78(4):463-78. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854749/>
 136. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med*. 9 oct 2000;160(18):2741-7.
 137. 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. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 12 avr 2004 [cité 24 nov 2021];164(7):785-92. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.785>
 138. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. Medication errors related to computerized order entry for children. *Pediatrics*. nov 2006;118(5):1872-9.
 139. Preparation and Use of Preconstructed Orders, Order Sets, and Order Menus in a Computerized Provider Order Entry System [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC181982/>
 140. Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC, Borus J, Burdick E, Poon EG, et al. Outpatient Prescribing Errors and the Impact of Computerized Prescribing. *J Gen Intern Med* [Internet]. sept 2005 [cité 24 nov 2021];20(9):837-41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490201/>
 141. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related Clinical Decision Support in Computerized Provider Order Entry Systems: A Review. *Journal of the American Medical Informatics Association* [Internet]. 1 janv 2007 [cité 18 nov 2021];14(1):29-40. Disponible sur: <https://doi.org/10.1197/jamia.M2170>
 142. Higi L, Käser K, Wälti M, Grotzer M, Vonbach P. Description of a clinical decision support tool with integrated dose calculator for paediatrics. *Eur J Pediatr* [Internet]. 15 sept 2021 [cité 24 nov 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04261-2>
 143. Grissinger M. Small Effort, Big Payoff: Automated Maximum Dose Alerts With Hard Stops. *P T* [Internet]. févr 2016 [cité 24 nov 2021];41(2):82-128. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745632/>
 144. Balasuriya L, Vyles D, Bakerman P, Holton V, Vaidya V, Garcia-Filion P, et al. Computerized Dose Range Checking Using Hard and Soft Stop Alerts Reduces Prescribing Errors in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Patient Saf*. sept 2017;13(3):144-8.
 145. Abboud PA, Ancheta R, McKibben M, Jacobs BR, Clinical Informatics Outcomes Research Group. Impact of workflow-integrated corollary orders on aminoglycoside monitoring in children. *Health Informatics J*. sept 2006;12(3):187-98.
 146. Wright A, Sittig DF, Carpenter JD, Krall MA, Pang JE, Middleton B. Order Sets in Computerized Physician Order Entry Systems: an Analysis of Seven Sites. *AMIA Annu Symp Proc* [Internet]. 2010 [cité 25 nov 2021];2010:892-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041397/>
 147. Noschese M, Donihi AC, Koerbel G, Karşlioglu E, Dinardo M, Curll M, et al. Effect of a diabetes order set on glycaemic management and control in the hospital. *Qual Saf Health Care*. déc 2008;17(6):464-8.
 148. AugustaHealthvideos. CPOE Admission Order Sets Overview [Internet]. 2014 [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=JSBUCtB Dfv8>
 149. Shortliffé EH, Buchanan BG. A model of inexact reasoning in medicine. *Mathematical Biosciences* [Internet]. 1 avr 1975 [cité 18 nov 2021];23(3):351-79. Disponible sur:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S025556475900474>
150. FACMI JAO MD, FACP, T JM. Improving Outcomes with Clinical Decision Support: An Implementer's Guide. HIMSS; 2012. 350 p.
 151. 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. *Journal of the American Medical Informatics Association* [Internet]. 1 nov 2001 [cité 18 nov 2021];8(6):527-34. Disponible sur: <https://doi.org/10.1136/jamia.2001.0080527>
 152. Spooner SA. Mathematical Foundations of Decision Support Systems. In: Berner ES, éditeur. *Clinical Decision Support Systems: Theory and Practice* [Internet]. New York, NY: Springer; 2007 [cité 18 nov 2021]. p. 23-43. (Health Informatics). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-38319-4_2
 153. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *npj Digital Medicine* [Internet]. 6 févr 2020 [cité 15 avr 2021];3(1):1-10. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41746-020-0221-y>
 154. Winters-Miner LA, Bolding PS, Hilbe JM, Goldstein M, Hill T, Nisbet R, et al. Chapter 3 - Biomedical Informatics. In: Winters-Miner LA, Bolding PS, Hilbe JM, Goldstein M, Hill T, Nisbet R, et al., éditeurs. *Practical Predictive Analytics and Decisioning Systems for Medicine* [Internet]. Academic Press; 2015 [cité 27 déc 2021]. p. 42-59. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012411643600003X>
 155. Kuperman GJ, Gandhi TK, Bates DW. Effective drug-allergy checking: methodological and operational issues. *J Biomed Inform.* avr 2003;36(1-2):70-9.
 156. Benkhaial A, Kaltschmidt J, Weisshaar E, Diepgen TL, Haefeli WE. Prescribing errors in patients with documented drug allergies: comparison of ICD-10 coding and written patient notes. *Pharm World Sci.* août 2009;31(4):464-72.
 157. Oliven A, Michalake I, Zalman D, Dorman E, Yeshurun D, Odeh M. Prevention of prescription errors by computerized, on-line surveillance of drug order entry. *Int J Med Inform.* juin 2005;74(5):377-86.
 158. 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.* 15 sept 2007;64(18):1969-77.
 159. Gay KJ, Hill C, Bell T. Accuracy of drug-allergy recording in a district general hospital. *Int J Pharm Pract.* août 2009;17(4):253-5.
 160. Rimawi RH, Shah KB, Cook PP. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. *J Hosp Med.* nov 2013;8(11):615-8.
 161. Slight SP, Berner ES, Galanter W, Huff S, Lambert BL, Lannon C, et al. Meaningful Use of Electronic Health Records: Experiences From the Field and Future Opportunities. *JMIR Med Inform.* 18 sept 2015;3(3):e30.
 162. Légat L, Van Laere S, Nyssen M, Steurbaut S, Dupont AG, Cornu P. Clinical Decision Support Systems for Drug Allergy Checking: Systematic Review. *J Med Internet Res* [Internet]. 7 sept 2018 [cité 18 nov 2021];20(9):e258. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6231757/>
 163. Hsieh TC, Kuperman GJ, Jaggi T, Hojnowski-Diaz P, Fiskio J, Williams DH, et al. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. *J Am Med Inform Assoc.* déc 2004;11(6):482-91.
 164. Slight SP, Beeler PE, Seger DL, Amato MG, Her QL, Swerdloff M, et al. A cross-sectional observational study of high override rates of drug allergy alerts in inpatient and outpatient settings, and opportunities for improvement. *BMJ Qual Saf.* mars 2017;26(3):217-25.
 165. Abookire SA, Teich JM, Sandige H, Paterno MD, Martin MT, Kuperman GJ, et al. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp.* 2000;2-6.
 166. Magid S, Forrer C, Shaha S. Duplicate Orders: An Unintended Consequence of Computerized provider/physician order entry (CPOE) Implementation. *Appl Clin Inform* [Internet]. 17 oct 2012 [cité 19 nov 2021];5(4):e10.

- 2021];3(4):377-91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613037/>
167. Lesar TS, Briceland LL, Delcours K, Parmalee JC, Masta-Gornic V, Pohl H. Medication prescribing errors in a teaching hospital. *JAMA*. 2 mai 1990;263(17):2329-34.
168. Jr S, Pa G, P B, R C, S A, undefined. Clinical relevance of automated drug alerts from the perspective of medical providers. *Am J Med Qual [Internet]*. 1 janv 2005 [cité 19 nov 2021];20(1):7-14. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/15782750>
169. 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 [Internet]*. 2006 [cité 19 nov 2021];13(1):5-11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1380196/>
170. Heringa M, Floor A, Meijer WM, De Smet PAGM, Bouvy ML. Nature and management of duplicate medication alerts. *Journal of the American Medical Informatics Association [Internet]*. 1 juill 2015 [cité 19 nov 2021];22(4):831-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocv021>
171. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. oct 2013;22(10):1054-60.
172. de Oliveira LM, Diel J do AC, Nunes A, da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. janv 2021;28(1):4-9.
173. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol [Internet]*. 1 févr 2015 [cité 22 nov 2021];71(2):131-42. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1786-7>
174. Reduced Effectiveness of Interruptive Drug-Drug Interaction Alerts after Conversion to a Commercial Electronic Health Record | SpringerLink [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-018-4415-9>
175. Phansalkar S, van der Sijs H, Tucker AD, Desai AA, Bell DS, Teich JM, et al. Drug–drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc [Internet]*. 2013 [cité 22 nov 2021];20(3):489-93. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628052/>
176. 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;602-6.
177. Taegtmeyer AB, Kullak-Ublick GA, Widmer N, Falk V, Jetter A. Clinical usefulness of electronic drug-drug interaction checking in the care of cardiovascular surgery inpatients. *Cardiology*. 2012;123(4):219-22.
178. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother*. nov 2010;44(11):1718-24.
179. Alert Fatigue, Health Personnel - MeSH - NCBI [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=alert%20fatigue>
180. 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*. avr 2006;13(2):138-47.
181. Riedmann D, Jung M, Hackl WO, Ammenwerth E. How to improve the delivery of medication alerts within computerized physician order entry systems: an international Delphi study. *J Am Med Inform Assoc*. déc 2011;18(6):760-6.
182. Jung M, Riedmann D, Hackl WO, Hoerbst A, Jaspers MW, Ferret L, et al. Physicians' perceptions on the usefulness of contextual information for prioritizing and presenting alerts in Computerized Physician Order Entry systems. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2 oct 2012;12:111.
183. Wasylewicz ATM, Scheepers-Hoeks AMJW. Clinical Decision Support Systems. In: Kubben P, Dumontier M, Dekker A, éditeurs. *Fundamentals of Clinical Data Science [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2019 [cité 22

- avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543516/>
184. Giordano C, Brennan M, Mohamed B, Rashidi P, Modave F, Tighe P. Accessing Artificial Intelligence for Clinical Decision-Making. *Frontiers in Digital Health* [Internet]. 2021 [cité 22 nov 2021];3:65. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fdgt.2021.645232>
185. Asberg A, Falck P, Undset LH, Dørje C, Holdaas H, Hartmann A, et al. Computer-assisted cyclosporine dosing performs better than traditional dosing in renal transplant recipients: results of a pilot study. *Ther Drug Monit.* avr 2010;32(2):152-8.
186. Tawadrous D, Shariff SZ, Haynes RB, Iansavichus AV, Jain AK, Garg AX. Use of Clinical Decision Support Systems for Kidney-Related Drug Prescribing: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 1 déc 2011 [cité 23 nov 2021];58(6):903-14. Disponible sur: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(11\)01268-6/fulltext#tbl2](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(11)01268-6/fulltext#tbl2)
187. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA.* 12 déc 2001;286(22):2839-44.
188. Vogel EA, Billups SJ, Herner SJ, Delate T. Renal Drug Dosing. Effectiveness of Outpatient Pharmacist-Based vs. Prescriber-Based Clinical Decision Support Systems. *Appl Clin Inform* [Internet]. 1 juill 2016 [cité 23 nov 2021];7(3):731-44. Disponible sur: <https://europepmc.org/articles/PMC5052546>
189. Shah SN, Amato MG, Garlo KG, Seger DL, Bates DW. Renal medication-related clinical decision support (CDS) alerts and overrides in the inpatient setting following implementation of a commercial electronic health record: implications for designing more effective alerts. *J Am Med Inform Assoc.* 12 juin 2021;28(6):1081-7.
190. Heringa M, Floor-Schreuderling A, Tromp PC, de Smet PAGM, Bouvy ML. Nature and frequency of drug therapy alerts generated by clinical decision support in community pharmacy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [Internet]. 2016 [cité 27 déc 2021];25(1):82-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.3915>
191. Diesveld MME, de Klerk S, Cornu P, Strobach D, Taxis K, Borgsteede SD. Management of drug-disease interactions: a best practice from the Netherlands. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 17 juill 2021 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01308-0>
192. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* [Internet]. 11 mars 2015 [cité 23 nov 2021];350:h949. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h949>
193. Horsky J, Drucker EA, Ramelson HZ. Accuracy and Completeness of Clinical Coding Using ICD-10 for Ambulatory Visits. *AMIA Annu Symp Proc* [Internet]. 16 avr 2018 [cité 13 oct 2021];2017:912-20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977598/>
194. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* [Internet]. déc 2015 [cité 22 juin 2016];15(90):323-36. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1627483015001373>
195. Huibers CJA, Sallevelt BTGM, de Groot DA, Boer MJ, van Campen JPCM, Davids CJ, et al. Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation: A multidisciplinary consensus procedure. *International Journal of Medical Informatics* [Internet]. 1 mai 2019 [cité 8 janv 2021];125:110-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505618308190>
196. van Tongeren JMZ, Harkes-Idzinga SF, van der Sijs H, Atiqi R, van den Bemt BJJ, Draijer LW, et al. The Development of Practice Recommendations for Drug-Disease Interactions by Literature Review and Expert Opinion. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 [cité 23 nov 2021];11:707. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.00707>
197. Nemati S, Ghassemi MM, Clifford GD. Optimal medication dosing from suboptimal clinical examples: a deep reinforcement

- learning approach. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* août 2016;2016:2978-81.
198. Eghbali N, Alhanai T, Ghassemi MM. Patient-Specific Sedation Management via Deep Reinforcement Learning. *Front Digit Health.* 2021;3:608893.
199. Horák P, Underhill J, Batista A, Amann S, Gibbons N. EAHP European Statements Survey 2017, focusing on sections 2 (Selection, Procurement and Distribution), 5 (Patient Safety and Quality Assurance) and 6 (Education and Research). *Eur J Hosp Pharm [Internet].* sept 2018 [cité 25 nov 2021];25(5):237-44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM6452411/>
200. Galalova KK, Leon Elizalde MA, Portales-Casamar E, Görges M. What You Need to Know Before Implementing a Clinical Research Data Warehouse: Comparative Review of Integrated Data Repositories in Health Care Institutions. *JMIR Form Res [Internet].* 27 août 2020 [cité 26 nov 2021];4(8):e17687. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7484778/>
201. Schoen C, Osborn R, Doty MM, Squires D, Peugh J, Applebaum S. A survey of primary care physicians in eleven countries, 2009: perspectives on care, costs, and experiences. *Health Aff (Millwood).* déc 2009;28(6):w1171-1183.
202. MacKenzie SL, Wyatt MC, Schuff R, Tenenbaum JD, Anderson N. Practices and perspectives on building integrated data repositories: results from a 2010 CTSA survey. *J Am Med Inform Assoc.* juin 2012;19(e1):e119-124.
203. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress - PubMed [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480475/>
204. Foufi V, Gaudet-Blavignac C, Chevrier R, Lovis C. De-Identification of Medical Narrative Data. *Stud Health Technol Inform.* 2017;244:23-7.
205. Samore M, Lichtenberg D, Saubermann L, Kawachi C, Carmeli Y. A clinical data repository enhances hospital infection control. *Proc AMIA Annu Fall Symp [Internet].* 1997 [cité 26 nov 2021];56-60. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2233433/>
206. Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuysse T, Simoens S, Peetermans WE, Van den Bosch B, et al. Development and implementation of « Check of Medication Appropriateness » (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance. *BMC Med Inform Decis Mak.* 11 2019;19(1):29.
207. 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 [Internet].* 15 févr 2014 [cité 3 juin 2020];71(4):311-20. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajhp/article/71/4/311/5111179>
208. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci.* févr 2010;32(1):103-7.
209. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, De la Rosa-Triviño JL, et al. Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform [Internet].* mai 2019 [cité 8 avr 2021];10(3):513-20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637024/>
210. Cottrell R, Caldwell M, Jardine G. Developing and implementing a pharmacy risk screening tool. *Eur J Hosp Pharm [Internet].* 6 déc 2013 [cité 1 déc 2021];(71). Disponible sur: <https://hospitalpharmacyeurope.com/news/editors-pick/developing-and-implementing-a-pharmacy-risk-screening-tool/>
211. Cuvelier E, Robert L, Musy E, Rousselière C, Marcilly R, Gautier S, et al. The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *International Journal of Medical Informatics [Internet].* 1 nov 2021 [cité 29 nov 2021];155:104568. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505621001945>
212. Heck CC, Tichy EM, Vonderheyde R, Jaszczur GR, McManus D, Topal JE, et al. Optimizing pharmacist-driven protocols and documentation of interventions using clinical

- decision support systems. *Am J Health Syst Pharm.* 19 mai 2020;77(11):830-4.
213. Carver KH, Burgess LH, Cooper M, Elders T, Kramer J. Use of clinical decision support to identify i.v.-to-oral conversion opportunities and cost savings. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 1 déc 2018 [cité 30 nov 2021];75(23_Supplement_4):S82-6. Disponible sur: <https://doi.org/10.2146/ajhp170405>
214. Calloway S, Akilo HA, Bierman K. Impact of a Clinical Decision Support System on Pharmacy Clinical Interventions, Documentation Efforts, and Costs. *Hosp Pharm* [Internet]. oct 2013 [cité 30 nov 2021];48(9):744-52. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857121/>
215. RISKBASE - MedBase [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medbase.fi/en/professionals/riskbase/>
216. Desnoyer A, Blanc A-L, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe CC, Desmeules JA, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [cité 5 juill 2018];7(7):e016070. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:98702>
217. Rohr TR von, Luca R de, Bonnabry P, Pfister RE, Fonzo-Christe C. NeoCheck: a prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. 25 juin 2021 [cité 1 déc 2021];(25). Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2021.20519>
218. PIM-Check - Potentially Inappropriate Medication - Patients in the Internal Medicine Unit [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.pimcheck.com/>
219. 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.* juill 2015;26(6):399-406.
220. Blanc A-L, Guignard B, Desnoyer A, Groscurin O, Marti C, Samer C, et al. Prevention of potentially inappropriate medication in internal medicine patients: A prospective study using the electronic application PIM-Check. *J Clin Pharm Ther.* déc 2018;43(6):860-6.
221. The Professional Client, IDE & GUI for MongoDB [Internet]. Studio 3T. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://studio3t.com/>
222. MongoDB Atlas: Cloud Document Database [Internet]. MongoDB. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mongodb.com/cloud/atlas/lp/try2>
223. La revue Pharma-Flash du service de pharmacologie et toxicologie clinique à Genève aux HUG [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/pharma-flash>
224. Gaudet-Blavignac C, Rudaz A, Lovis C. Building a Shared, Scalable, and Sustainable Source for the Problem-Oriented Medical Record: Developmental Study. *JMIR Medical Informatics* [Internet]. 13 oct 2021 [cité 13 oct 2021];9(10):e29174. Disponible sur: <https://medinform.jmir.org/2021/10/e29174>
225. Jermini M, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. La pharmacie clinique coûte que coûte ? Développement d'un modèle économique de retour sur investissement du pharmacien clinicien. 2019.
226. Corny J, Rajkumar A, Martin O, Dode X, Lajonchère J-P, Billuart O, et al. A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. *J Am Med Inform Assoc.* 1 nov 2020;27(11):1688-94.
227. Balestra M, Chen J, Iturrate E, Aphinyanaphongs Y, Nov O. Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data. *JAMIA Open.* juill 2021;4(3):oab083.
228. Lee S, Shin J, Kim HS, Lee MJ, Yoon JM, Lee S, et al. Hybrid Method Incorporating a Rule-Based Approach and Deep Learning for Prescription Error Prediction. *Drug Saf.* 12 nov 2021;

Partie II : Partie expérimentale

Première étude - Développement et évaluation de PharmaCheck : un outil électronique pour la recherche et la prévention de 20 situations associées à un risque d'évènements indésirables médicamenteux

Contexte de réalisation de l'étude

Dès 2016, de premières réflexions ont été engagées et visaient à améliorer l'efficacité des activités de pharmacie clinique aux HUG. C'est dans cette perspective que l'intégration d'un système d'aide à la décision spécifique a été décidée.

L'analyse du marché des CDSS dédiées aux pharmaciens cliniciens a conduit à la rencontre de prestataires proposant ce type de solutions. A l'issue de ces rencontres, et d'entente avec la Direction des systèmes d'information des HUG, il a été finalement décidé de développer une solution interne intégrée au DPI institutionnel. Deux arguments ont conduit à cette décision :

- La flexibilité offerte par un développement en interne permet, d'une part, un meilleur respect du cahier des charges avec le développement d'un outil sur mesure et d'autre part, un meilleur interfaçage avec les différents modules du DPI (p.ex. modules de prescription, de gestion des valeurs de laboratoire), entièrement développé et géré par la Direction des systèmes d'information.
- Un coût moins élevé pour une solution développée localement. Les solutions commerciales sont en effet proposées suivant un modèle économique de licences annuelles dont le montant tient compte du nombre de patients desservis. À long terme, ce modèle aurait été plus onéreux.

Le projet de développement d'un outil institutionnel baptisé « PharmaCheck » a ainsi été validé et intégré dans le projet stratégique de la pharmacie clinique aux HUG en 2017. Le projet a été approuvé par la Direction médicale et qualité des HUG. Les premiers travaux de développement ont été initiés entre 2016 et 2017, mais rapidement gelés en raison d'une réallocation des ressources dédiées au développement de projets jugés plus prioritaires. C'est en 2019 que le développement de PharmaCheck a repris dans le cadre de ce travail de doctorat. Pour cela, une ressource de la Direction des systèmes d'information a été dédiée à la formation du pharmacien doctorant en charge du projet. Cette formation a permis l'acquisition de compétences en programmation informatique (2 à 4 heures de formation hebdomadaire durant 6 mois).

Dans un premier temps, cette formation a permis de comprendre l'organisation de l'EDC institutionnel (HUG data). Brièvement, toutes les données médicales produites lors de l'hospitalisation des patients sont rassemblées dans HUG Data. Les données y sont organisées et arrangées dans 80 collections de données, suivant les applications sources desquelles elles sont extraites. Par exemple, les données de prescription issues de PresCo, le logiciel de prescription institutionnel, sont stockées dans la collection « prescription » ; les données biologiques publiées dans le serveur du laboratoire d'analyse médical sont hébergées dans la collection « labo »... L'accès à l'EDC et l'exploration des données qu'il contenait à nécessité la formation à l'utilisation d'un logiciel de programmation (Studio 3T). (221) Ainsi, durant cette phase, les collections de données ont été explorées pour identifier les champs nécessaires à la création de requêtes informatiques alimentant PharmaCheck. Il s'agissait, par exemple, d'identifier spécifiquement dans la collection « prescription », les données ayant trait aux prescriptions médicamenteuses parmi toutes les prescriptions possibles (examen, suivi, laboratoire...). Ou encore d'identifier, parmi la liste de tous les patients inclus dans la collection « épisode de soins », ceux qui étaient

actuellement hospitalisés dans le service de médecine interne. Le système de gestion de base de données de HUG Data est au format MongoDB. Il s'agit d'un système orienté document, ne nécessitant pas de schéma prédéfini de données, c'est-à-dire qui fait fi de la séparation des données en différentes tables à réunir via des jointures (base NoSQL).(222)

Dans un second temps, la formation a permis de développer des compétences dans la programmation de requêtes électroniques pour l'agrégation des données hébergées dans les différentes collections. L'agrégation est une série d'opérations visant à extraire les documents des collections de données (données d'entrée), les transformer (*processing*), puis à présenter les documents transformés dans une nouvelle forme (données de sortie). Les données de sortie servent ainsi de données d'entrée pour l'étape suivante. La succession de ces étapes constitue le *pipeline* d'agregation. Les étapes du pipeline utilisent différentes opérations pour exclure, créer, regrouper de nouveaux documents à la sortie. Ces opérations servent par exemple à isoler certaines valeurs (p.ex. un code ATC dans la collection des prescriptions), à regrouper des données (p.ex. regroupement, pour un patient, de toutes les prescriptions actives de médicaments inducteurs/inhibiteurs) ou à calculer de nouvelles valeurs non disponibles dans le DPI (p.ex. clairance de la créatinine selon le poids idéal selon le poids et la taille mesurés, le sexe du patient). Des exemples d'alertes produites par PharmaCheck sont présentés dans la Figure 22 et la Figure 23.

Pendant 9 mois, des modèles de requêtes électroniques visant à l'agrégation de données entreposées dans l'EDC des HUG ont été développées et testées. Le but de ces requêtes était la mise en évidence de situations associées à un risque de survenue d'évènements indésirables médicamenteux critiques. Le choix des situations ciblées a été validé par l'Unité de pharmacie clinique générale de la Pharmacie des HUG, en collaboration et concertation avec la Pharmacie de l'Institut Central des Hôpitaux du Valais qui avait déjà l'expérience de l'utilisation d'un CDSS dédié aux pharmaciens cliniciens.

Le premier travail de cette thèse décrit le développement de PharmaCheck et son évaluation lors d'un projet pilote de 7 mois en collaboration avec le Service de médecine interne générale des HUG.

EDS	Âge	Unité de soins	OM actuel ↑	OM actuel début	OM actuel fin	Clairance CG	Clairance CG selon	Delta eGFR (%)	eGFR 1	date 1
16905...	86	JUL052-US	Eliquis cp Thérapeutique 2.5 mg 2x/j (matin, soir) PO dès le 23/12/21	23.12.2021 00:00		23	poids ajusté	14	31	28.12.21
16927...	69	JUL041-US	Xarelto cp Thérapeutique 10 mg 1x/j (soir) PO	26.12.2021 00:00		15	poids ajusté	116	13	28.12.21

Figure 22 – Exemple d’alerte produite par la règle clinique « prescription d’un anticoagulant oral direct et insuffisance rénale »

L'exemple illustre ici la présentation des résultats produits par l'alerte PharmaCheck lors de la prescription de certains anticoagulants (apixaban - Eliquis®, rivaroxaban – Xarelto®) en présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min. La première colonne indique le numéro de l'épisode de soin permettant l'identification du patient. Les colonnes suivantes indiquent l'âge, l'unité de soins d'hospitalisation et l'ordre médical (OM) en lien avec l'anticoagulant de même que sa date de début et de fin. Ensuite, la clairance de la créatinine est calculée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault (CG) en tenant compte du poids ajusté. Ce résultat n'est pas disponible nativement dans DPI, PharmaCheck permet ce calcul à l'aide d'opérations mathématiques prenant en compte le sexe, les valeurs de la créatinine, le poids et la taille mesurée enregistrées dans le dossier informatisé du patient. De même, d'autres opérations mathématiques sont effectuées sur les valeurs de l'estimation de la fonction rénale (eGFR) disponibles elles dans DPI. Ces opérations permettent de calculer la progression de la fonction rénale (augmentation respective de 14% et de 116%) entre les deux dernières mesures de l'eGFR.

EDS	Unité de soins	Problem	Problème_creation_date	Traitements ↓
1693...	JUL031-US	Epilepsie (sur sevrage oh)	11.03.2016 20:52	promazine, fluoxétine
1690...	8ALCOV-US	Crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée (inaugurale non-provoquée)	16.12.2021 00:27	pipéracilline + tazobactam

Figure 23 – Exemple d’alerte produite par la règle clinique « médicament abaissant le seuil épileptogène et antécédent d’épilepsie »

L'exemple illustre ici la présentation des résultats produits par l'alerte PharmaCheck lors de la prescription de certains traitements abaissant le seuil épileptogène (promazine, fluoxétine, pipéracilline + tazobactam) en présence d'un antécédent d'épilepsie. Cette alerte a été paramétrée pour rechercher les prescriptions actives de certains médicaments réputés à risque chez les patients épileptiques, en présence d'un problème actif mentionnant le terme "epilepsie"

Résumé de l'article

Contexte : Différents moyens existent pour prévenir les événements indésirables médicamenteux (EIM) parmi lesquels : les systèmes d'aide à la décision clinique associés aux prescriptions informatisées destinés aux médecins; la révision de la pharmacothérapie par les pharmaciens cliniciens. Il a été montré que les systèmes d'aide à la décision clinique étaient dotés d'un impact modéré en exposant les médecins au phénomène de fatigue aux alertes. Notre étude vise à évaluer la performance et l'impact de PharmaCheck - un système d'aide à la décision clinique, pour la détection de situations à haut risque d'EIM et destiné aux pharmaciens cliniciens.

Méthodes : PharmaCheck ciblait 20 situations associées à un risque d'EIM, divisées en 4 classes. Pour les patients admis en médecine interne générale, ces situations étaient recherchées quotidiennement et automatiquement dans les dossiers médicaux informatisés. PharmaCheck produisait une alerte dès lors qu'un patient était exposé à un de ces risques. Celles-ci étaient adressées aux pharmaciens cliniciens pour une analyse des dossiers médicaux et, si nécessaire, des interventions pharmaceutiques téléphoniques. La performance de PharmaCheck a été évaluée en utilisant la valeur prédictive positive (VPP) « d'intervention », qui caractérise la proportion d'interventions pour chaque alerte déclenchée. L'impact de PharmaCheck a été évalué en comparant un modèle où les pharmaciens cliniciens constituaient un filtre permettant d'écarter les alertes futiles, à un modèle sans pharmacien, où les alertes seraient directement adressées aux médecins. Cette comparaison portait sur la VPP « clinique » en présence d'un pharmacien (proportion d'interventions pharmaceutiques associées à une modification de la prescription), à la VPP clinique sans pharmacien (proportion d'alertes générées par PharmaCheck associées à une modification de la prescription).

Résultats : Pendant 132 jours, 447 alertes ont été déclenchées pour 383 patients, conduisant à 90 interventions (VPP d'intervention totale = 20.1 %). Les VPP d'intervention étaient respectivement de 26.9 % (65 interventions, 242 alertes) pour les alertes associant une prescription médicamenteuse à une valeur de laboratoire anormale, 3.1% (4 interventions, 127 alertes) pour les alertes associant une prescription médicamenteuse à une contre-indication ou à une précaution d'emploi, 28.2% (20 interventions, 71 alertes) en présence d'une interaction médicamenteuse et 14.3 % (1 interventions, 7 alertes) lorsque la modalité d'administration prescrite était inadéquate. La VPP clinique en présence d'un filtre pharmaceutique était de 71.0 % (64 modifications de prescriptions sur 90 interventions) et de 14.3 % sans pharmacien (64 modification de prescriptions sur 447 alertes).

Conclusion : PharmaCheck a permis d'améliorer l'efficacité des pharmaciens cliniciens en élargissant leur couverture pour un plus grand nombre de patients et en se concentrant sur 20 situations associées à haut risque d'EIM. La gestion des alertes par les pharmaciens contribue à réduire le phénomène de fatigue aux alertes en comparaison à un modèle où les alertes seraient adressées aux médecins. Des ajustements permettraient d'améliorer les performances de PharmaCheck en tenant compte notamment : de la qualité informative des données utilisée pour déclencher les alertes ; de la variabilité des contextes cliniques associés aux situations ciblées ; des mesures de sécurité déjà mise en place pour certaines des situations ciblées.

Article 1 - Development and assessment of PharmaCheck: an electronic screening tool for the prevention of twenty major adverse drug events

Article soumis au BMC Medical Informatics and Decision Making

Authors :

Christian Skalafouris: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Jean-Luc Reny: General Internal Medicine Division, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Jérôme Stirnemann: General Internal Medicine Division, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Olivier Grosgrin: General Internal Medicine Division, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

François Eggimann: Information Systems Department, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Damien Grauser: Information Systems Department, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Daniel Teixeira: Information Systems Department, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Megane Jermini: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Christel Bruggmann: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

Pascal Bonnabry: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland; Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland (ISPSO), School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Bertrand Guignard: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland

ABSTRACT

Background: Adverse drug events (ADEs) can be prevented by deploying clinical decision support systems (CDSS) that directly assist physicians, via computerized order entry systems, and clinical pharmacists performing medication reviews as part of medical rounds. However, physicians using CDSS are known to be exposed to the alert-fatigue phenomenon. Our study aimed to assess the performance of PharmaCheck—a CDSS to help clinical pharmacists detect high-risk situations with the potential to lead to ADEs—and its impact on clinical pharmacists' activities.

Methods: Twenty clinical rules, divided into four risk classes, were set for the daily screening of high-risk situations in the electronic health records of patients admitted to our General Internal Medicine Department. Alerts to clinical pharmacists encouraged them to telephone prescribers and suggest any necessary treatment adjustments. PharmaCheck's performance was assessed using the intervention's positive predictive value (PPV), which characterizes the proportion of interventions for each alert triggered. PharmaCheck's impact was assessed by considering clinical pharmacists as a filter for ruling out futile alerts and by comparing the final clinical PPV with a pharmacist (the proportion of interventions that led to a change in the medical regimen) to the final clinical PPV without a pharmacist.

Results: Over 132 days, 447 alerts were triggered for 383 patients, leading to 90 interventions (overall intervention PPV = 20.1%). By risk class, intervention PPVs made up 26.9% (n = 65/242) of abnormal laboratory value alerts, 3.1% (4/127) of alerts for contraindicated medications or medications to be used with caution, 28.2% (20/71) of drug–drug interaction alerts, and 14.3% (1/7) of inadequate mode of administration alerts. Clinical PPVs reached 71.0% (64/90) when pharmacists filtered alerts and 14% (64/242) if they were not doing it.

Conclusion: PharmaCheck enabled clinical pharmacists to improve their traditional processes and broaden their coverage by focusing on 20 high-risk situations. Alert management by pharmacists seemed to be a more effective way of preventing risky situations and alert fatigue than a model addressing alerts to physicians exclusively. Some fine-tuning could enhance PharmaCheck's performance by considering the information quality of triggers, the variability of clinical settings, and the fact that some prescription processes are already highly secured.

Keywords: clinical pharmacy, clinical decision support system (CDSS), rule-based system, clinical rules

BACKGROUND

Adverse drug events (ADEs) can occur during a patient's drug therapy and can result from either appropriate, inappropriate, or suboptimal care. (1) ADEs are a well-known source of hospital morbidity and mortality, and they may account for about 19% of all the injuries to hospitalized patients, in addition to their economic burden (estimated direct costs in hospital settings vary from EUR 943 to EUR 7,192 per patient). (2–4) Nevertheless, medication errors can occur at any stage in the treatment process, from prescription to administration, and lead to ADEs. (5) Thus, a significant proportion of ADEs could be prevented, particularly using strategies to improve prescription safety. (6,7)

Combining a computerized physician order entry (CPOE) system with a clinical decision support system (CDSS) is an effective way of ensuring drug prescription safety. (8) CPOE includes three features: direct entry of drug prescriptions by the physician, use of a digital interface, and standardized, structured information entry. (9) These characteristics make it possible to superimpose CDSS onto a CPOE system to assist prescribing physicians. CDSS link information from patients' electronic health records (EHRs, e.g., computerized drug prescriptions) to knowledge databases and deliver information to the provider to improve the quality of medication prescriptions. (10) When coupled with CPOE, a CDSS can produce reminders or alerts to prevent any act of commission or omission that might lead to ADEs. Although this approach has shown some effectiveness in leading to changes in drug treatments (with an estimated requirement of 331 alerts to prevent 1 ADE), it does have some limitations, and the override rate for the information provided has varied between 60% and 90% despite significant relevance. (11–13) Several factors may explain a poor adherence rate, especially the cognitive overload (particularly with alerts that

give little information or occur in complex work situations) that leads to the alert-fatigue phenomenon. (14) Thus, using CDSS helps reduce the incidence of ADEs but is an insufficient way given these limitations.

Clinical pharmacy services contribute to reducing medication errors and ADEs through a variety of interventions (e.g., medication reconciliation at admission/discharge, medication review and participation in medical rounds, drug-specific pharmacy services). (15,16) However, in many European countries, clinical pharmacy services are still somewhat scarce. A 2010 survey indicated that only about 40% of hospital pharmacies offered clinical pharmacy services to their colleagues, with great disparities between countries (from 3.6% to 79.2%). (17) Such disparities also exist in Switzerland. A national survey showed that only 15.0% of hospital pharmacists were assigned to clinical pharmacy duties, with great regional disparities (from 9.9% to 27.4% full-time equivalent pharmacists allocated to clinical pharmacy activities). Switzerland has been ranked twentieth out of thirty European countries in the provision of clinical pharmacy services. These values reflect a lack of human resources available to provide quality pharmaceutical care to an aging, polymedicated population with chronic diseases. (17,18) In our hospital, pharmaceutical resources are insufficient to attend to every patient requiring a medication review. A previous study indicated that one clinical pharmacist could perform medication reviews for 15 patients per day. (19) Our present resources would only allow us to cover a small portion of all inpatients.

As mentioned above, computerization is supposed to help meet the two major challenges facing hospitals: providing better care and lowering costs. Furthermore, we hypothesized that the performance

of CDSS in preventing ADEs could be improved if they were managed by clinical pharmacists. It might also increase pharmacists' scope for action by making it possible for them to identify greater numbers of high-risk situations that might lead to an

METHOD

Setting

Integrated computerized patient records have been part of the 2,000-bed Geneva University Hospitals' information system since the early 2000s, providing administrative and demographic data, structured hospitalization reports (e.g., forms, discharge letters, progress notes, radiology reports, nursing reports), laboratory values, and CPOE. The CPOE is supported by a CDSS for suggesting in-label and default values for drugs, dosages, and routes of administration. The CDSS also performs several checking procedures (e.g., for the presence of a drug allergy, medication duplication, drug–drug interactions, and overdosage). Most of the alerts it generates are displayed during the prescription process and must be acknowledged by the physician to ensure the medical order to be validated.

Selection of clinical rules

A two-stage process was used to select the clinical rules for screening high-risk situations that might lead to major adverse drug events. Firstly, situations described as 'critical' in international guidelines—or treated as such in an equivalent screening tool developed by the "Hôpital du Valais" (another Swiss hospital) to target highly critical situations—had to be assessed. (20–22) Those assessed critical situations had to match the profile for patients admitted to our General Internal Medicine Department (i.e., polymorbid and polymedicated adults). Secondly, a set of clinical rules that could be transposed into our CDSS and based on triggers

ADE. Our study aimed to assess the performance of a screening tool for the detection of high-risk situations with the potential to lead to an ADE as well as the tool's impact on the activity of clinical pharmacists.

identifiable from electronic queries were selected by two clinical pharmacists.

The 20 clinical rules selected after this process were divided into four risk categories: drugs prescribed when the patient shows abnormal laboratory values (12 clinical rules); contraindicated medications or medications to be used with caution depending on the clinical context (3 clinical rules); prescriptions involving a drug–drug interaction (DDI, 2 clinical rules); and medication prescribed with an inadequate mode of administration (3 clinical rules). Drugs prescribed with abnormal laboratory values were subdivided into three sub-categories: drugs prescribed in the presence of renal failure; drugs prescribed in combination with a supra-therapeutic serum level; drugs prescribed in combination with an abnormal laboratory value, indicating a risk of overdosage or adverse effect. Clinical rules, risk categories, and sub-categories are listed in Table 1.

PharmaCheck's development

PharmaCheck is the result of a collaboration between our hospital's pharmacy and information systems departments. We decided to develop a CDSS for clinical pharmacists in-house because patients' EHRs are stored in a document-based database (DPI-DATA) that is consultable using MongoDB aggregation operations. Aggregation operations group values from multiple sources together and can perform a variety of operations on those grouped data to return a single result. (23) An 'aggregation pipeline' approach was used so that documents enter a multi-stage pipeline that

transforms them into an aggregated result. Aggregation operations were built and tested using Studio 3T software for MongoDB (version 2019.5.1) and involved structured data (drug prescriptions, laboratory values, vital signs, demographics) and unstructured data (medical problems). (24) PharmaCheck was constructed as a clinical, rules-based system. Accordingly, knowledge is specified via facts and IF–THEN rules, and modus ponens was used as the underlying inference method for deriving new conclusions from existing knowledge. (25) An illustration of an aggregation pipeline is represented in Figure 1. For each high-risk situation assessed, PharmaCheck renders a table presenting the patient’s characteristics and all the trigger values. According to the situation assessed, other informative values that might ease clinical decision-making are displayed (e.g., previous laboratory values, medication history). The triggering elements and informative values associated with each clinical rule are presented in Table 1.

Study design

PharmaCheck was developed over nine months and evaluated during a seven-month prospective observational study (February to August 2020) including all the patients admitted to a 200-bed general internal medicine department.

Electronic queries were run twice every working day to identify patients exposed to high-risk situations. Each alert was assessed for clinical relevance by a clinical pharmacist to decide whether a suggestion for therapeutic adjustment or additional monitoring should be sent to the prescriber (i.e., via a telephone call or during medical rounds). Decisional algorithms were constructed for the 20 situations to standardize pharmacists’ analyses and intervention each time an alert was triggered (Figure 2). A pharmaceutical intervention was considered to have been accepted if it led to a change in patient

management within 24 hours (e.g., modification of the drug prescription, additional monitoring).

We measured the distribution for each alert and a repetitive alert (the same alert occurring during several rounds of check using PharmaCheck) was only counted once if the pharmacist had already dealt with it. An electronic tracking file made it possible to document pharmacists’ judgment and decisions (assessment of the situation, decision to intervene or to follow-up the situation) when they analyzed the alert and transmitted information to the rest of the pharmaceutical team in a targeted way.

PharmaCheck’s ability to detect high-risk situations was assessed by measuring the clinical pharmacy intervention’s positive predictive value (PPV) for each alert (i.e., the proportion of alerts that led to an intervention). The clinical pharmacist’s ability to act as a filter, ruling out futile alerts, was assessed by comparing the final clinical PPV with pharmacists’ interventions (i.e., the ratio of accepted therapeutic adjustments and/or additional monitoring to the number of interventions) to the final clinical PPV without pharmacists (i.e., the ratio of accepted therapeutic adjustments and/or additional monitoring to the total number of alerts). We also assessed the reasons why prescribers did not accept pharmaceutical suggestions.

Statistical analysis

Results were expressed as medians (with their interquartile ranges and minimum–maximum values), means, and standard deviations (SDs). Non-normally distributed quantitative data were analyzed using non-parametric tests. Differences in the number of pharmaceutical interventions between groups were assessed using the non-parametric Mann–Whitney U test. Univariate logistic regressions were calculated to identify variables with a strong effect on the probability of a pharmaceutical

intervention and its acceptance (binary outcomes). The variables tested were patient age, number of treatments, and hospital length of stay. A P-value less than 0.05 was considered statistically

significant. Data analysis was conducted using R software (version 3.6.3).

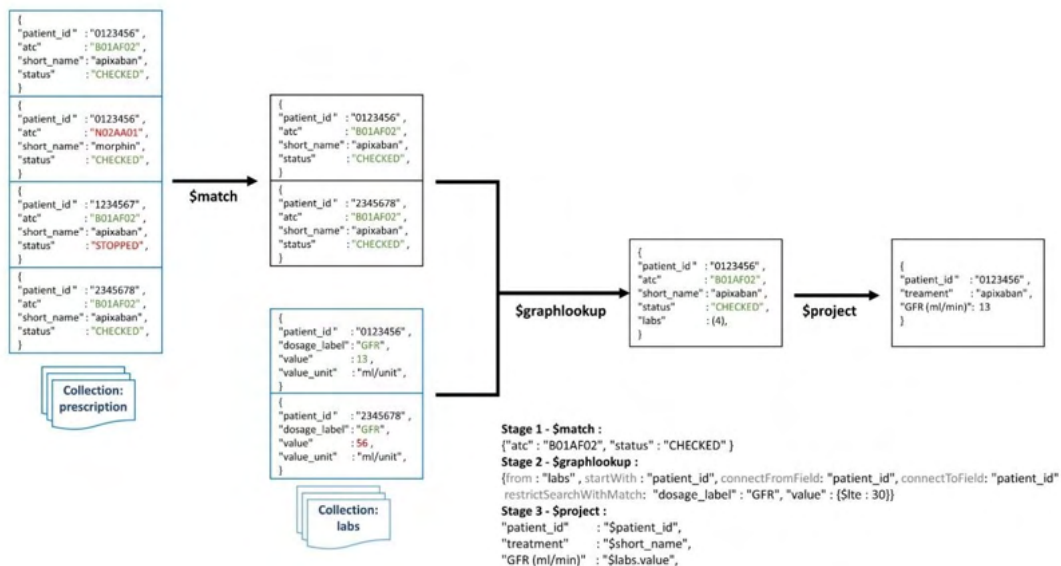


Figure 1: Example of an aggregation pipeline (prescription of a direct oral anticoagulant in the presence of acute renal failure)

This three-stages aggregation query describes how EHR are filtered to identify patients with at least one apixaban prescription and an estimated glomerular renal function (GFR) lower than 30mL/min:

First Stage: The \$match stage filters the prescription database to identify the medication by its anatomical therapeutic chemical (atc) code and its status. Only prescriptions that concern apixaban (atc equal to "B01AF02") and that have been signed and are still active (status equal to "CHECKED") pass on to the next stage. Second Stage: The \$graphlookup stage looks up laboratory values with a publication date of less than 30 days (step not shown in the example) for the patients identified with the first stage. Thus, lookup stage is performed in the list of all recent published laboratory data concerning patient(s) whose identifier ("patient_id") has been isolated in the first step and restricted to analysis with a dosage_label equal to "GFR" and a value lower than or equal to 30 (mL/min). Third stage: The \$project stage enables the construction of the table of aggregated results with patient identifier (patient_id), medical order description (treatment), and eGFR value (GFR (ml/min))

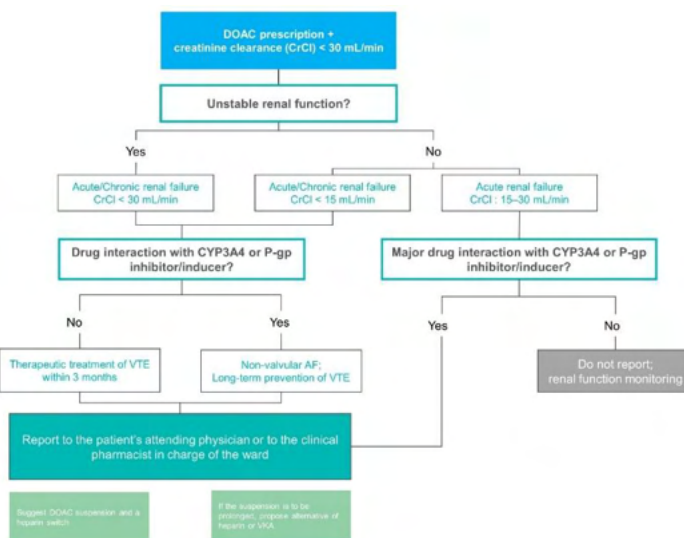


Figure 2: Example of a decisional algorithm (Direct oral anticoagulant prescription with renal failure)

List of abbreviations: AF – atrial fibrillation; CYP3A4 – cytochrome P450 3A4; DOAC – direct anticoagulant oral therapy; P-gp – permeability glycoprotein; VTE – venous thromboembolism; VKA – vitamin K antagonist

Risk category	Description of the clinical rule	Triggers	Other informative values displayed
Drug prescription with an abnormal lab value	Prescription of a DOAC in the presence of an acute renal failure ¹	Active prescription: apixaban or dabigatran or edoxaban or rivaroxaban Laboratory value: CIGC \leq 30 mL/min (computed with lowest body weight (between measured and ideal body weight))	Prescribed strong inducers/inhibitors of P-gp/CYP3A4; Previous creatinine values
	Prescription of colchicine in the presence of an acute renal failure ¹	Active prescription: colchicine Laboratory value: CIGC \leq 30 mL/min (computed with lowest body weight (between measured and ideal body weight))	Prescribed strong inducers/inhibitors of P-gp/CYP3A4; History of creatinine values
	Prescription of morphine in the presence of an acute renal failure ¹	Active prescription: morphine Laboratory value: CIGC \leq 15 mL/min (computed with lowest body weight (between measured and ideal body weight))	Previous creatinine values
	Prescription of metformin in the presence of an acute renal failure ¹	Active prescription: metformin Laboratory value: CIGC \leq 30 mL/min (computed with lowest body weight (between measured and ideal body weight))	Previous creatinine values
	Prescription of metformin in the presence of hyperlactatemia ²	Active prescription: metformin Laboratory value: lactatemia \geq 5.0 mmol/L	Previous lactate values
	Prescription of heparin in the presence of a thrombopenia ²	Active prescription: LMWH, UFH Laboratory value: platelets \leq 50 G/L	Previous LMWH and/or UFH prescriptions Previous platelet count
	Prescription of digoxin in the presence of dyskaliemia ²	Active prescription: digoxine Laboratory value: kaliemia \leq 3.5 mM or kaliemia \geq 5.5 mM	Previous digoxin prescriptions Previous potassium values
	Prescription of digoxin in the presence of high rate of digoxinemia ²	Active prescription: digoxine Laboratory value: digoxinemia \geq 3 nM	Previous digoxin prescriptions Previous digoxin values
	Prescription of a blood-glucose-lowering drug in the presence of hypoglycemia ²	Active prescription: blood-glucose-lowering drug (ATC A10B) + insulins (exclusion of PRN prescriptions) Laboratory value: glycemia \leq 4 mM	Previous glucose values
	Prescription of VKA in the presence of a supra-therapeutic INR ³	Active prescription: acenocoumarol, flutidione, warfarin, phenprocoumon Laboratory value: INR \geq 4	Previous doses of VKA; Previous INR values
	Prescription of vancomycin in the presence of high rate of vancomycinemia ³	Active prescription: vancomycin Laboratory value: vancomycinemia \geq 25 mg/L	Previous vancomycin levels
	Medication contraindicated or to be used with caution	Prescription of gentamicin with supratherapeutic gentamicin rate Prescription of tobramycin with supratherapeutic tobramycin rate Prescription of amikacin with supratherapeutic amikacin rate ³	Active prescription: gentamicin or tobramycin or amikacin Laboratory value: gentamicinemia \geq 1 mg/L; tobramycinemia \geq 1 mg/L; amikacinemia \geq 5 mg/L
Anticholinergic drugs and some comorbidities (e.g., dementia, urinary retention, constipation) (195,216)		Active prescription: acepromazine and/or aminoalkyl ethers and/or and/or antazoline and/or anticholinergic agents and/or azatidine and/or bampine and/or buclizine and/or buclizine, combinations and/or carbamazepine and/or chlorcyclizine and/or chlorpromazine and/or cinnarizine + combinations and/or cinnarizine and/or clozapine and/or clozapine and/or cyamemazine and/or cyclizine and/or cyclizine, combinations and/or cyproheptadine and/or depropine and/or dimetindene and/or disopyramide and/or drugs for functional gastrointestinal disorders and/or drugs for urinary frequency and incontinence and/or fluphenazine and/or hydroxyzine + combinations and/or hydroxyzine and/or levomepromazine and/or loxapine and/or mebhydrolin and/or meclozine and/or meclozine, combinations and/or nefopam and/or non-selective monoamine reuptake inhibitors and/or oxatamide and/or oxcarbazepine and/or paroxetine and/or pethidine and/or phenindamine and/or phenothiazine derivatives and/or pimethixene and/or pimoizide and/or pirtiramide and/or pizotifen and/or propantheline and/or pyrrbutamine and/or pyrrbutamine, combinations and/or quetiapine and/or scopolamine (hyoscine) and/or scopolamine and/or substituted alkylamines and/or substituted ethylene diamines and/or synthetic anticholinergic agents in combination with analgesics and/or synthetic anticholinergics, esters with tertiary thioridazine and/or thiothixene and/or tizandine Active problem (indicated in the admission note): dementia, acute confusional state, confusion, urinary globe, prostatism, urine retention, acute angle-closure glaucoma, cardiac conduction disorder	Medication history (extracted from admission note)
Drugs potentially lowering seizure threshold and epilepsy or history of seizure (216)		Active prescription: anticholinergic agents and/or antihistamines for systemic use and/or azithromycin and/or beta-lactam antibacterials, penicillins and/or butpropion and/or busulfan and/or calcineurin inhibitors and/or carmustine and/or chlorambucil and/or chlorpromazine and/or clonidine and/or clozapine and/or cyamemazine and/or disopyramide and/or domperidone and/or drugs for urinary frequency and incontinence and/or enflurane and/or ephedrine and/or ephedrine and/or flumazenil and/or foscarnet and/or ganciclovir and/or h2-receptor antagonists and/or haloperidol and/or hydroxyzine and/or ketamine and/or ketonazole and/or levomepromazine and/or lidocaine and/or lithium and/or loxapine and/or mefloquine and/or methotrexate and/or methylphenidate and/or metronidazole and/or midacemycin and/or muscle relaxants, centrally acting agents and/or nefopam and/or non-selective monoamine reuptake inhibitors and/or other beta-lactam antibacterials and/or oxetorone and/or oxybutynin and/or pentazocine and/or pethidine and/or phenothiazines with aliphatic side-chain and/or phenothiazines with piperazine structure and/or phenylpropanolamine and/or pimoizide and/or pirtiramide and/or pizotifen and/or propantheline and/or pyrimethamine and/or quinolone antibacterials and/or scopolamine and/or selective serotonin reuptake inhibitors and/or synthetic anticholinergic agents in combination with analgesics and/or terbutaline and/or theophylline and/or tramadol and/or vincristine and/or Active problem (indicated in the admission note): epilepsy	Medication history (extracted from admission note)
DDI	NSAID and some comorbidities (e.g., renal failure, heart failure) (216)	Active prescription: NSAID (ATC = M01A) and/or metamizole and metamizole, combinations excl. psycholeptics and/or metamizole, combinations with psycholeptics Active problem (indicated in the admission note): chronic renal failure and/or heart failure and/or myocardial infarction and/or gastric ulcer and/or duodenal ulcer and/or gastroduodenal ulcer	Medication history (extracted from admission note)
	Co-prescription of 2 anticoagulants	Active prescription: acenocoumarol and/or apixaban and/or dabigatran and/or flutidione and/or LMWH and/or prophencoumon and/or rivaroxaban and/or UFH and/or warfarin (VKA and LMWH or UFH excluded)	
Inadequate mode of administration mode	Co-prescription of 2 serotonergic drugs (223)	At least two of the following active prescriptions: amitriptyline and/or bromocriptine and/or bupropion and/or buspirone and/or cabergoline and/or carbamazepine and/or citalopram and/or clomipramine and/or clozapine and/or dextromethorphan and/or dihydroergotamine and/or dosulepine and/or doxepine and/or eletriptan and/or ergotamine and/or escitalopram and/or fentanyl and/or fluoxetine and/or fluvoxamine and/or haloperidol and/or imipramine and/or isoniazide and/or lamotrigine and/or linezolid and/or lithium and/or maprotiline and/or methadone and/or metoclopramide and/or mianserine and/or mirtazapine and/or moclobemide and/or naratriptan and/or nortriptyline and/or olanzapine and/or ondansetron and/or oxycodone and/or paroxetine and/or pergolide and/or pethidine and/or quetiapine and/or risperidone and/or rizatriptan and/or selegiline and/or sertraline and/or sibutramine and/or sumatriptan and/or tramadol and/or trazodone and/or trimipramine and/or valproate and/or venlafaxine and/or zolmitriptan	Medication history (extracted from admission note)
	Scheduling methotrexate doses less than 7 days apart	Nursing scheduling of 2 MTX doses in a \leq 7 days interval	
	Prescription of intravenous potassium chloride at too high a flow rate Prescription of intravenous potassium chloride at too high a concentration	Active prescription: parenteral intravenous chloride flow rate $>$ 10 mmol/hour Active prescription: parenteral intermittent intravenous chloride at a concentration $>$ 0.08 mmol/mL; parenteral continuous intravenous chloride at a concentration $>$ 1.00 mmol/mL	

Table 1: Description of the twenty clinical rules

Each of the twenty clinical rules is classified according to four risk categories (drug prescription with an abnormal laboratory value; medication contraindicated or to be used with caution regarding clinical context; drug–drug interaction; inadequate mode of administration). Drug prescriptions with abnormal laboratory values are subdivided into three sub-categories (1: drug prescription in the presence of renal failure; 2: drug prescription combined with a supra-therapeutic serum level; 3: drug prescription combined with an abnormal laboratory value indicating an overdose or a risk of an adverse effect). Trigger factors are described for each clinical rule (prescribed drug, mode of drug administration, laboratory value, patient problem), as are all the displayed elements extracted from the computerized patient record and intended to facilitate decision-making.

List of abbreviations: DOAC - direct oral anticoagulant; VKA – vitamin K antagonist; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug; CIGC – estimated creatinine clearance using the Cockcroft–Gault formula; LMWH – low molecular weight heparin; UFH – unfractionated heparin; ATC – anatomical therapeutic chemical; PRN – as needed; INR – international normalized ratio; MTX – methotrexate; P-gp – permeability glycoprotein; CYP3A4 – Cytochrome P450 3A4.

RESULTS

PharmaCheck was used to screen 5,466 patients' EHRs over 132 days. A total of 447 alerts were triggered for 383 patients (7.0% of the patients admitted during the study period). Each day, an average of 3.4 ± 2.0 new alerts were triggered. Patient characteristics and their distribution according to the presence of a pharmaceutical intervention are presented in Table 2; the distribution of alerts by risk category is presented in Table 3.

Alert analyses led to 90 interventions for therapeutic adjustments or additional monitoring (intervention PPV = 20.1%), of which 63 were accepted by

prescribers (final clinical PPV with pharmacist = 71.0%, final clinical PPV without pharmacist = 14.0%). Patient age was the only variable to affect the probability of a pharmaceutical intervention, and none of the variables tested (age, number of treatments, length of stay) influenced the probability of a pharmaceutical intervention being accepted (data not shown). Prescribers decided not to follow 27 suggestions for therapeutic adjustments or additional monitoring, mainly because they assessed there was a positive benefit–risk ratio (85.2%, n = 23 cases), but also for unknown reasons (11.1%, n = 3), and because the patient had already been discharged at the time of the intervention (3.7%, n = 1).

Patients characteristics n = 386; sex ratio (0.96)	Mean \pm SD Median [IQR; min–max]			p-value	Odd ratio [95CI]
	Total	No intervention	Intervention		
Age	70.7 \pm 15.6 74 [21; 17–97]	69.5 \pm 15.9 73 [24; 17–96]	75.6 \pm 134 77 [12; 19–97]	< 0.001	1.03 [1.01;1.05]
Number of treatments	13.8 \pm 6.4 13 [7; 1–40]	13.8 \pm 6.4 13 [7; 1–40]	13.7 \pm 6.0 13 [9; 3–30]	0.9	1.0 [0.96;1.03]
Length of stay	8.1 \pm 8.5 5.9 [9.5; 0.0–84.0]	8.2 \pm 8.5 5.64 [9; 0.0–84.0]	7.8 \pm 8.5 6.4 [8.5; 0.0–27.8]	0.63	1.0 [0.96;1.02]

Table 2: Patient characteristics and their distribution according to the presence of a pharmaceutical intervention

List of abbreviations: SD – standard deviation; IQR – interquartile range; 95CI – 95% confidence interval

RISK CATEGORY	Number of alerts	Intervention PPV number of interventions number of alerts	Clinical PPV with a pharmacist number of accepted therapeutic suggestions number of interventions	Clinical PPV without a pharmacist number of accepted therapeutic suggestions number of alerts
Sub-category				
High-risk situations				
DRUG PRESCRIPTION WITH AN ABNORMAL LAB VALUE	242 (54.1%)	26.9% (n = 65)	66.2% (n = 43)	17.8%
Drug prescription in the presence of renal failure	121 (27.1%)	33.9% (n = 41)	70.7% (n = 29)	24.0%
DOAC and acute renal failure	64	39.1% (n = 25)	64.0% (n = 16)	25.0%
Colchicine and acute renal failure	21	28.6% (n = 6)	66.7% (n = 4)	19.0%
Metformin and acute renal failure	20	45.0% (n = 9)	88.9% (n = 8)	40.0%
Morphine and acute renal failure	16	6.3% (n = 1)	100% (n = 1)	6.3%
Drug prescription combined with a supra-therapeutic serum level	42 (9.4%)	26.2% (n = 11)	36.4% (n = 4)	9.5%
VKA and supra-therapeutic INR	36	19.4% (n = 7)	28.6% (n = 2)	5.5%
Vancomycin and supra-therapeutic vancomycin rate	4	75.0% (n = 3)	33.3% (n = 1)	25.0%
Digoxin and supra-therapeutic digoxin rate	1	100.0% (n = 1)	100% (n = 1)	100.0%
Aminoglycosides and supra-therapeutic aminoglycoside rate	1	0.0% (n = 0)	NA	NA
Drug prescription combined with an abnormal lab value	79 (17.7%)	16.5% (n = 13)	77.0% (n = 10)	12.7%

Blood glucose lowering drug and hypoglycemia	30	0.0% (n = 0)	NA	NA
Heparin and thrombopenia	30	13.3% (n = 4)	50.0% (n = 2)	6.7%
Digoxin and dyskalemia	15	46.7% (n = 7)	85.7% (n = 6)	40.0%
Metformin and acute hyperlactatemia	4	50.0% (n = 2)	100% (n = 2)	50.0%
MEDICATION CONTRAINDICATED OR TO BE USED WITH CAUTION	127 (28.4%)	3.1% (n = 4)	75.0% (n = 3)	2.4%
Anticholinergic drugs and some comorbidities (e.g., dementia, urinary retention, constipation)	66	1.5% (n = 1)	100% (n = 1)	1.5%
Drugs lowering seizure threshold and epilepsy or history of seizure	51	2.0% (n = 1)	0% (n = 0)	0.0%
NSAID and some comorbidities (e.g., renal failure, heart failure)	10	20.0% (n = 2)	100% (n = 2)	20.0%
DRUG-DRUG INTERACTION	71 (15.9%)	28.2% (n = 20)	85.0% (n = 17)	24.0%
Co-prescription of 2 anticoagulants	38	52.6% (n = 20)	85.0% (n = 17)	48.0%
Co-prescription of 2 serotonergic drugs	33	0.0% (n = 0)	NA	NA
INADEQUATE MODE OF ADMINISTRATION	7 (1.6%)	14.3% (n = 1)	0.0% (n = 0)	0.0%
Methotrexate scheduled twice in fewer than 7 days	5	0.0% (n = 0)	NA	NA
Intravenous potassium chloride at a flow rate > 10 mmol/hour	2	50.0% (n = 1)	0.0% (n = 0)	0%
Intravenous potassium chloride at a concentration > 40 mmol/L (peripheral catheter) or > 80 mmol/L (central catheter)	0	NA	NA	NA
TOTAL	447	20.1% (n = 90)	71.0% (n = 63)	14.0%

Table 3: Distribution of alerts between risk categories

List of abbreviations: DOAC – direct anticoagulant oral therapy; VKA – vitamin K antagonist; INR – international normalized ratio; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug; PPV – positive predictive value; NA – non attributed.

DISCUSSION

We developed a screening tool to detect several high-risk situations with the potential to lead to a major ADE. Once detected, an alert was sent to clinical pharmacists, not directly to prescribers. Our main finding was that PharmaCheck was effective at detecting high-risk situations, with 447 situations identified during the study period. These alerts were considered relevant in 90 cases, with a suggested intervention addressed to the physician (intervention PPV = 20.1%). The final clinical PPV including the pharmacist's intervention was 71%—five times higher than if the pharmacist had not ruled out the non-clinically relevant alerts (final clinical PPV without a pharmacist = 14%).

PharmaCheck performance in the detection of high-risk situations

Patient characteristics associated with pharmacists' interventions

In the present study, decisions to intervene appeared to be moderately positively correlated with patient age (the likelihood of pharmaceutical intervention increased with age). There was clear evidence that older patients were proportionately more polymorbid and polymedicated than younger patients, which exposed them to an increased risk of ADEs and, therefore, to triggering alerts and interventions. In addition, elderly patients' intrinsic characteristics may help explain this greater likelihood of intervention: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are age-related, and this population is exposed to more adverse events (e.g., reduced renal elimination, greater susceptibility to anticholinergic effects) that readily prompt pharmacists to intervene. (26–28)

Intervention PPV associated with PharmaCheck

The present study assumed that the intervention PPV reflected the specificity of a CDSS integrated into a CPOE and, thus, PharmaCheck's performance. Ninety of the 447 alerts led to a pharmaceutical intervention (intervention PPV = 20.1%). According to a systematic review that assessed the reported PPV (ratio of relevant drug alerts to the total number of alerts), this indicator varied considerably, from 5.8% to 83%, with the majority of results falling between 20% and 40%. (29) It should be noted that few studies have analyzed the impact of advanced CDSS dedicated to clinical pharmacists for the prevention of selected, specific, high-risk situations. In such settings, intervention PPVs varied from 8% to 51%. (30–33) Although published studies have not systematically described reasons for non-intervention, different elements help to explain disparities in these results: logistical limitations (not enough resources to process every alert); technical limitations (low specificity linked to absent or insufficiently structured data in the EHRs); limitations associated with workflows (repetitive alerts that have already been analyzed, risk situations that physicians have already considered). (30–33) Our study identified three factors that may explain the disparities between the intervention PPVs for the different clinical rules. First, the nature and informative quality of the trigger elements (defined as any set of data in the EHR enabling the appropriate assessment of a clinical situation) affected alert relevance. Second, the clinical context and the physician's awareness of the risk situation enabled a better assessment of the need for an intervention. Third, additional redundant electronic safeguards (targeting known risk situations already and partially made safe by a CDSS) also influenced pharmaceutical interventions.

Nature and information quality of trigger elements integrated into the CDSS

As already noted, most of the clinical rules (12/20) concerned the 'drug prescription with abnormal laboratory values' risk category, accounting for more than half of the alerts (54.1%) and with an intervention PPV of 26.9%. Although, compared to alerts concerning other clinical rules, alerts concerning drug–laboratory interactions seemed to be the most relevant (reported intervention PPV up to 83%). (29) It should be noted that in our study, their relevance depended on the sub-category of risk and its associated triggers. We observed the highest intervention PPV (33.9%) in the 'drugs prescribed in the presence of renal failure' category, as these alerts are based on the prescription of a drug (direct oral anticoagulant, metformin, colchicine, and morphine) and an estimated level of renal function. To go one step further with these alerts, PharmaCheck was set to display several renal function values: estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation and estimated creatinine clearance using the Cockcroft–Gault (CG) equation, calculated using actual and ideal body weight but selecting the lowest one. (34,35) Thus, most of the alerts were triggered by the CG with ideal body-weight clearance, whereas our EHRs calculated and displayed eGFR based on the CKD-EPI formula. Automatically providing and comparing these renal function estimates added value; otherwise, a time-consuming manual calculation would have been required.

In contrast, the second most frequent alert category was 'contraindicated medications or medications to be used with caution' (28.4% of alerts), but it was associated with the lowest intervention PPV (3.1%), which may translate into a low specificity clinical rule (since a low number of alerts was considered

relevant to trigger an intervention with the physician). The development of clinical rules involving patient problems is challenging as these trigger elements are not commonly structured in an unequivocal way (e.g., using ICD-10 terminology and/or SNOMED CT). (36) Several studies have shown that the reliability of free-text searches through EHRs to characterize patients' problems is uncertain, with a sensitivity varying from 1% to 46%. (37) The inaccuracy of free-text searching is underpinned by the lack of specificity in the problems described in the EHR on the one hand (problems mentioned with little or no diagnostic support may increase false-positives) and lack of sensitivity on the other (choosing a set of non-exhaustive trigger words for problem characterization may increase the false-negative rate). (38,39) In the present study, the search for terms characterizing patient problems in their admission notes (chapter on 'relevant comorbidities' and 'active problems') was not sufficiently specific. The absence of intervention was mainly related to false-positive alerts (e.g., ruling out epilepsy or a history of alcohol withdrawal seizures was sufficient to trigger an alert in the presence of a drug lowering the patient's seizure threshold). We believe that these issues will be partially solved by the General Internal Medicine Department's recent deployment of a structured patient-problem list, the use of which has led to a clear decrease in free-text entries over the last three years on several wards. (40)

Clinical context and physicians' awareness of risk situations

Two clinical rules involving DDIs were the third reason for triggering an alert, with an intervention PPV of 28.2% (71 alerts led to 20 interventions). However, given the clinical context, it should be noted that only the clinical rule regarding the interaction of two anticoagulant drugs led to

pharmaceutical interventions (intervention PPV = 52.6%). In contrast, pharmacists never intervened for interactions between two serotonergic drugs, with an increased risk of serotonin syndrome. It has been shown that integrating contextual information is a key factor in improving the PPV for medication alerts and particularly for DDI alerts. (29) Additionally, two of the most significant contextual factors that should help clinicians' decision-making within a CDSS are the 'severity of the effect' and the 'patient's clinical condition'; however, they remain difficult to consult using clinical rules based on explicit criteria (e.g., laboratory values, demographic data). Thus, contextual factors depend mainly on clinicians' judgment. (41) Clearly, the prescription of two anticoagulants should be avoided, given the 'severity of effect' of the pharmacodynamic interaction. Furthermore, all of these alerts were accompanied by an intervention except in situations involving the misuse of the CPOE (two anticoagulants prescribed simultaneously when they should be alternated and for which the temporal sequence was clearly indicated in the free-text section of the medication order aimed at the nurse). On the other hand, no interventions were carried out when two serotonergic drugs were combined, since, in each case, the doses were low to medium, the patient's clinical context was incompatible with a serotonergic syndrome, and the treatments were being taken on a long-term basis and were well tolerated. Similarly, considering the clinical context helps to explain the disparity between PPVs for alerts regarding a drug prescription combined with an abnormal laboratory value, indicating a potential overdose or the risk of an adverse effect: in all the prescriptions for blood-glucose-lowering drugs associated with hypoglycemia, the situation was already being managed at the time of screening, and the PPV was zero. Physicians closely monitored

heparin prescriptions in the presence of thrombopenia, as most of the patients concerned were still being monitored for hemopathy. Moreover, the likelihood of heparin-induced thrombocytopenia was very limited and the PPV was low. Finally, the intervention PPV was higher in the presence of hypokaliemia on digoxin, or hyperlactatemia on metformin, due to the severity of the adverse effects and an unfavorable benefit–risk ratio. (42,43) PharmaCheck’s development has taken into account the need to contextualize alerts using patient data (e.g., medication and dosage, previous laboratory values). Thus, a significant effort has been made to display useful patient data from their EHRs directly adjacent to alerts, thus increasing the screening tool’s ergonomics. (44)

Redundant safeguards

Alerts associated with an inappropriate mode of administration were the least frequently triggered ($n = 7$) and had the lowest proportional intervention PPV (14.3%). These clinical rules targeted drugs described in the list of ‘never events’ for which the occurrence of an ADE may lead to a life-threatening situation. (20) Thus, methotrexate and potassium chloride were already the targets of priority safety actions when PharmaCheck was deployed. Among the strategies that can be used to prevent a specific ADE, medication dosing support (providing common medication dosages) has been shown to be effective. (45,46) However, deviations from prescriptions are still theoretically possible; for example, a prescription of two separate single doses of methotrexate at an interval of less than 7 days is possible despite a locked-in administration frequency option (once a week) and a duplicate alert trigger. PharmaCheck was also used to complete the arsenal of tools for preventing ‘never events’, even though their probability of occurrence is very low, as shown by the low intervention PPV (the only

intervention concerned a severe hypokalemia, for which a potassium chloride infusion rate of > 10 mmol/hour was prescribed without any documentation on cardiac monitoring). Similarly, a clinical rule concerning the prescription of vitamin K antagonists and supra-therapeutic INR (36 alerts) induced few interventions (intervention PPV = 19.40%) thanks to the prescription security provided by corollary orders (INR are automatically ordered and displayed for each vitamin K antagonists prescription/dose adjustment). (45,47)

Studying PharmaCheck’s performance in detecting high-risk situations led us to define the three characteristics of an ‘ideal’ alert—one that would be triggered for most relevant situations.

- The alert should be based on the selection of a trigger or set of triggers that best characterize a clinical situation (e.g., alerts concerning a drug prescription with renal failure should be based on the most relevant weight value between measured, adjusted, or ideal body-weight should also be triggered according to the evolution of renal function, taking into account previous measurements).
- The alert’s content should facilitate clinical contextualization by highlighting the risk factors likely to trigger an intervention or, on the contrary, protective factors unlikely to trigger an intervention (e.g., displaying the list of prescribed CYP3A4-inhibiting drugs that constitute an additional risk factor for the accumulation of direct oral anticoagulants and an acute renal failure alert; displaying any prescription for potassium supplementation indicating the management of hypokaliemia when the alert for the contraindication of digoxin for hypokaliemia is activated).
- Alerts should be displayed in an order that allows priority treatment for the riskiest situations (e.g.,

considering the patient's age or whether an alert is already redundant).

PharmaCheck's impact on the activity of clinical pharmacists

PharmaCheck's integration into daily clinical pharmacy routines

A total of 447 alerts were triggered, and PharmaCheck produced between 3 and 4 new alerts per day. Concerning workloads, the time required to process alerts was not accurately measured (estimated at 1 to 3 hours per day, including reviewing new alerts and repetitive alerts occurring during several rounds of PharmaCheck use). Users nevertheless agreed on the need to allocate more time for analysis when alerts are first triggered (compared to an alert that has already been analyzed and requires a simple follow-up). Using PharmaCheck daily seemed to be a reasonable use of time—a means to avoid missing any important warnings resulting from new or changed prescriptions and potentially leading to an ADE. One study has estimated that using a monitoring system involving a pharmacist requires 1.5 hours per day (working with 3.6 alerts/day). In addition, those authors calculated that when alerts could not be analyzed daily, 36% of the notified situations handled retroactively (after 24 hours) were associated with an ADE. (30) This suggests that screening would be most effective as part of daily routines.

PharmaCheck's addition to traditional on-ward clinical pharmacy activities

Fifteen of the 20 clinical rules led to an intervention, with a final clinical PPV of 71% when alerts were filtered by a clinical pharmacist. This rate is close to those observed when using similar screening tools dedicated to pharmacists (63% to 83% for 300 to 554 interventions). (31–33) PharmaCheck was based on

a back-office approach complementing standard clinical pharmacy activities (medication review during medical rounds), and the majority of interventions were carried out by telephone (as only a minority of situations involved patients admitted to a ward covered by a clinical pharmacist). A previous study in our participating General Internal Medicine ward showed a slightly higher final clinical PPV, around 80%. (19) In contrast, several studies have shown that acceptance rates for pharmacists' interventions were significantly lower for back-office or written interventions than for on-ward or verbal advice or interventions. (19,48) A pharmacist's presence on a ward is more conducive to interventions as visibility and recognition are better and timing has a greater impact. There is also better contextualization because the information used is captured during pharmacists' visits. (49) Indeed, combining an on-ward approach with back-office screening and interventions for high-risk situations is an efficient and acceptably safe way to expand a clinical pharmacist's coverage (and workload): in addition to 2–5 weekly typical on-ward visits covering 15–45 inpatients, PharmaCheck back-office use makes it possible to monitor 20 high-risk situations for approximately 200 additional patients every day.

The main reason (85.2%) why physicians did not follow therapeutic adjustment proposals was a positive benefit–risk ratio. Although the risks associated with situations were explained during telephone calls with physicians, it was not always easy to weigh up the benefits from a distance, without being present on the ward, and without an initial discussion with the patient's care team.

PharmaCheck's use in addition to CDSS for physicians

We used the final clinical PPV without a pharmacist's intervention as a proxy measure of the

impact PharmaCheck would have had if used as a standalone tool dedicated to physicians. Under these circumstances, a maximum of 14% of alerts would have been associated with a change in prescription. It is noteworthy that our approach assumes that every risk situation that led to a pharmaceutical intervention and a prescription modification would have been recognized as relevant by physicians and would have led to the same modifications. This optimistic assumption is consistent with results showing that using a CDSS for prescribing medication has a statistically significant positive effect on a physician's practice performance. (50,51)

The main benefits of using a CDSS were better quality prescriptions and lower rates of medication errors. Becke and al. supported this finding: they measured acceptance rates (i.e., prescription modification) varying between 14.0% and 90.0% for five alerts appearing as pop-ups on physicians' digital interfaces during order entry. (52) Thus, one prospect for this system could be to adapt some of the PharmaCheck alerts to notify physicians as they are prescribing, particularly for those alerts whose final clinical PPVs with and without a pharmacist are similar. Finally, the only clinical rule fulfilling this criterion was digoxin combining a supra-therapeutic digoxinemia rate. For the other rules, the final clinical PPVs with a pharmacist were 1.3 to 67 times higher than without one. Thus, a large proportion of alerts would be deemed irrelevant and adherence to PharmaCheck would be compromised given the risk of alert fatigue if alerts were addressed exclusively to physicians. (36) Nevertheless, it should be noted that the clinical rules actively triggered when a caregiver consults the patient's record at the time of prescription do not consider that the situation might evolve during hospitalization and require subsequent adjustment (before the patient file is consulted again). CDSSs like PharmaCheck enable continuous passive monitoring. Thus, the prescription of a direct

oral anticoagulant initiated several days before, associated with a sudden and brutal deterioration of renal function, will trigger an alert as soon as the laboratory results are published.

Limitations

One of our study's main limitations is the large number of alerts that were deemed irrelevant and for which no intervention was made (about 80% of alerts). As already discussed, one of the main reasons for this over-representation is related to the quality of the data related to patients' problems (the second most common risk category) and the insufficient specificity of some clinical rules. The recent reconfiguration of the clinical rules in our EHR to take into account these structural problems will certainly solve some of them. (52) Moreover, PharmaCheck's specificity could be improved by adjusting queries to consider several discriminating conditions, such as the addition of temporal and dynamic aspects (e.g., a sudden drop in renal function).

Another limitation is that the potential negative predictive values of the different clinical rules have not been assessed, as this would have created a heavy workload and required a manual chart review. However, except for patient problems, the triggers for PharmaCheck's alerts are structured data (ATC codes, dosage values, biological analysis identifiers, etc.) that have been previously listed for query creation. Thus, these data are in our system permanently and we expect a low proportion of false-negative alerts.

PharmaCheck can identify high-risk situations at a distance from the prescriber, but it may take several hours each days for the pharmacist to check for alerts (PharmaCheck runs at a fixed time on weekdays), meaning the occurrence of adverse events remains possible. Indeed, PharmaCheck complements a

system currently being deployed that is based on alerts sent to physicians as they are prescribing drugs. (53,54) An overall strategy will thus make it possible to consolidate prescription safety by combining multiple contextualized alerts, monitoring opportunities, and targeted healthcare professionals.

CONCLUSION

With a relatively small investment in human resources, using PharmaCheck enables clinical pharmacists to expand their reach in screening for several high-risk situations for every patient admitted to our General Internal Medicine Department. This tool, therefore, boosts the efficiency of our clinical pharmacists and improves

patient safety. Our study underlined the importance of professionalizing the management of alerts generated by a clinical decision support system and filtered by a pharmacist. This approach enabled the selection of the most relevant alerts to send to physicians and led to changes in prescriptions in most cases. Without filtering by a pharmacist, physicians would have had to identify the minority of relevant situations in a large number of alerts, a circumstance that runs the risk of creating alert fatigue and poor adherence to the system. The adoption of PharmaCheck by other departments (e.g., geriatrics, oncology, pediatrics) will involve the system being adapted to other specific populations for whom situations at a high- risk of adverse drug events must be characterized.

REFERENCES

1. Expert Group on Safe Medication. Glossary of terms related to patient and medication safety - Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care [Internet]. 2005 [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf
2. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S360-372.
3. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinicoecon Outcomes Res*. 24 août 2016;8:413-26.
4. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 7 févr 1991;324(6):377-84.
5. Medication Errors and Adverse Drug Events. [cité 6 mai 2021]; Disponible sur: <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>
6. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Beck A, Butler C, et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One* [Internet]. 11 oct 2018 [cité 6 mai 2021];13(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181371/>
7. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series. [cité 6 mai 2021]; Disponible sur: <https://psnet.ahrq.gov/issue/preventing-medication-errors-quality-chasm-series>
8. Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2009;67(6):681-6.
9. Khanna R, Yen T. Computerized Physician Order Entry. *Neurohospitalist*. janv 2014;4(1):26-33.
10. Beeler PE, Bates DW, Hug BL. Clinical decision support systems. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. 15 déc 2014 [cité 6 mai 2021];144(5152). Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.14073>
11. Slight SP, Nanji KC, Seger DL, Cho I, Volk LA, Bates DW. Overrides of clinical decision support alerts in primary care clinics. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:923.
12. Hammar T, Lidström B, Petersson G, Gustafson Y, Eiermann B. Potential drug-related problems detected by electronic expert support system: physicians' views on clinical relevance. *Int J Clin Pharm*. 1 oct 2015;37(5):941-8.
13. Weingart SN, Simchowitz B, Padolsky H, Isaac T, Seger AC, Massagli M, 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*. 14 sept 2009;169(16):1465-73.
14. Ancker JS, Edwards A, Nosal S, Hauser D, Mauer E, Kaushal R. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 10 avr 2017 [cité 7 mai 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387195/>
15. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 8 mai 2006;166(9):955-64.
16. Rotta I, Salgado TM, Silva ML, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000-2010). *Int J Clin Pharm*. oct 2015;37(5):687-97.
17. Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHP survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: parts 4 and 5. Clinical services and patient safety. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 1 avr 2013;20(2):69-73.
18. Messerli M, Maes KA, Hersberger KE, Lampert ML. Mapping clinical pharmacy practice in Swiss hospitals: a cross-sectional study. *Eur J Hosp Pharm*. 26 févr 2016;ejhpharm-2015-000868.
19. 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*. juill 2015;26(6):399-406.
20. NHS England. Never events [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/publication/never-events/>
21. Institute for safe Medication Practices. ISMP's List of High-Alert Medications [Internet]. ISMP; Disponible sur: <http://www.ismp.org/tools>
22. Luyet A-V, Gunten VJ, Turini P, Beney J. NP-011 Mediscreen: implementation of a tool for detecting patients at risk of adverse drug events via the electronic medical record. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2019;26(Suppl 1):A295-A295.
23. The most popular database for modern apps [Internet]. MongoDB. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.mongodb.com/3>
24. The Professional Client, IDE & GUI for MongoDB [Internet]. Studio 3T. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://studio3t.com/>
25. Berner ES, La Lande TJ. Overview of Clinical Decision Support Systems. In: Berner ES, éditeur. *Clinical Decision Support Systems: Theory and Practice* [Internet].

Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 15 avr 2021]. p. 1-17. (Health Informatics). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-31913-1_1

26. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. févr 2016;7(1):11-22.

27. Urbina O, Ferrández O, Grau S, Luque S, Mojal S, Marin-Casino M, et al. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2014;23(9):923-32.

28. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*. 3 août 1989;321(5):303-9.

29. Carli D, Fahrni G, Bonnabry P, Lovis C. Quality of Decision Support in Computerized Provider Order Entry: Systematic Literature Review. *JMIR Medical Informatics*. 24 janv 2018;6(1):e7170.

30. Jha AK, Laguette J, Seger A, Bates DW. Can Surveillance Systems Identify and Avert Adverse Drug Events? A Prospective Evaluation of a Commercial Application. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(5):647-53.

31. Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuysse T, Simoens S, Peetermans WE, Van den Bosch B, et al. V : Development and implementation of « Check of Medication Appropriateness » (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance. *BMC Med Inform Decis Mak*. 11 2019;19(1):29.

32. 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. *Artificial Intelligence in Medicine*. 1 sept 2013;59(1):15-21.

33. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, De la Rosa-Triviño JL, et al. Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform*. mai 2019;10(3):513-20.

34. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. juill 2011;31(7):658-64.

35. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa J, Vrtovsnik F, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2016;81(2):349-61.

36. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *npj Digital Medicine*. 6 févr 2020;3(1):1-10.

37. Electronic Health Record Problem Lists: Accurate Enough for Risk Adjustment? [Internet]. *AJMC*. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/electronic-health-record-problem-lists-accurate-enough-for-risk-adjustment>

38. Wilshire CL, Fuller CC, Gilbert CR, Handy JR, Costas KE, Louie BE, et al. Electronic Medical Record Inaccuracies: Multicenter Analysis of Challenges with Modified Lung Cancer Screening Criteria. *Canadian Respiratory Journal*. 26 mars 2020;2020:e7142568.

39. Kane-Gill SL, MacLasco AM, Saul MI, Smith TRP, Kloet MA, Kim C, et al. Use of Text Searching for Trigger Words in Medical Records to Identify Adverse Drug Reactions within an Intensive Care Unit Discharge Summary. *Appl Clin Inform*. 17 juill 2016;7(3):660-71.

40. One list to rule them all and many semantics to bind them: Building a shared, scalable and sustainable source for the problem oriented medical record [Internet]. *JMIR Preprints*. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://preprints.jmir.org/preprint/29174>

41. Wasylewicz ATM, Scheepers-Hoeks AMJW. Clinical Decision Support Systems. In: Kubben P, Dumontier M, Dekker A, éditeurs. *Fundamentals of Clinical Data Science* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019 [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543516/>

42. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 1 févr 2016;65(2):20-9.

43. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev*. juill 2018;38(4):1332-403.

44. Miller K, Mosby D, Capan M, Kowalski R, Ratwani R, Noaish Y, et al. Interface, information, interaction: a narrative review of design and functional requirements for clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 6 nov 2017;25(5):585-92.

45. Wright A, Sittig DF, Ash JS, Feblowitz J, Meltzer S, McMullen C, et al. Development and evaluation of a comprehensive clinical decision support taxonomy: comparison of front-end tools in commercial and internally developed electronic health record systems. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18(3):232-42.

46. Lee J, Han H, Ock M, Lee S, Lee S, Jo M-W. Impact of a clinical decision support system for high-alert medications on the prevention of prescription errors. *International Journal of Medical Informatics*. 1 déc 2014;83(12):929-40.

47. Netgen. Introduction de l'acénocoumarol à l'aide d'un algorithme de prescription [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-235/Introduction-de-l-acenocoumarol-a-l-aide-d-un-algorithme-de-prescription>

48. Lagreula J, Maes F, Wouters D, Quennery S, Dalleur O. Optimizing pharmacists' detection of prescribing errors: Comparison of on-ward and central pharmacy services. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. [cité 23 avr 2021];n/a(n/a). Disponible sur:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.13339>

49. Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarere J, Foroni L, Calop J, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2012;18(4):911-8.

50. Taheri Moghadam S, Sadoughi F, Velayati F, Ehsanzadeh SJ, Poursharif S. The effects of clinical decision support system for prescribing medication on patient outcomes and physician practice performance: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 10 mars 2021;21(1):98.

51. Reis WC, Bonetti AF, Bottacin WE, Reis AS, Souza TT, Pontarolo R, et al. Impact on process results of clinical decision support systems (CDSSs) applied to medication use: overview of systematic reviews. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. 2017 [cité 29 avr 2021];15(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741996/>

52. Becker ML, Baypinar F, Pereboom M, Lilih S, van der Hoeven RTM, Giezen TJ, et al. The effect of medication related clinical decision support at the time of physician order entry. *Int J Clin Pharm*. 1 févr 2021;43(1):137-43.

53. Home - MedBase [Internet]. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.medbase.fi/en/>

54. Médicaments: être vigilant mais à bon escient! [Internet]. Fondation privée des HUG. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: https://www.fondationhug.org/Medicaments_vigilance

55. Huibers CJA, Sallevelt BTGM, de Groot DA, Boer MJ, van Campen JPCM, Davids CJ, et al. Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation: A multidisciplinary consensus procedure. *International Journal of Medical Informatics*. 1 mai 2019;125:110-7.

56. Desnoyer A, Blanc A-L, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe CC, Desmeules JA, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016070.

57. La revue Pharma-Flash du service de pharmacologie et toxicologie clinique à Genève aux HUG [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/pharma-flash>

Deuxième étude – Surveillance électronique des événements indésirables médicamenteux potentiels associés au lopinavir/ritonavir et à l’hydroxychloroquine pendant la première vague de la COVID-19

Contexte de réalisation de l’étude

A la fin du mois de janvier 2020, l’OMS déclarait que la flambée de cas du nouveau coronavirus alors appelé « 2019 n-CoV » constituait une urgence de santé publique internationale. Dès le mois de mars, le niveau de propagation de la COVID-19 sur le territoire européen explose, l’OMS décrète alors l’état de pandémie.

En Suisse, les premiers cas de COVID-19 ont été diagnostiqués à la fin du mois de février 2020. Des mesures ont rapidement été mises en place au vue de l’augmentation du nombre de cas dans les pays limitrophes (tout particulièrement en Italie du nord). Les hôpitaux suisses se sont rapidement organisés pour anticiper l’afflux de patients en réactivant les plans sanitaires définis lors de précédentes épidémies. Notamment, au niveau national, la capacité d’accueil des soins intensifs a été relevée de 240 à 395 (un maximum de 550 lits aurait été possible). De plus, une réorganisation des structures sanitaires s’est enclenchée avec la distinction de secteurs dédiés exclusivement aux patients infectés par le SARS-CoV-2. Cette nouvelle distribution s’est accompagnée d’une réaffectation des professionnels de santé dans ces nouveaux secteurs.

A Genève, les HUG ont été désignés comme unique établissement dédié à la prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2 du canton. En conséquence, la Pharmacie des HUG a dû se réorganiser pour assumer les défis que présentaient cette vague et l’afflux important de patients. En particulier, les activités se sont recentrées sur des missions de logistique pharmaceutique pour l’approvisionnement de médicaments alors essentiels (dans un contexte de tensions d’approvisionnement mondial) et leur distribution dans les unités de soins, ainsi que sur la production de solution hydro-alcoolique. Les activités du Centre d’information pharmaceutique se sont concentrées sur la mise à disposition d’informations et le traitement des questions relatives aux médicaments utilisés dans les soins critiques des patients touchés par la COVID-19 (augmentation de 30% du volume de questions traitées sur cette période).

Les activités de pharmacie clinique dans les unités de soins (revue de la médication, réconciliation médicamenteuse) ont été suspendues. En effet, la majorité des patients alors admis en médecine interne n’étaient pas polymorbides ni polymédiqués, contrairement aux patients classiquement hospitalisés dans ces unités ; les traitements prescrits aux soins d’étage ne concernaient que quelques classes thérapeutiques comme les antipyrétiques, anticoagulants et antibiotiques. Ainsi, la revue de médication pour ces patients n’aurait pas été pertinente dans de nombreux cas et une partie des ressources en pharmaciens cliniciens ont été réallouées aux activités logistiques pour assumer les nouveaux besoins. Les travaux de recherches ont également été transitoirement suspendus. Néanmoins, le projet pilote visant à utiliser PharmaCheck en médecine interne, initié un mois auparavant, a été poursuivi. Cette décision stratégique visait à maintenir une activité clinique minimale et une couverture pharmaceutique exhaustive, centralisée à la Pharmacie.

C’est dans ce contexte d’interruption d’activités cliniques dans les unités de soins, et de recrudescence d’hospitalisations en médecine interne, que s’inscrit cette nouvelle étude. La Pharmacie ayant acquis l’autonomie dans la gestion de PharmaCheck, de nouvelles requêtes électroniques ont été développées et ciblèrent les potentiels



EIM liés à l'utilisation des traitements spécifiques expérimentaux utilisés contre le SARS-CoV-2. A ce stade de la pandémie, les bénéfices thérapeutiques de ces traitements n'étaient en effet pas bien connus, contrairement à leurs effets indésirables et à leurs manifestations clinico-biologiques précoces bien décrits.

Ce deuxième article montre comment PharmaCheck a permis d'élargir la couverture des pharmaciens cliniciens en médecine interne en passant d'un mode de révision de la pharmacothérapie global, décentralisé concernant quelques patients, à un mode restreint, centralisé concernant un grand nombre de patients.

Résumé de l'article

Lors de la première vague suisse de COVID-19 aux Hôpitaux Universitaires de Genève, la participation des pharmaciens cliniciens aux visites médicales ont été remplacées par des interventions ciblées à distance. Nous décrivons, dans ce contexte, l'utilisation du système électronique PharmaCheck, normalement destiné à alerter les pharmaciens cliniciens lors de la survenue de 20 situations à haut risque d'événements indésirables médicamenteux (EIM). PharmaCheck a été ici utilisé pour identifier des prescriptions de lopinavir/ritonavir (LPVr) et d'hydroxychloroquine (HCQ) en présence de facteurs de risque (contre-indications, prescriptions hors des lignes directrices institutionnelles). Sur 416 patients recevant du LPVr et/ou de l'HCQ, 182 alertes ont été déclenchées pour 164 (39.4%) patients. Les principaux facteurs de risque associés aux alertes étaient des interactions médicamenteuses (62.4%, n=136), l'allongement de l'intervalle QTc (22.2%, n=49), des troubles électrolytiques (11.9%, n=26) et des posologies inadéquates de LPVr (3.7%, n=8). L'optimisation thérapeutique recommandée par les pharmaciens cliniciens ou les propositions de surveillance supplémentaire ont été acceptées dans 80 % (n=36) des cas. L'utilisation de PharmaCheck a permis d'adapter avec succès, l'activité du pharmacien clinicien en passant d'un mode d'analyse global de la pharmacothérapie à un mode d'analyse ciblé, dans un contexte d'urgence sanitaire.

Electronic monitoring of potential adverse drug events related to lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine during the first wave of COVID-19

Christian Skalafouris ^{1,2}, Caroline Samer,³ Jerome Stirnemann,⁴ Olivier Grosgrurin,⁴ François Eggimann,⁵ Damien Grauser,⁵ Jean-Luc Reny,⁴ Pascal Bonnabry ^{1,2}, Bertrand Guignard¹

¹Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

²Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland (ISPSO), School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

³Clinical Pharmacology and Toxicology Division, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁴General Internal Medicine Division, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁵Information Systems Department, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Correspondence to

Christian Skalafouris, Pharmacy, Geneva University Hospitals, 1205 Geneva, Switzerland; christian.skalafouris@hcuge.ch

Received 23 December 2020

Revised 2 March 2021

Accepted 9 March 2021

EAHP Statement 4: Clinical Pharmacy Services. EAHP Statement 5: Patient Safety and Quality Assurance.



© European Association of Hospital Pharmacists 2021. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Skalafouris C, Samer C, Stirnemann J, et al. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejhp-2020-002667

ABSTRACT

During Switzerland's first wave of COVID-19, clinical pharmacy activities during medical rounds in Geneva University Hospitals were replaced by targeted remote interventions. We describe using the electronic PharmaCheck system to screen high-risk situations of adverse drug events (ADEs), particularly targeting prescriptions of lopinavir/ritonavir (LPVr) and hydroxychloroquine (HCQ) in the presence of contraindications or prescriptions outside institutional guidelines. Of 416 patients receiving LPVr and/or HCQ, 182 alerts were triggered for 164 (39.4%) patients. The main associated risk factors of ADEs were drug–drug interactions, QTc interval prolongation, electrolyte disorder and inadequate LPVr dosage. Therapeutic optimisation recommended by a pharmacist or proposals for additional monitoring were accepted in 80% (n=36) of cases. Combined with pharmacist contextualisation to the clinical context, PharmaCheck made it possible to successfully adapt clinical pharmacist activities by switching from a global to a targeted analysis mode in an emergency context.

INTRODUCTION

The SARS-CoV-2 pandemic hit Switzerland in March 2020, and many hospitals had to reorganise rapidly to cope with the influx of COVID-19 patients.¹ The 2000-bed Geneva University Hospitals (HUG) were designated as the unique point of care for COVID-19 patients requiring hospitalisation in the canton of Geneva; non-COVID-19 patients were admitted to private clinics.² Over 11 weeks, more than 1200 COVID-19 patients were admitted, occupying the equivalent of up to 20 acute care wards in the Department of General Medicine (four times normal admissions). Intensive care unit capacity was increased from 30 to 80. The main treatments prescribed were restricted to a few therapeutic classes for managing symptoms and complications (eg, antipyretics, anticoagulants, antibiotics) or supportive care (resuscitation measures with oxygen therapy).

During the pandemic's initial phase, certain drugs were identified as potential treatments specifically for SARS-CoV-2. Expectations were high. Although there were very limited preliminary data regarding their potential efficacy, these drugs

were known for their potential adverse effects or propensity for drug–drug interactions (DDIs). An in-house multidisciplinary expert group regularly redefined institutional guidelines in the light of new data. The compounds considered in HUG's institutional guidelines were: lopinavir/ritonavir (LPVr) 400 mg/100 mg twice daily for 5 days (for patients >75 years old, dose reduced to 400 mg/100 mg before noon, 200 mg/50 mg at bedtime) and hydroxychloroquine (HCQ) 800 mg as a single dose (weak grade 2C recommendations). Off-label dosages were justified using pharmacokinetic data and expert opinions and were motivated by the fear of drug shortages.^{3,4}

Patients on the HUG's internal medicine wards are screened daily by a pharmacist using the in-house PharmaCheck electronic screening tool to detect 20 high-risk situations that could lead to adverse drug events (ADEs). PharmaCheck screens electronic health records by aggregating information from the hospital's data lake in near real-time (eg, drug prescriptions, laboratory values, vital signs, medical problems). The pharmacist analyses the detected situations and alerts the prescriber if a risk of ADE is clinically relevant, recommending a treatment adjustment. PharmaCheck was deployed in the hospital information system in February 2020. Since then a pilot study began to assess PharmaCheck's impact on clinical pharmacist efficiency.

As soon as our hospital became a COVID-19 centre (March 2020), the massive increase in patients made traditional medication reviews during medical rounds no longer efficient. They were replaced exclusively by centralised pharmaceutical screening using PharmaCheck, and the tool was extended to monitor prescriptions of LPVr and HCQ.

Except for the pharmacist who had developed and tested the PharmaCheck software before its deployment, experience in its use was short. During this first wave, PharmaCheck was also used for the detection of 20 high-risk situations as it was intended in addition to the version dedicated to patients treated with LPVr and/or HCQ.

The present study assessed how many high-risk situations PharmaCheck detected regarding LPVr and HCQ prescriptions during the first wave of COVID-19, the proportion of these situations for which clinical pharmacists recommended treatment

adjustments or additional monitoring, and whether prescribers accepted these recommendations.

METHODS

Settings

Two types of alerts are provided by the institutional clinical decision support system associated with computerised provider order entry (CPOE): active alerts (ie, providing a warning with a disruptive pop-up) are triggered on the exclusive basis of drug data (maximum dosage exceeded, double drug alert) without any possible contextualisation (automated correlation with biological or vital signs); passive alerts (ie, providing warning to the prescriber when consulting the integrated alerting system) are used to identify drug interactions in accordance with a single third-party database (Thériaque, CHNIM).⁵

Study design

PharmaCheck was evaluated during a 7 week prospective observational study (24 March to 12 May 2020). All patients admitted to internal medicine wards with current LPVr prescriptions and/or a history of HCQ prescription (even if discontinued due to the drug's long half-life) were included.

Alerts and triggers

Different triggers were set up to isolate high-risk situations: co-prescription of at least one drug that can interact with LPVr and/or HCQ as per the 'do not co-administer' category in the University of Liverpool's list of DDIs⁶; QT interval corrected using the Bazett formula (QTc) ≥ 500 ms or QTc increase of ≥ 50 ms after initiation of LPVr and/or HCQ; hypokalaemia (<3.6 mmol/L) or hypomagnesaemia (<0.59 mmol/L); and lopinavir dose not adapted to age (dose reduction required for patients >75 years old). When a current LPVr prescription or a history of HCQ prescription was detected in the presence of one or more triggers, the clinical pharmacist was sent an alert.

Alert processing

Two decisional algorithms were built to standardise alert analysis (figure 1). PharmaCheck ran twice daily to identify patients with high-risk situations related to LPVr and/or HCQ prescriptions. As per the decisional algorithm, the most relevant alerts led

to telephoned recommendations to prescribers for therapeutic adjustments or additional monitoring. For alerts associated with QTc increase, attributability to LPVr and/or HCQ was retrospectively assessed by the regional pharmacovigilance centre in order to report possible, probable or certain adverse drug reactions to the Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Four pharmacists took turns using the tool and were following up situations requiring closer monitoring. An electronic tracking file shared among the pharmacists made it possible to document their attitude when the alert was analysed and to transmit information in a targeted way to the rest of the pharmaceutical team.

We measured the distribution of alerts and triggers, each trigger's positive predictive value (PPV) (ratio of triggers associated with an intervention divided by total interventions), the proportion of alerts resulting in a recommendation for treatment adjustment or additional monitoring, and whether prescribers accepted the recommendations.

Statistics

Descriptive statistics were calculated and the different variables measured were represented by means \pm SD. Comparative analyses of the proportions were performed using χ^2 tests with Monte Carlo correction (10 000 draws) (R software version 3.3.0). A p value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Alerts and triggers

Over 7 weeks, 1208 patients were admitted and 416 (34.4%) received at least one of the two experimental treatments (LPVr + HCQ, $n=77$; LPVr alone, $n=109$; HCQ alone, $n=230$). PharmaCheck triggered 182 alerts for 164 patients taking these treatments (39.4%): 77 alerts for LPVr and 105 alerts for HCQ. Mean alert generation delays were 1.2 ± 1.0 days after LPVr treatment initiation and 7.3 ± 9.4 days after HCQ treatment initiation. Mean daily new alert generation was 5.4 ± 6.4 (2.3 ± 4.2 LPVr alerts and 3.1 ± 3.2 HCQ alerts). In total, 218 triggers were linked to these alerts: 149 alerts (81.9%) with one trigger, 30 (16.5%) with two triggers, and three (1.6%) with three triggers; 136 alerts were triggered by at least one DDI (204 different DDIs involved 50 different compounds, with 1.3 ± 1.1 DDIs for LPVr alerts and 1.0 ± 1.0 DDIs for HCQ alerts); 107 alerts triggered by a DDI (79.0%) were linked to a risk

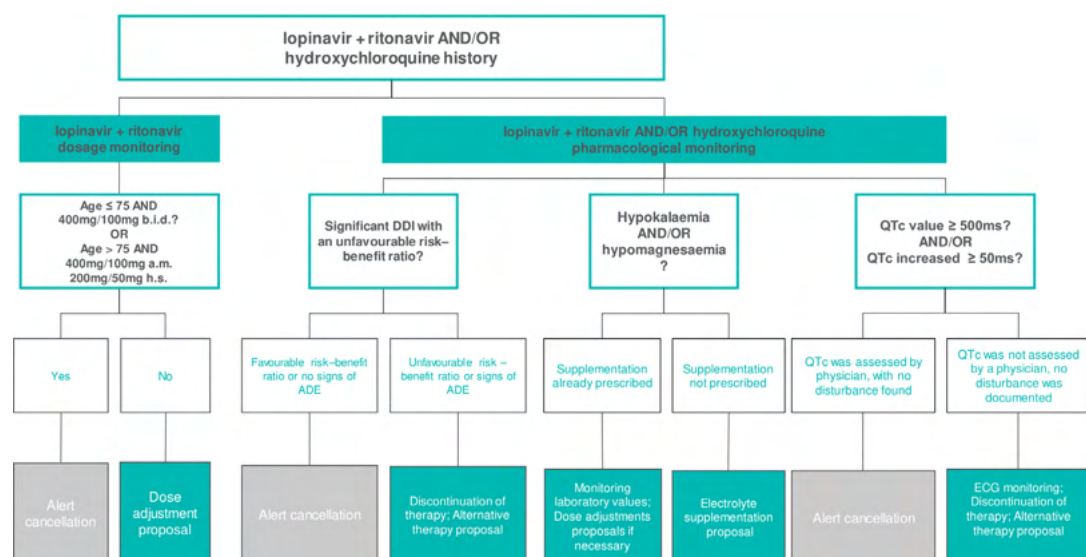


Figure 1 ADE, adverse drug event; a.m., every morning; b.i.d., two times a day; DDI, drug-drug interactions; ECG, electrocardiogram; h.s., at bedtime.

Table 1 Descriptions of patients and triggers

Patients characteristics				
Description	Mean±SD			
Sex ratio	1:0.45 (127 male, 57 female)			
Age	66.5±13.2 years			
Length of stay	8.4±5.9 days			
Trigger distribution and PPV				
Trigger	LPVr	HQC	P value	PPV
At least one drug–drug interaction	59 (67.0%)	77 (59.2%)	0.26	12.5% (17/136)
QTc interval >499 ms or QT interval prolongation >49 ms	19 (21.6%)	30 (23.1%)	1.0	32.6% (16/49)
Hypokalaemia	2 (2.3%)	21 (16.2%)	10 ⁻³	8.3% (2/24)
Hypomagnesaemia	0 (0.0%)	2 (1.5%)	0.5	100% (2/2)
LPVr wrong dose	8 (9.1%)	0 (0%)	10 ⁻⁴	100% (8/8)
<i>Total</i>	<i>88</i>	<i>130</i>	–	<i>20.6%</i>
Therapeutic classes involved in drug–drug interactions distribution				
Therapeutic classes involved in drug–drug interactions	% (n)			
Antipsychotics (haloperidol, quetiapine, etc)	20.5% (42)			
Antibacterials for systemic use (azithromycin, levofloxacin, etc)	14.6% (30)			
Calcium channel blockers (amlodipine, felodipine)	11.7% (24)			
β-blocking agents (metoprolol, atenolol, propranolol)	11.7% (24)			
Antithrombotic agents (acenocoumarol, clopidogrel, edoxaban, etc)	10.7% (22)			
Psychoanaleptics (citalopram, escitalopram, etc)	7.3% (15)			
Cardiac therapies (amiodarone, isosorbide dinitrate)	3.9% (8)			
Analgesics (tramadol, morphine, etc)	3.4% (7)			
Others	16.2% (33)			

HQC, hydroxychloroquine; LPVr, lopinavir/ritonavir; PPV, predictive positive value (ratio of triggers associated with an intervention divided by total interventions).

of arrhythmia and 29 (21.0%) to another risk. Patients' characteristics, triggers' PPVs, and the therapeutic classes involved in DDIs are shown in [table 1](#).

Alert processing

Overall, 20.9% (n=38) of the alerts (LPVr 23.4% (n=18); HCQ 19.0% (n=20); p=0.48) resulted in 45 recommendations for therapeutic optimisation or additional monitoring, 80% (n=36) of which were accepted by physicians (LPVr 84.2% (n=16); HCQ 77% (n=20); p=0.71). The acceptance of one intervention (2.2%) could not be evaluated. Recommendation refusals were linked to physicians estimating a favourable risk–benefit ratio (n=7) or to an unknown reason (n=1). For 42 patients with a QTc prolongation potentially attributable to LPVr and/or HCQ, 16 situations (38%) were assessed as probable and were reported to the UMC.

DISCUSSION

Our in-house PharmaCheck electronic screening tool enabled us to automatically check electronic health records to identify potentially high-risk situations linked to LPVr and/or HCQ prescriptions. By contextualising these alerts, the clinical pharmacist recommended the most relevant ones for treatment adjustments, which were mainly accepted by the prescribers.

More alerts were associated with HCQ than with LPVr because although patients only received a single dose of HCQ, its long half-life (7–50 days) exposed them to delayed ADEs.⁴ As CPOE no longer displayed discontinued HCQ prescriptions, physicians had more difficulty identifying potentially risky situations, including DDIs. In contrast, LPVr's short half-life (5–6 hours) creates exposure to immediate ADEs; therefore, only patients with an active prescription were targeted, as their risk factors for ADEs were probably more easily identifiable on the CPOE during the 5 day treatment period.

The presence of at least one DDI was the most frequent trigger, with most DDIs involving the risk of arrhythmia (79.0%). However, clinical pharmacists only recognised a few of these situations as at

risk of ADEs and PPVs were low; some DDIs were only theoretical or associated with very low evidence with no effects on an electrocardiogram (ECG) in the literature (eg, HCQ and calcium channel blockers, β-blockers, diuretics).⁷ Some DDIs were relevant but inconsequential, involving low-dose oral therapies for which the risk of ADEs was lower than at high doses (eg, haloperidol, quetiapine, risperidone).⁸

Pharmacists intervened in about a quarter of the alerts involving a QTc interval increase. In our electronic patient records, ECGs are computerised and associated parametric measurements, such as QTc interval, are provided automatically by the manufacturer's algorithms.⁹ Despite recent improvements to these algorithms, interpretation errors remain possible and reduce the specificity of these techniques, meaning that traditional interpretation remains necessary (ie, visual inspection of the traces).^{10–12} Nevertheless, QTc value was a trigger of choice as it was easily accessible and queryable, even though physicians, in most cases, assessed prolonged intervals as normal and not requiring intervention. Hypomagnesaemia and hypokalaemia are two well-known risk factors for QT interval prolongation, and are frequently involved in heart rhythm disorders.¹³ Most cases of hypokalaemia in our study were already in correction and required no intervention other than daily monitoring. However, hypomagnesaemia alerts led to more pharmaceutical recommendations for supplementation, as this electrolyte disorder can be under-interpreted or under-detected.¹⁴ Finally, dose adjustments were recommended for over- or under-dosed LPVr prescriptions regarding patient age, as called for in our institutional guidelines.

Pharmacists estimated 20.6% of alerts to be specific enough to merit intervention. To the best of our knowledge, no published studies have evaluated a rule-based system targeting experimental LPVr and/or HCQ treatments against SARS-CoV-2. However, the PPVs of such alerts have previously been described as varying between 7.6% and 11% using similar tools targeting more common high-risk situations.^{15–17} The slightly greater specificity of our study's

alerts can be explained by the potentially higher incidence of factors contributing to drug-related problems, especially in a healthcare emergency context: prescription of uncommon treatments, heavy workloads, rapid reorganisation of care units, influxes of patients, stress and fatigue.¹⁸ Isolating the most relevant alerts according to patients' clinical contexts and transmitting recommendations to physicians in a telephone call enabled an 80% acceptance rate to be achieved—close to rates observed when pharmacists go on medical rounds with face-to-face interventions (80–87%). Acceptance rates would probably have been lower if interventions had merely been written in patient files (53–56%).^{17 19–21}

Active alert systems are associated with an alert fatigue phenomenon (due to lack of specificity).²² Regarding DDIs, passive alert systems are likely to be less well taken into account and dependent on the content of the third-party database.²³ We assumed that contextualised alerts would be more considered by prescribers, particularly if they are pre-filtered by pharmacists. PharmaCheck's major interest was to target, on the one hand, medical orders correlated with discriminating biological and vital signs and, on the other hand, drug interactions specifically involving LPVr and HCQ (the list of which was regularly updated according to Liverpool publications).

Our study had certain limitations. Without a control group, it is unknown whether fewer ADEs occurred as a result of our interventions. Our system's sensitivity was not established and only alerts associated with at least one trigger were detected and analysed. Again, a control group using a standard practice medication review would have made this possible, and testing PharmaCheck outside a healthcare crisis would measure its sensitivity. Concerning alert specificity, a thorough, often lengthy analysis of electronic health records was carried out despite low PPVs of certain triggers (undetermined daily durations estimated from 1 to 3 hours). Our system's performance could be improved by weighting each alert using a risk score to sort out patients' electronic records to be analysed as a priority. A weighting system has already been proposed that would only display alerts for prescriptions with the highest risk of prolonging the QTc interval.²⁴

CONCLUSION

PharmaCheck helped to quickly adapt our clinical pharmacy activities during the first wave of COVID-19 hospitalisations, moving from a thorough drug therapy analysis mode (limited patient numbers during medical rounds in selected care units) to a targeted analysis mode (high patient numbers analysed remotely for numerous wards). High-risk situations were selected from among the triggers characterising the main risks associated with LPVr and HCQ and for which analysis by the clinical pharmacist led to recommendations for therapeutic optimisation in the most relevant situations, which increased acceptance by prescribers. PharmaCheck can be adapted rapidly, and a new set of rules has been developed for the second wave of COVID-19, triggering potential ADEs related to remdesivir, dexamethasone and anticoagulants.

Twitter Christian Skalafouris @ckalafouris and Pascal Bonnabry @bonnabry

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

This article is made freely available for use in accordance with BMJ's website terms and conditions for the duration of the covid-19 pandemic or until otherwise determined by BMJ. You may use, download and print the article for any lawful, non-commercial purpose (including text and data mining) provided that all copyright notices and trade marks are retained.

ORCID iDs

Christian Skalafouris <http://orcid.org/0000-0002-1648-1422>

Pascal Bonnabry <http://orcid.org/0000-0002-8690-649X>

REFERENCES

- Cc 818.101.24 ordinance 3 of 19 June 2020 on measures to combat the coronavirus (COVID-19) (COVID-19 ordinance 3). Available: <https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20201773/index.html> [Accessed 10 Aug 2020].
- Carballo S, Agoritsas T, Darbellay Farhoumand P. COVID-19: réorganisation sous toutes Ses formes dans un hôpital universitaire. *Forum Médical Suisse* 2020;20:390–5.
- Crawford KW, Spritzler J, Kalayjian RC, et al. Age-related changes in plasma concentrations of the HIV protease inhibitor lopinavir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:635–43.
- Lim H-S, Im J-S, Cho J-Y, et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1468–75.
- Thériaque. Available: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> [Accessed 11 Feb 2021].
- Liverpool COVID-19 interactions. Available: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker> [Accessed 31 Jul 2020].
- CredibleMeds. CredibleMeds : QTDrugs lists (registration required). Available: <https://crediblemeds.org/index.php?cid=328> [Accessed 31 Jul 2020].
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med Overseas Ed* 2009;360:225–35.
- Tyl B, Azzam S, Blanco N, et al. Improvement and limitation of the reliability of automated QT measurement by recent algorithms. *J Electrocardiol* 2011;44:320–5.
- Garg A, Lehmann MH, Mh L. Prolonged QT interval diagnosis suppression by a widely used computerized ECG analysis system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:76–83.
- Schläpfer J, Wellens HJ, HJ W. Computer-interpreted electrocardiograms: benefits and limitations. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1183–92.
- Smulyan H. The computerized ECG: friend and foe. *Am J Med* 2019;132:153–60.
- Pasquier M, Pantet O, Hugli O, et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Intern Med J* 2012;42:933–40.
- Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. requested vs routine. *JAMA* 1990;263:3063–4.
- Jha AK, Laguette J, Seger A, et al. Can surveillance systems identify and avert adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15:647–53.
- Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar H-J, et al. 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.
- Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuyse T, et al. Development and implementation of "Check of Medication Appropriateness" (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance. *BMC Med Inform Decis Mak* 2019;19:29.
- McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:605–13.
- Falcão F, Viegas E, Lopes C, et al. Hospital pharmacist interventions in a central hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2015;22:94–7.
- Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, et al. Drug-related problems identification in general internal medicine: the impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med* 2015;26:399–406.
- Johansen ET, Haustreis SM, Mowinckel AS, et al. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm* 2016;23:197–202.
- Carli D, Fahrni G, Bonnabry P, et al. Quality of decision support in computerized provider order entry: systematic literature review. *JMIR Med Inform* 2018;6:e7170:e3.
- Revue Médicale Suisse. Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes ? Available: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-358/Quel-programme-informatique-de-detection-des-interactions-medicamenteuses- nefastes> [Accessed 11 Feb 2021].
- 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* 2014;7:381–90.

Troisième étude – Développement et évaluation de règles cliniques pour une détection efficiente de problèmes reliés à la pharmacothérapie *via* un système d'aide à la décision clinique

Contexte de réalisation de l'étude

Les précédents travaux avaient pour objectifs le développement et l'évaluation d'un CDSS dédié aux activités de pharmacie clinique. PharmaCheck s'est avéré utile en permettant, d'une part, l'identification d'une sélection de situations à risque ciblées, et d'autre part, d'augmenter la couverture des pharmaciens cliniciens. Le modèle d'utilisation qui a alors découlé de ces expérimentations était l'utilisation routinière quotidienne de l'outil, en complément des activités traditionnelles de pharmacie clinique. Néanmoins, au-delà de cette nouvelle activité, nous nous sommes interrogés sur l'intérêt d'utiliser PharmaCheck au moment de la préparation des visites médicales par le pharmacien.

La participation du pharmacien clinicien aux visites interprofessionnelles nécessite un travail préparatoire rigoureux et long. En amont de chaque visite, le dossier médical des patients est consulté et la pharmacothérapie réévaluée par une méthodologie structurée tenant compte de nombreux critères. A cette étape, il s'agit d'identifier des PRP (sur-prescriptions, sous-prescriptions, interactions médicamenteuses, etc.) en considérant, entre autres, des critères clinico-biologiques, ou des avis spécialisés ayant fait l'objet de consultations écrites. En plus de ces éléments de contextualisation, les pharmaciens utilisent de nombreuses ressources informatives (logiciels dédiés à l'identification des interactions médicamenteuses, recommandations de société savantes nationales ou internationales, etc.) qui contribuent à accroître la pertinence de leurs interventions mais qui allongent encore un peu plus cette durée d'analyse. Au total, l'efficience du pharmacien clinicien est influencée par la charge de travail que représente la préparation des visites.

Comme nous l'avons déjà évoqué un peu plus tôt, Anne-Laure Blanc avait montré dans son travail de doctorat (2017), qu'environ 1/3 des prescriptions potentiellement inappropriées identifiées par un groupe expert étaient également identifiées à l'aide de l'outil web *standalone* PIM-Check.(220) Une des pistes d'amélioration alors évoquée consistait à l'intégration de cet outil dans le système d'information hospitalier.

Notre troisième projet s'inscrit dans la continuité de ce travail précurseur. Il tente d'apporter une solution aux problématiques d'efficience lors de la préparation des visites pharmaceutiques. La liste des prescriptions potentiellement inappropriées et des PRP identifiés sur la cohorte de patients des travaux de Blanc et al. ont servi de base pour la conception de règles cliniques transposables dans PharmaCheck. Plus précisément, notre étude propose un modèle de sélection de règles cliniques et d'évaluation de leur performance une fois implémentées dans notre CDSS. Un des objectifs de ce travail est de fournir un socle de nouvelles règles cliniques pertinentes et performantes, utilisables lors de la préparation des visites.

PharmaCheck n'était pas encore développé en 2017, lorsque ce travail a été entrepris. Néanmoins, un modèle de laboratoire virtuel a été conçu pour permettre de créer et tester ces nouvelles règles cliniques. Il s'agissait alors de pouvoir débiter notre expérimentation avant la création de PharmaCheck. La création de ce laboratoire s'est faite en collaboration étroite avec un informaticien externe aux HUG et suivant différentes étapes. La première étape a nécessité l'extraction des données d'hospitalisation, telles que disponibles à l'époque où les patients avaient été inclus dans l'étude de référence (prescriptions médicamenteuse, valeurs biologiques, signes vitaux, données

démographiques notes d'admission). La seconde étape a consisté, après l'anonymisation de ces informations, à encoder manuellement les problèmes alors actifs des patients. En effet, ces données n'étaient pas structurées en 2015. Les problèmes identifiés dans les notes d'admissions ont donc été isolés et regroupés dans un tableau, puis associés à un code caractérisant chaque pathologie (suivant la classification internationale des maladies dans sa 10^{ème} édition (CIM-10)). Cette étape a été permise grâce à la table de correspondance mise à disposition par le Service des Sciences de l'Information Médicale des HUG. (224) La table associe à différents problèmes, le code CIM-10 correspondant. Elle regroupe environ 45'000 mentions de maladies, dont certaines illustrent le même concept (par exemple diabète non-insulino dépendant, DNID, diabète de type 2, DT2). Chacune de ces mentions a été chaînée à un code CIM-10 unique par un codeur professionnel. Enfin l'ensemble de ces données a été implémenté dans un laboratoire clinique virtuel (base de données cliniques), mimant le DPI institutionnel, et associé à un éditeur de règle (*query builder*). A l'instar de PharmaCheck, cet éditeur permettait de créer des règles cliniques basées sur les différents éléments des dossiers patients informatisés et sans avoir recours à des compétences informatiques particulières (Figure 24). L'aboutissement de ce projet début 2020 a conduit à de premières expérimentations non satisfaisantes et des ajustements étaient alors nécessaires. Il a été finalement décidé de changer de stratégie, compte tenu des bonnes performances de PharmaCheck tout juste déployé et de l'autonomie acquise par le doctorant dans la programmation de requêtes électroniques. Les nouvelles règles cliniques testées dans cette étude ont ainsi été paramétrées dans PharmaCheck et testées rétrospectivement dans HUG Data.

Règle

Nom

Ajouter un bloc de conditions:

ATC ✕

Contient

	ATC	Attribut	Opérateur	Valeur
✕	<input type="text" value="B01AX06"/>	<input type="text" value="Dose"/>	<input "="" type="text" value=">="/>	<input type="text" value="0.015"/>
				<input type="button" value="Ajouter une ligne"/>

Laboratoire ✕

Contient

	Echantillon	Dosage	Opérateur	Valeur
✕	<input type="text" value="Echantillon"/>	<input type="text" value="eGFR (CKD-EPI)"/>	<input "="" type="text" value="<="/>	<input type="text" value="59"/>
✕	<input type="text" value="Echantillon"/>	<input type="text" value="eGFR (CKD-EPI)"/>	<input type="text" value=">"/>	<input type="text" value="30"/>
<input type="button" value="Ajouter preset"/>				<input type="text" value="Liés par OR"/>
				<input type="button" value="Ajouter une ligne"/>

Figure 24 – Capture d'écran de l'éditeur de règle du laboratoire clinique virtuel

Cette capture d'écran montre le fonctionnement de l'éditeur de règles clinique de notre laboratoire clinique virtuel. Le bloc "Règle" permet d'attribuer un libellé à la nouvelle règle clinique. La règle paramétrée ici associe une condition relative à la prescription médicamenteuse et une condition relative aux données de laboratoire. Concernant la prescription, le bloc "ATC" permet de préciser les prescriptions médicamenteuses recherchées dans la base de données cliniques. Ici par exemple, sont ciblés les patients présentant une prescription active de rivaroxaban (code ATC = B01AX06) à une dose supérieure ou égale à 15mg. Concernant les données de laboratoire, le bloc "Laboratoire", permet de spécifier le libellé de l'examen de laboratoire recherché dans la base de données clinique et les valeurs seuils associées (ici sont ciblés les patients présentant une valeur d'eGFR (CKD-EPI) comprise entre 30 et 59). La combinaison de ces conditions est ensuite testée à une date donnée pour mettre en évidence les patients présentant simultanément ces 2 caractéristiques

Résumé de l'article

Contexte : Les systèmes d'aide à la décision clinique destinés aux pharmaciens cliniciens constituent un rempart supplémentaire dans l'arsenal des outils de prévention des problèmes liés à la pharmacothérapie (PRP). Cependant, la spécificité des alertes qu'ils génèrent reste variable. La définition d'alertes à la fois pertinentes et efficaces améliorerait l'utilisation de ces outils.

Objectif : Développement de requêtes électroniques inspirées d'une pratique experte de revue de la médication et évaluation de leur performance dans une perspective d'utilisation en routine de détection de PRP.

Méthodes : Au cours d'une étude précédente, tous les patients admis dans le service de médecine interne ont bénéficié d'une revue multidisciplinaire de la médication (Gold Standard) qui a mis en évidence plusieurs PRP. Sur la base de cette étude, des requêtes électroniques ont été définies dans notre système d'aide à la décision clinique en s'appuyant sur les données des dossiers médicaux électroniques (prescription de médicaments, valeur de laboratoire, problèmes médicaux, signes vitaux, données démographiques) pour générer des alertes lorsque ces PRP se produisent. Les requêtes électroniques ont été testées rétrospectivement dans les dossiers électroniques des patients pour évaluer leur performance dans la détection des mêmes PRP que le Gold Standard. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) des requêtes électroniques ont été mesurées.

Résultats : Parmi les 909 PRP concernant 315 patients, 700 (77,8 %) étaient éligibles pour créer 366 requêtes électroniques. Les requêtes électroniques ont produit 4051 alertes dont 540 vrais positifs (13,3 %) et 3511 faux positifs (86,7 %), en permettant une détection correcte de 77 % des PRP. La sensibilité et la spécificité médiane des requêtes électroniques étaient de 100 % (IQR, 100 %-100 %) et 99,7 % (IQR, 97 %-100 %), la VPP et la VPN médianes de 50 % (IQR, 12,5 %-100 %) et 100 % (IQR, 100 %-100 %) respectivement. Les performances des requêtes électroniques variaient selon les données des dossiers médicaux utilisés pour enclencher les alertes ($P < 10^{-5}$).

Conclusion : Nous avons développé des requêtes électroniques susceptibles de faciliter la révision de la pharmacothérapie par les pharmaciens cliniciens en se concentrant sur la détection des PRP. Leur évaluation prospective, en plus de la participation du pharmacien aux visites médicales, permettra d'ajuster notre modèle.

Article 3 - Development and evaluation of a clinical decision support system for the efficient detection of drug-related problems by clinical pharmacists

Article soumis au International Journal of Clinical Pharmacy

Authors:

Christian Skalafouris: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland;
Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland (ISPSO), School of pharmaceutical sciences,
University of Geneva, Geneva, Switzerland

Anne-Laure Blanc: Pharmacy, Pharmacy of the Eastern Vaud Hospitals, Switzerland

Olivier Grosgrin: General Internal Medicine Division, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Christophe Marti: General Internal Medicine Division, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Caroline Samer: Clinical Pharmacology and Toxicology Division, Geneva University Hospitals, Geneva,
Switzerland

Christian Lovis: Division of Medical Information Sciences, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Pascal Bonnabry : Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland;
Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland (ISPSO), School of pharmaceutical sciences,
University of Geneva, Geneva, Switzerland

Bertrand Guignard : Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva,
Switzerland

ABSTRACT

Background: Clinical decision support systems (CDSS) for clinical pharmacists constitute valuable tools for preventing drug-related problems (DRPs). However, the alert specificity of existing CDSS remains variable. Defining more relevant, effective alerts for detecting DRPs would improve these tools.

Aim: Develop electronic queries (EQs) inspired by expert medication reviews and assess their performance for use in daily practice.

Method: Based on a previous study of patients admitted to an internal medicine ward who had benefitted from a multidisciplinary medication review (our gold standard) to highlight potential DRPs, EQs were set up in our CDSS—using triggers from electronic health records (EHRs; e.g., drug prescriptions, laboratory values, medical problems, vital signs, demographics)—to generate alerts for DRPs. EQs were retrospectively tested against patients' EHRs to assess their performance in detecting the DRPs revealed using the gold standard. EQs' sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were measured.

Results: Of 909 DRPs found for 315 patients, 700 (77.8%) were used to create 366 EQs. EQs produced 540 true-positive (13.3%) and 3,511 false-positive alerts (86.7%), resulting in 77% of DRPs correctly detected. EQs' median sensitivity and specificity were 100% (IQR, 100%–100%) and 99.7% (97%–100%), respectively; median PPV and NPV were 50% (12.5%–100%) and 100% (100%–100%), respectively. EQ performance varied according to triggers ($p < 10^{-5}$).

Conclusion: We developed EQs focused on efficiently detecting DRPs with the potential to ease pharmacist medication reviews. Prospective assessment of EQs and pharmacists' participation in medical rounds will enable improvements to this model.

Keywords

Clinical decision support system, medication review, clinical pharmacy, rule-based system

Impact statements

- Using electronic queries is effective for the detection of drug related problems in patient electronic health records
- An efficient selection of electronic queries to be implemented in clinical decision support systems should take into account performance criteria (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values)

INTRODUCTION

Clinical decision support systems (CDSS) are important for safe medication management. Systems based on computerized physician order entry (CPOE) can generate reminders (e.g., measure an antibiotic's blood level after a certain interval) and alerts (e.g., drug interactions or dosages unsuited to pathophysiological conditions) aimed at preventing adverse drug events (ADEs).[1] These systems' principal benefit is that they facilitate physician adherence to appropriate care guidelines or medical practices, including prescribing guidelines.[2] However, although conceptually ideal, one major limitation of CDSS is their lack of specificity (sp), which can lead to a loss of confidence among prescribers, who eventually get alert fatigue, ignoring the overly frequent alerts that they deem unimportant.[3] One solution to alert fatigue is shared monitoring involving different healthcare professionals, particularly by 'humanizing' the processing of CDSS alerts. Indeed, many teams use CDSS designed for clinical pharmacists as part of their medication review processes. Such tools are used in routine screening for specific drug-related problems (DRPs); they supplement the CDSS intended for physicians, which are targeted specifically at the drug prescription phase.[4–7] Alerts contextualized by clinical pharmacists and then communicated to prescribers seem to effectively highlight the riskiest situations and lead to optimized drug therapy: prescribers' acceptance rates of pharmacists' suggestions range from 63%–83%. [4,8,9] However, these approaches do not solve the problem of futile alerts, as the same studies described proportions of alerts leading to pharmacists' intervention varying from 8%–51%. Better performance is expected as patients' electronic health records (EHRs) become more structured and detailed, enabling clinical information to be attached to the electronic queries (EQs), thus

triggering alerts with context (e.g., data on demographics, diagnoses, symptoms, history, physical examinations, laboratory tests).[6,10] Selecting which DRPs should be targeted using these CDSS tools remains critical to increasing the efficiency of clinical pharmacists' medication reviews.

This study aimed to develop EQs to identify potential DRPs, thus assisting clinical pharmacists in analyzing patients' pharmacotherapies. We sought to establish a strategy for identifying the most appropriate and best-performing EQs for drug screening in a CDSS.

METHOD

Ethics approval

This quality-improvement study was developed as part of standard pharmacy practice, thus falling outside the Swiss law on research on human beings. The waiver of informed consent was reviewed and approved by the Canton of Geneva's Ethics Committee, Switzerland (Req-2017-00988.). All experiments were performed following relevant guidelines and regulations.

Study design

In a previous study conducted between 1 September and 30 October 2015, an expert panel (comprising one clinical pharmacist, one clinical pharmacologist, and two internists) identified 909 potential DRPs for 315 inpatients 48 hours after admission to an internal medicine ward.[7] In the present study, the detection criteria for DRPs were dematerialized into EQs set up within our CDSS. EQs were retrospectively run through the EHRs of the initial study's patients. We assessed how well the EQs detected potential DRPs against the first study's gold standard expert panel detection method.

Settings

EHRs have been part of our 2,000-bed university hospital's information system since the early 2000s, providing administrative, demographic, and hospitalization information (e.g., forms, discharge letters, progress notes, radiology reports, nursing reports), vital signs, laboratory values, and enabling CPOE. Our CPOE is supported by a CDSS for suggesting on-label, default dosages and routes of administration for each drug.[11] The CDSS also performs several checking procedures (e.g., existence of drug allergies, medication duplication, drug-drug interactions, overdose). Any alerts generated are displayed during the prescription process, and physicians must acknowledge most of them to ensure that medical orders are validated. These institutional EHR, CPOE, and CDSS systems were mostly developed in-house. In parallel to them, PharmaCheck is another CDSS developed in our clinical pharmacy department and used daily by our pharmacists to monitor 20 high-risk clinical situations related to drugs.[12] Inpatients' EHRs are screened daily in real-time to trigger alerts intended for clinical pharmacists (rather than prescribers); alerts are based on drug prescriptions, laboratory values, vital signs, and medical problems. The pharmacist analyses the situation detected and alerts the prescriber by telephone if the risk of an ADE is clinically relevant, recommending a treatment adjustment if necessary. The rules displayed in PharmaCheck are set up according to EQs based on "IF-THEN" algorithms (e.g., IF an active vitamin K antagonist is prescribed AND the INR \geq 4, THEN send an alert).

Our clinical pharmacists also provide medication reviews for certain departments' patients, making treatment optimization suggestions during medical rounds. The situations they detect may be less critical than the 20 detected by PharmaCheck's

overall electronic screening, but their detection and resolution may also improve patient medication management and prescribers' training. Treatment optimization during medical rounds is a very patient-centered but time-consuming activity, only available to a few individuals because of resource constraints. Thus, developing new EQs within PharmaCheck was a strategy to facilitate and accelerate the detection of DRPs and eventually increase the number of patients eligible for medication reviews.

Selecting DRPs and developing electronic queries

We considered the medication reviews performed by our previous study's expert multidisciplinary panel to be the gold-standard approach for detecting DRPs.[7] Thus, our new EQs resulted from analyzing the 909 DRPs detected by that panel. DRPs were selected for use if they were convertible into clinical rules within PharmaCheck in the form of EQs. The eligibility of clinical rules was dependent on technical criteria, meaning that they had to contain structured data in patients' EHRs: drug prescriptions using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, laboratory values, vital signs, or demographics. Although medical problems are now recorded as structured data within our EHRs, they were not when the 315 patients from our previous study were admitted. Thus, these free-text terms had to be manually converted into the structured codes of the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) using a correspondence table built by our institution's Medical Information Sciences Division.[13] DRPs involving drug omission at admission were not selected for inclusion because the usual treatments taken at home were not documented as structured data in EHRs.

DRPs were classified according to a national frame of reference.[7] Moreover, six categories of EQs were distinguished in the data used to send alerts:

EQs involving drug information exclusively; EQs involving drug information and medical problems; EQs involving drug information and laboratory values; EQs involving drug information and vital signs; EQs involving drug information and demographic data; and complex EQs. Alerts set for the first five categories were based on the co-existence of two triggers (e.g., ATC + ATC; ATC + dose; ATC + ICD-10 code; ATC + laboratory value), and for the complex EQs category, they were based on the co-existence of more than two triggers (e.g., ATC + dose + ICD 10 code).

Detecting DRPs using electronic queries and assessing performance

EQs were retrospectively tested in the archived EHRs (day by day, from 1 September to 30 October 2015) of the previous study's 315 patients. Except for ICD-10 codes, which we added manually, all these data were available during the gold-standard DRP detection. Different cases were distinguished amongst alerts sent with EQs, according to the 48-hour post-admission gold-standard medication review.

Case 1–True positives (TPs): EQ detected a DRP in patient's EHR, matching the gold standard

Case 2–False positives (FPs): EQ detected a DRP in patient's EHR, contradicting the gold standard

Case 3–True negatives (TNs): EQ did not detect a DRP in patient's EHR, matching the gold standard

Case 4–False negatives (FNs): EQ did not detect a DRP in patient's EHR, contradicting the gold standard

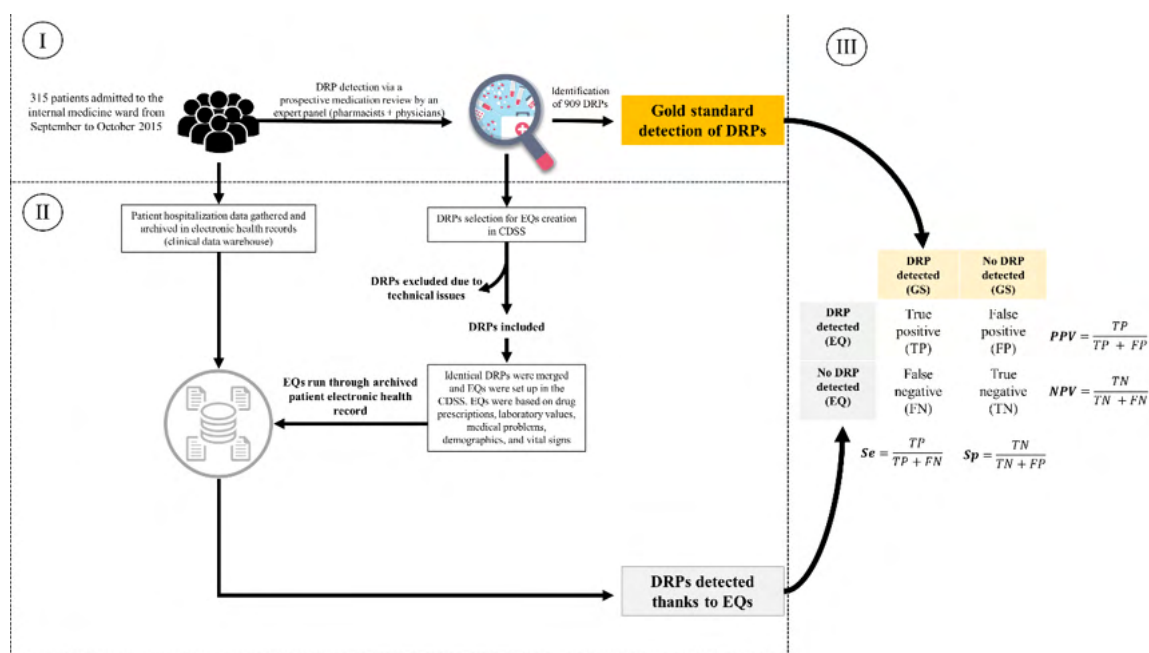
Each alert was only counted once per patient, even if it was triggered multiple times during the analysis.

We calculated the sensitivity ($Se = \frac{TP}{TP+FN}$) and specificity ($Sp = \frac{TN}{TN+FP}$) of EQs as well as their

positive predictive value ($PPV = \frac{TP}{TP+FP}$) and negative predictive value ($NPV = \frac{TN}{TN+FN}$). Figure 1 illustrates this method's main steps.

Data analysis

Se, Sp, PPV, and NPV were calculated for each EQ. As data were non-normally distributed, the results aggregating all the EQs were described using medians, interquartile ranges, and minimum and maximum values: median (IQR; min–max). EQs were listed according to the six categories of triggers, and a Kruskal–Wallis test ($p \leq 0.05$) was used to examine the differences in Se, Sp, PPV, and NPV between each category. Data analyses were conducted using R software (version 3.6.3).



I – Definition of the gold standard (GS): Based on a previous study of 315 patients, medication reviews carried out by an expert panel (a clinical pharmacist, a clinical pharmacologist, and two internists) were considered the GS detection method for drug-related problems (DRPs). [7] Over two months, 909 potential DRPs were detected. **II – Analysis of drug therapy problems and setting up electronic queries:** All the DRPs detected using the GS approach were reviewed by a clinical pharmacist. All those that could be detected automatically using electronic queries (EQs) were selected for inclusion. EQs had to be based on structured triggers according to international categorizations (e.g., ICD-10, ATC code) or local nomenclatures. EQs were then set up within our clinical decision support system (CDSS) and used to retrospectively check through our clinical data warehouse for hospitalization data concerning our previously admitted patients. As patients' medical problems were, at that time, expressed in free text in their EHR, these were manually coded according to ICD-10 nomenclature so that these data could be matched with the EQs. **III – Comparing DRP detection using EQs and the GS:** The performance of EQs was evaluated by measuring the number of true-positive (the GS had also identified a DRP) and false-positive (the EQ had detected a DRP but the GS had not) alerts. Also, we measured true-negative (the absence of an alert, neither method detected a DRP) and false-negative alerts (absence of an EQ alert when the GS had detected a DRP). Each EQ was thus associated with a sensitivity (Se), a specificity (Sp), a positive predictive value (PPV), and a negative predictive value (NPV).

RESULT

Selecting DRPs and developing EQs

The expert panel detected 700 DRPs (77.8%) suitable for the development of clinical rules, involving 97.8% (n = 308) of the 315 patients included; 209 DRPs (22.2%) were excluded for technical issues and could not be translated into EQs, mainly because it was impossible to retrieve

electronic lists of treatments usually taken at home but not prescribed on admission. The distributions of different categories of DRPs are presented in Table 1. DRPs identified multiple times were counted only once, resulting in 366 different DRPs and a corresponding number of EQs (DRPs are described in the Supplementary Material). Most DRPs (290; 79.2%) were unique to one patient, but 76 (20.8%) concerned at least 2 patients.

Drug related problem type	n (%)
Drug-drug interaction	112 (30.60%)
Overprescription—duplicate therapy	77 (21.04%)
Adverse drug events	52 (14.21%)
Untreated indication/non-conforming with guidelines	44 (12.02%)
Inadequate dosage for physiological state	23 (6.28%)
Underdosage	17 (4.64%)
Inappropriate monitoring	13 (3.55%)

Inappropriate route of administration or galenic formulation	10 (2.73%)
Inappropriate time or frequency of administration	10 (2.73%)
Overdosage	6 (1.64%)
Inappropriate treatment duration	2 (0.55%)
Total	366 (100%)

Table 1: Distribution of drug-related problems targeted by electronic queries

Detecting DRPs using EQs and assessing performance

EQs were run through the EHRs of the previous study's 315 patients, resulting in 4,051 alerts but 540 TPs (13.3%) and 3,511 FPs (86.7%). Thus, EQs identified 77.0% of DRPs also identified using the gold-standard detection method (540 TPs out of 700 DRPs reported). Using EQs to detect DRPs, the median number of patients presenting with the same DRP was 2 (IQR: 1–10; min–max: 0–190). Using the gold-standard approach, however, the median number of patients presenting with the same DRP was 1 (IQR: 1–1; min–max: 1–74).

Concerning positive alerts (DRPs detected in patients' EHRs), EQs were associated with a median of 1 TP (IQR: 1–1; min–max: 0–54) and 1 FP (IQR: 0–9; min–max: 0–189). Concerning negative alerts

(no DRPs detected in patients' EHRs), EQs were associated with a median of 306 TN alerts (IQR: 297–307; min–max: 118–307) and 0 FN alerts (IQR: 0–0; min–max: 0–20).

Compared to the gold-standard DRP detection method, detection via EQs was associated with a median Se of 100% (IQR: 100.0%–100.0%; min–max: 0.0%–100.0%) and a median Sp of 99.7% (IQR: 97.1%–100.0%; min–max: 38.4%–100.0%). Moreover, median PPV was 50.0% (IQR: 12.5%–100.0%; min–max: 0.0%–100.0%) and median NPV was 100% (IQR: 100.0%–100.0%; min–max: 88.6%–100.0%).

A significant difference was observed in the median values of Se, Sp, PPV, and NPV depending on the triggers involved in the EQs set up ($p < 10^{-5}$). These are represented in Table 2.

Electronic query involving :	Number of EQ	Median IQR ; min - max			
		Se	Sp	PPV	NPV
drug prescription	169 (46.2%)	100.0% IQR:100.0%-100.0% ; Min-max: 0.0%-100.0%	100% IQR:99.7%-100.0% ; Min-max: 80.0%-100.0%	100% IQR: 33.5%-100.0% Min-max: 0.0%-100.0%	100% IQR: 100.0%-100.0%; Min-max: 97.5%-100.0%
drug prescription + medical problems	112 (30.6%)	100.0% IQR: 100.0%-100.0%; Min-max: 0.0%-100.0%	96.1% IQR: 96.0%-99.7%; Min-max: 57.7%-100.0%	25.0% IQR: 8.3%-50.0%; Min-max: 0.0%-100.0%	100.0% IQR: 100.0%-100.0%; Min-max: 88.6%-100.0%
drug prescription + laboratory values	50 (13.7%)	100.0% IQR: 77.5%-100.0%; Min-max: 0.0%-100.0%	98.4% IQR: 93.4%-99.7%; Min-max: 41.5%-100.0%	14.6% IQR: 6.0%-50.0%; Min-max: 0.0%-100.0%	100.0% IQR: 99.8%-100.0%; Min-max: 95.3%-100.0%
drug prescription + vital signs	11 (3.0%)	100.0% IQR: 66.7%-100.0%; Min-max: 0.0%-100.0%	99.4% IQR: 87.8%-99.4%; Min-max: 38.5%-100.0%	3.1% IQR: 0.8%-33.3%; Min-max: 0.0%-33.3%	100.0% IQR: 99.8%-100.0%; Min-max: 99.3%-100.0%
drug prescription + demographic data	6 (1.6%)	100.0% IQR: 100.0%-100.0% ; Min-max: 40.0%-100.0%	99.8% IQR: 97.4%-100.0% ; Min-max: 94.5%-100.0%	75.0% IQR: 25.0%-100.0% ; Min-max: 5.6%-100.0%	100.0% IQR: 100.0%-100.0% ; Min-max: 99.0%-100.0%
Complex queries	18 (4.9%)	100% IQR: 57.6%-100.0% ; Min-max: 0.0%-100.0%	97.2% IQR: 94.2%-99.5% ; Min-max: 83.0%-100.0%	9.5% IQR: 2.4%-45.5% ; Min-max: 0.0%-100.0%	100.0% IQR: 99.7%-100.0% ; Min-max: 98.2%-100.0%
Total	366 (100%)	100.0% IQR: 100.0%-100.0% ; Min-max: 0.0%-100.0%	99.7% IQR: 97.0%-100.0% ; Min-max: 38.4%-100.0%	50.0% IQR: 12.5%-100.0% ; Min-max: 0.0%-100.0%	100.0% IQR: 100.0%-100.0% ; Min-max: 88.6%-100.0%

Table 2: Performance of DRP detection by electronic queries according to triggers

DISCUSSION

Statement of key findings

This project created 366 new EQs to enrich our PharmaCheck CDSS, originally intended to detect just 20 high-risk clinical situations related to drugs. The EQs' ability to detect DRPs was retrospectively assessed in comparison to a gold-standard medication review performed by an expert panel. EQs detected 77.0% of the DRPs detected using the gold-standard method, and they demonstrated high Se and Sp. Based on their PPVs and NPVs, some new EQs could be used in PharmaCheck to detect additional medium-risk situations, facilitating medication reviews during the preparations for medical rounds.

Strengths and limitations

Our study had some strengths. First, considering technical criteria, we succeeded in creating EQs that detected 77.8% of the DRPs detected using the gold-standard method. Second, we assessed EQs' performance against a validated multidisciplinary medication review. This comparison allowed us to calculate each EQ's Se (i.e., probability that the EQ will alert us to a potential DRP), Sp (i.e., probability that the EQ will not alert us to the absence of a DRP), NPV (probability that there is no DRP when there is no alert), and PPV (probability that there is a DRP when there is an alert). Thus, the performance of each EQ could be measured to determine which would be the most relevant for prospective use.

Our study also had some limitations. Inclusion criteria depended on data availability; thus, DRPs were not included if they involved a treatment discontinuity between home and hospital because primary care information systems were not connected to our hospital information system. The relevance and validity of the DRPs identified in 2015 were not assessed before programming new EQs.

This is important because guidelines have evolved, making some DRPs irrelevant in 2021. Clinical pharmacy staff should consider these criteria to adjust clinical rules before their routine and prospective use in PharmaCheck. Another limitation was attributing so much weight to the expert panel—the gold-standard approach. We considered its opinion to be a reference for detecting DRPs; therefore, any DRP detected by the EQs but not highlighted by the panel was considered an FP. Yet, a CDSS can sometimes identify problems missed by experts.[5] Further analysis of a representative sample of FP alerts would consolidate our approach by validating their status. Another point is that these EQs were tested retrospectively, without being prospectively validated on a new cohort of patients. A future challenge will involve validating our rule set prospectively.

Interpretation

Compared to Blanc et al.'s previous reference work, our EQs detected DRPs 2.3 times more efficiently.[7] Their study found that using a CDSS for detecting potentially inappropriate medication revealed only 33.4% of the DRPs identified by the expert panel. Those authors argued that the CDSS was not connected to EHRs, meaning that data necessary for a more complete medication review were missing (e.g., laboratory results, vital signs). In our study, the EQs were set up directly in EHRs, enabling a more exhaustive analysis and the identification of more DRPs.

Carli et al.'s literature review revealed disparate Se (from 38%–91%) and Sp (from 11%–96%), which seemed to depend on the medical specialty or therapeutic class examined.[14] Compared to the literature, the 366 EQs that we created, inspired by expert professional practice, resulted in good overall Se and Sp, with median values of 100% (IQR: 100.0%–100.0%; min–max: 0.0%–100.0%) and

99.7% (IQR: 97.1%–100.0%; min–max: 38.4%–100.0%), respectively. These high values contrast with the high proportion of FPs (86.7%). The number of FPs is considered in the calculation of Sp, which also includes the number of TNs: ($Sp = TN / (TN + FP)$). Thus, the apparently good Sp values considered a non-homogeneous distribution of FPs across the EQs, with most associated with a limited number of FPs, and some with a large number (20 EQs produced at least 50 FPs.)

With a view to routine use, EQs must perform to an acceptable level, particularly their NPV and PPV. Evaluating desired NPVs and PPVs should consider several criteria, such as their benefits, risks, and, more generally, the ability to accept or not the presence of FP or FN alerts.[15] It should be noted that PPVs vary widely (ranging from 8%–83%) depending on the type of CDSS, and they perform better when they consider information describing the clinical context.[14] This is consistent with the values found in our study, where median PPV reached 50% (IQR: 12.5%–100.0%; min–max: 0.0%–100.0%). Few studies have assessed the NPV of CDSS similar to ours; however, the total NPV was comparable (90%) in a retrospective study assessing correlations between electronic alerts (targeting ADEs and DRPs) and the corresponding symptoms experienced by patients.[16]

Moreover, we observed a significant difference in EQs' performance in detecting DRPs according to the nature of the triggers used in their programming. Thus, in 46.2% of cases, EQs were based on the presence of triggers relating exclusively to drug prescriptions, and these were the most efficient at predicting the presence of a DRP. Indeed, as these situations were easily characterized from their fully structured prescriptions (ATC code, dose, organized frequency, dates), DRP detection was easier, and the median PPV reached 100.0%. In 48.6% of cases,

EQs were based on the presence of triggers related to drug prescriptions associated with clinical data (medical problems, vital signs, demographic data) or laboratory values. We observed great variability in these EQs' performance at predicting the presence of DRPs (median PPVs ranging from 3.1%–75.0%). Among these, most EQs were based on a medical problem characterized using ICD-10 nomenclature, with a median PPV of 25%. Although medical problems were structured in patients' EHRs a posteriori, using a correspondence table, using this nomenclature can be imprecise. Initial free-text descriptions of medical problems in EHRs were subject to variability, making the link to a precise ICD-10 code complex.[22] Thus, an EQ may not be able to correctly identify a poorly coded medical problem if it has been set to detect a strict selection of ICD-10 codes. Other EQs used laboratory values (median PPV = 14.1%) or vital signs (median PPV = 3.1%) referring to quantifiable data. In these cases, threshold values were used to trigger alerts. However, when taken individually, these values may not be accurate enough. Indeed, any rapid alteration of a vital parameter may require adapting medication, even if a threshold value has not been reached. Eighteen DRPs required the creation of complex EQs involving more than two triggers (e.g., < 100 mg total daily dose of spironolactone in the presence of cirrhosis or ascites AND the presence of a normal blood potassium value). In principle, more triggers should better characterise a complex clinical situation, but then it is sufficient for just one of the conditions not to be fulfilled for an alert to be cancelled. This is even more problematic because the informational quality of each trigger can vary, as mentioned above. Moreover, characterizing a DRP based on multiple explicit, coded criteria may be restrictive and not comprehensive enough compared to an implicit approach that considers parameters based on clinical judgement and patient preferences,

which remains the preferred but more cumbersome method.[17]

Further research

Detecting DRPs remains a time-consuming activity, and well-selected EQs could reduce this workload.[4–6,18] However, this model could instead shift the workload to analyzing the many alerts triggered. In their model, Falconer et al. developed a patient prioritization system to achieve more efficient medication reviews.[19] This prioritization considered a risk score associated with electronic alerts. Associating a score to each EQ, for example, according to a DRP's criticality, would be an interesting option for optimizing our model. Finally, criteria for selecting candidate EQs for inclusion in our CDSS in routine practice should also consider PPVs and NPVs. We noted that a minority of EQs was associated with a large number of FPs, which affected the Sp and PPV of the alerts, which

decreased proportionally; some EQs were associated with many FNs (max = 20) and affected the alerts' Se and NPV, which decreased accordingly. Thus, it seems wise to retain the most efficient EQs—those with the maximum efficiency values.

CONCLUSION

Further developing this set of clinical rules, based on expert practice and whose relevance was judged retrospectively, will enable us to enrich our in-house clinical decision support system. At present, PharmaCheck allows clinical pharmacists to screen for situations that are critical enough to lead to prescription changes, following a remote pharmaceutical intervention over the phone.. Some of the new electronic queries developed in the present study, especially those associated with better performance in detecting drug-related problems, could be used to assist clinical pharmacists in their medication reviews and the preparation of pharmaceutical interventions during medical rounds.

REFERENCES

1. Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 6];67:681–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2723209/>
2. Murphy EV. Clinical Decision Support: Effectiveness in Improving Quality Processes and Clinical Outcomes and Factors That May Influence Success. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 20];87:187–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031792/>
3. Khalifa M, Zabani I. Improving Utilization of Clinical Decision Support Systems by Reducing Alert Fatigue: Strategies and Recommendations. *Stud Health Technol Inform.* 2016;226:51–4.
4. Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuysse T, Simoens S, Peetermans WE, Van den Bosch B, et al. Development and implementation of “Check of Medication Appropriateness” (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019;19:29.
5. Bindoff I, Stafford A, Peterson G, Kang BH, Tenni P. The potential for intelligent decision support systems to improve the quality and consistency of medication reviews. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2012 [cited 2017 May 15];37:452–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/frodon.univ-paris5.fr/doi/10.1111/j.1365-2710.2011.01327.x/abstract>
6. 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.
7. Blanc A-L, Guignard B, Desnoyer A, Groscurin O, Marti C, Samer C, et al. Prevention of potentially inappropriate medication in internal medicine patients: A prospective study using the electronic application PIM-Check. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 0. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12733>
8. 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. *Artificial Intelligence in Medicine* [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 6];59:15–21. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365713000535>
9. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, De la Rosa-Triviño JL, et al. Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 8];10:513–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637024/>
10. Jaspers MWM, Smeulders M, Vermeulen H, Peute LW. Effects of clinical decision-support systems on practitioner performance and patient outcomes: a synthesis of high-quality systematic review findings. *Journal of the American Medical Informatics Association* [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 21];18:327–34. Available from: <https://doi.org/10.1136/amiainjnl-2011-000094>
11. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc.* 2008;15:453–60.
12. Skalafouris C, Reny JL, Stirnemann J, Groscurin O, Eggmann F, Grauser D, et al. 4CPS-369 PharmaCheck as a screening tool to intercept high risk situations in internal medicine that could lead to adverse drug events. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 21];28:A98–A98. Available from: https://ejhp.bmj.com/content/28/Suppl_1/A98.1
13. Gaudet-Blavignac C, Rudaz A, Lovis C. Building a Shared, Scalable, and Sustainable Source for the Problem-Oriented Medical Record: Developmental Study. *JMIR Medical Informatics* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 13];9:e29174. Available from: <https://medinform.jmir.org/2021/10/e29174>
14. Huibers CJA, Sallevelt BTGM, de Groot DA, Boer MJ, van Campen JPCM, Davids CJ, et al. Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation: A multidisciplinary consensus procedure. *International Journal of Medical Informatics* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 8];125:110–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505618308190>
15. Wilshire CL, Fuller CC, Gilbert CR, Handy JR, Costas KE, Louie BE, et al. Electronic Medical Record Inaccuracies: Multicenter Analysis of Challenges with Modified Lung Cancer Screening Criteria. *Canadian Respiratory Journal* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 16];2020:e7142568. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2020/7142568/>
16. Kane-Gill SL, MacLasco AM, Saul MI, Smith TRP, Kloet MA, Kim C, et al. Use of Text Searching for Trigger Words in Medical Records to Identify Adverse Drug Reactions within an Intensive Care Unit Discharge Summary. *Appl Clin Inform* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 15];7:660–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052540/>
17. Daskivich TJ, Abedi G, Kaplan SH, Skarecky D, Ahlering T, Spiegel B, et al. Electronic health record

problem lists: accurate enough for risk adjustment? *Am J Manag Care*. 2018;24:e24–9.

18. Carli D, Fahrni G, Bonnabry P, Lovis C. Quality of Decision Support in Computerized Provider Order Entry: Systematic Literature Review. *JMIR Medical Informatics* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 11];6:e7170. Available from: <https://medinform.jmir.org/2018/1/e3>

19. Ing Lorenzini K, Reutemann B, Samer CF, Guignard B, Bonnabry P, Dayer P, et al. [Comparison of four drug interaction screening programs]. *Rev Med Suisse*. 2012;8:1978–82.

20. Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C. Clinical decision support for drug–drug interactions: Improvement needed. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 13];70:905–9. Available from: <https://doi.org/10.2146/ajhp120405>

21. Helmons PJ, Suijkerbuijk BO, Nannan Panday PV, Kosterink JG. Drug-drug interaction checking assisted by clinical decision support: a return on investment analysis. *Journal of the American Medical Informatics Association* [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 13];22:764–72. Available from: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocu010>

22. Horsky J, Drucker EA, Ramelson HZ. Accuracy and Completeness of Clinical Coding Using ICD-10 for Ambulatory Visits. *AMIA Annu Symp Proc* [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 13];2017:912–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977598/>

23. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-

Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 14];15:e0237186. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0237186>

24. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 17];5:307. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.0307>

25. Hedna K, Andersson ML, Gyllensten H, Hägg S, Böttiger Y. Clinical relevance of alerts from a decision support system, PHARAO, for drug safety assessment in the older adults. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 19];19:164. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1179-y>

26. de Wit HAJM, Mestres Gonzalvo C, Hurkens KPGM, Mulder WJ, Janknegt R, Verhey FR, et al. Development of a computer system to support medication reviews in nursing homes. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 19];35:668–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9827-3>

27. 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* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 3];71:311–20. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/71/4/311/5111179>

Quatrième étude – Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux en pédiatrie

Contexte de réalisation de l'étude

L'initiation de ce travail est liée à une sollicitation des néphrologues pédiatres qui souhaitaient associer l'Unité de pharmacie clinique spécialisée dans un projet de recherche. En effet, différentes initiatives ont montré un intérêt lors de l'implication des pharmaciens cliniciens dans la prévention des EIM associés à la prescription de médicaments néphrotoxiques en pédiatrie. Le projet visait à développer un outil pour l'identification de prescriptions inappropriées de médicaments néphrotoxiques. L'utilisation de PharmaCheck nous a dès lors semblée pertinente. Comme cette problématique pouvait potentiellement concerner tous les services pédiatriques des HUG, il a été décidé de compléter cette approche par une consultation de différents spécialistes des services pédiatriques. Nous voulions en effet profiter de cette occasion pour définir quelles autres situations à risque pourraient être ciblées par PharmaCheck en pédiatrie.

A terme, ce projet plus global vise à déployer PharmaCheck en pédiatrie, avec des règles adaptées à cette population. En raison des prises en charge spécifiques et des particularités de la population pédiatrique, les situations ciblées en médecine interne n'étaient pas toutes transposables en pédiatrie. Il s'agissait donc de constituer une base de connaissance clinique sur laquelle s'appuyerait ensuite PharmaCheck pour l'identification de PRP pertinents en pédiatrie.

Cette étude a été conduite dans le cadre d'un travail de Master en pharmacie (projet de recherche de Léa Gérard, 2021) encadré et supervisé par le doctorant. Nous décrivons d'abord la sélection, à partir d'une revue de littérature, des situations associées à des problèmes reliés à la pharmacothérapie en pédiatrie. Ensuite, nous proposons une méthode de validation des situations qui pourraient faire l'objet d'un ciblage par PharmaCheck. Cette validation tenait compte de la perception de médecins pédiatres (pour déterminer si une action ciblant ces situations était pertinente) et de considérations techniques (pour déterminer s'il serait possible d'utiliser PharmaCheck à cette fin). Enfin, l'étude décrit l'utilisation de PharmaCheck pour l'identification et la prévention de deux situations retenues (prescription d'au moins 2 médicaments néphrotoxiques et prescription d'un médicament néphrotoxique pour une durée d'au moins 3 jours).

Résumé de l'article

La population pédiatrique est à risque d'événements médicamenteux iatrogènes de par son hétérogénéité, la physiologie particulière des enfants et un manque d'études cliniques sur la sécurité des médicaments chez l'enfant. A l'hôpital, la prescription est de plus en plus informatisée et des outils pour sa sécurisation sont utilisés. PharmaCheck est un outil développé aux HUG qui permet de générer des alertes informatiques pour la prévention des événements indésirables médicamenteux.

L'objectif de ce travail était d'évaluer les situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie et de développer une méthode de sélection permettant de déterminer quelles alertes créer en priorité dans PharmaCheck.

Une recherche de la littérature a été réalisée sur des situations associées à un risque d'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie. Cent-dix situations à risque pouvant faire l'objet d'une règle ont été trouvées. Les classes médicamenteuses les plus représentées étaient les antiinfectieux (25%) et les molécules agissant sur le SNC (19%). Cinquante-six situations ont été sélectionnées et présentées à des experts en pédiatrie. Ces règles ont été classées en 5 catégories : médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution (34%), prescriptions médicamenteuses avec une valeur de laboratoire anormale (27%), interactions médicamenteuses (19%), modes d'administration inadéquats (11%) et omission de prescription (9%). Deux groupes d'experts ont été formés (pédiatrie générale et spécialités / néonatalogie et soins intensifs).

Les différentes situations ont été analysées selon trois critères : la criticité de la situation à risque, la pertinence du ciblage de cette situation, la faisabilité informatique pour la mise en place d'une alerte dans PharmaCheck. L'analyse a permis de mettre en évidence 24 situations à implémenter de manière prioritaire sous la forme de règles cliniques dans PharmaCheck. Sept situations cliniques étaient communes à toutes les unités pédiatriques.

Une analyse pratique du fonctionnement des deux premières règles créées dans PharmaCheck pour la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse en pédiatrie a été effectuée sur cinq jours. Entre 5 et 8 patients étaient identifiés par jour. Sur 5 patients analysés, 3 étaient en insuffisance rénale aiguë et auraient nécessité une intervention du pharmacien clinicien pour une proposition d'ajustement thérapeutique.

Cette étude a permis de faire un état des lieux de la littérature sur les situations à risque d'iatrogénie en pédiatrie et de sélectionner les situations les plus critiques et les plus pertinentes pouvant être prévenues au moyen de règles informatiques à développer dans PharmaCheck. Une validation des règles sélectionnées, leur développement puis une étude prospective sur leur utilisation en pratique sera nécessaire pour déterminer leur impact sur l'iatrogénie médicamenteuse chez l'enfant aux HUG.

Etude 4 - Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux en pédiatrie

(Mémoire de travail de Master en pharmacie)

Auteurs:

Léa Gérard: Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève

Christian Skalafouris: Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève; Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève

Caroline Fonzo-Christe: Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève; Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève

Pascal Bonnabry : Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève; Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève

Introduction générale

Une vigilance particulière est à porter aux prescriptions médicamenteuses pédiatriques. Les caractéristiques des patients pédiatriques (immaturité des organes, difficulté d'expression des besoins, réserves physiologiques limitées, organismes en développement, variabilité interindividuelle) associées à des conditions de prescription particulière des médicaments (calcul et fraction de doses) les exposent à des conséquences cliniques lors de la survenue d'événements indésirables médicamenteux. Pour de nombreux médicaments, le manque de données sur la sécurité d'emploi chez l'enfant s'ajoute à ces facteurs de risque.

La prescription informatisée étant de plus en plus répandue à l'hôpital, des logiciels d'aide à la décision (clinical decision support system) sont développés pour contribuer à la sécurisation des prescriptions médicamenteuses. PharmaCheck est un outil informatique permettant de générer des alertes destinées à prévenir des événements indésirables médicamenteux à partir du dossier patient informatisé aux HUG. Ce système a tout d'abord été développé pour les patients adultes de médecine interne générale, mais son utilisation en pédiatrie permettrait de réduire l'incidence des situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse.

1.1 Pédiatrie

Définition

La pédiatrie est la spécialité médicale s'intéressant à la santé des enfants de la naissance à l'âge adulte. Cette discipline traite de l'influence de la maladie à différents niveaux : biologique, social, environnemental et développemental. (1)

Différents paramètres caractérisent la population pédiatrique qui se distingue de la population adulte sur plusieurs plans, notamment anatomique, physiologique, immunologique, psychologique, développemental et métabolique. (1)

Différentes tranches d'âges caractérisent la population pédiatrique : (2)

- Nouveau-nés prématurés
- Nouveau-nés à terme (dès 37 semaines d'âge gestationnel) : 0 à 27 jours
- Nourrissons et petits enfants : 28 jours à 23 mois
- Enfants : 2 à 11 ans
- Adolescents : 12 à 18 ans

La pédiatrie est donc une spécialité médicale qui étudie une population hétérogène de patients avec des caractéristiques différentes.

Pédiatrie aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)

La pédiatrie fait partie du Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent (DFEA) aux HUG. Depuis janvier 2019, les services du Département de l'Enfant et de l'Adolescent et du Département de Gynécologie et Obstétrique ont fusionné pour devenir le DFEA. (3)

Le DFEA accueille des nouveau-nés, des enfants et des adolescents dès la naissance et jusqu'à 16 ans. Des prestations de pointe y sont développées comme la transplantation d'organes ou la prise en charge de nouveau-nés prématurés. (3)

Le département compte 140 lits et accueille annuellement plus de 50'000 patients en ambulatoire et plus de 10'000 enfants et adolescents en milieu hospitalier. Il est composé de sept services dédiés à la pédiatrie : pédiatrie générale ; spécialités pédiatriques ; accueil et urgences pédiatriques ; chirurgie de l'enfant et de l'adolescent ; néonatalogie et soins intensifs ; service de développement et croissance ; psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. (3)

Prescriptions *off-label* et *unlicensed*

De manière générale, l'utilisation d'un traitement médicamenteux devrait se faire dans le cadre de l'autorisation délivrée par les autorités d'enregistrement (Swissmedic en Suisse) qui valident les indications, la population de patients et le mode d'administration. Très souvent, les essais cliniques manquent pour l'utilisation des traitements dans la population pédiatrique puisque la taille du marché pédiatrique est limitée et que cette population n'est pas homogène. (4) De plus, les questions éthiques sur la réalisation d'une étude clinique chez l'enfant peuvent poser problème. (5) Par exemple, les enfants jeunes ne sont pas autonomes et n'ont pas la capacité de comprendre les risques liés à une étude, ils dépendent donc des adultes pour prendre la décision à leur place. (6)

Ce manque d'études cliniques a pour conséquence une documentation limitée voire inexistante pour l'utilisation de nombreux médicaments en pédiatrie. (7) L'utilisation de traitements hors du cadre reconnu par les autorités d'enregistrement est dite « off-label ». La prescription off-label chez l'enfant implique, par exemple, que les données posologiques par tranches d'âge ne sont pas décrites dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (ou dossiers d'AMM) et les éventuels effets indésirables ne sont pas documentés pour l'enfant. (8) L'utilisation de produits thérapeutiques non autorisés sur le marché suisse est dite « unlicensed ». De tels traitements sont importés ou fabriqués et prescrits en l'absence de médicaments similaires sur le marché suisse, ce qui est fréquent pour la pédiatrie. (4)

Une étude a montré que plus de la moitié des enfants hospitalisés pouvaient recevoir une prescription de médicaments off-label ou unlicensed lors de leur séjour hospitalier. (9) Une étude menée dans le service de pédiatrie du CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) concernait 483 prescriptions effectuées chez 60 patients âgés de 3 jours à 14 ans. La moitié des prescriptions respectaient les conditions de l'AMM, tandis qu'un quart concernaient des médicaments non autorisés sur le marché Suisse (unlicensed) et un autre quart impliquait des médicaments hors AMM (off-label). Dans cette étude, tous les patients avaient reçu au moins un médicament off-label ou unlicensed. (10)

Il est donc important de suivre la survenue d'événements indésirables médicamenteux lors de l'utilisation de ces traitements en raison du manque de données sur leur incidence. (11)

Pharmacologie pédiatrique

La pharmacologie de l'enfant est différente de celle de l'adulte du fait de leurs caractéristiques morphologiques (faibles poids et taille) et métaboliques (immaturité de la fonction de certains organes). De ce fait, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont différentes et ce particulièrement chez les nouveau-nés.

Particularités pharmacocinétiques des petits enfants

Tout au long de la croissance, les modifications physiologiques et la maturation des fonctions métaboliques entraînent des différences pharmacocinétiques (PK) en comparaison à l'adulte (absorption, distribution,

métabolisation et excrétion). Ceci est particulièrement notable chez les nouveau-nés et petits enfants (tableau 1). (12, 13, 14)

Tableau 1 : Facteurs physiologiques affectant la PK chez les nouveau-nés et nourrissons (12, 13, 14)

Différences physiologiques comparées à chez l'adulte	Pharmacocinétique	Exemples
Absorption		
Mobilité gastro-intestinale réduite, pH gastrique augmenté	↑ Biodisponibilité orale pour les bases faibles	Pénicilline G
	↓ Biodisponibilité orale pour les acides faibles	Phénytoïne
	Temps prolongé pour atteindre la C_{max} après une administration orale	-
Couche cornée plus fine, perfusion cutanée augmentée, hydratation de l'épiderme augmentée	Augmentation de l'absorption percutanée, augmentation de l'exposition systémique	Dermocorticoïdes
Distribution		
Liaison aux protéines plasmatiques réduite	Augmentation de la fraction libre plasmatique	Sulfonamides
Augmentation de la proportion d'eau corporelle (ratio eau/graisse ↑)	↑ Volume de distribution des molécules hydrophiles	Aminoglycosides (ex. gentamicine)
	↓ Volume de distribution des molécules lipophiles	Diazépam
Métabolisme		
Réduction de l'activité métabolique des enzymes de phase I	↓ Clairance hépatique	Caféine
Réduction de l'activité métabolique des enzymes de phase II UGT	↓ Clairance hépatique	Morphine
Excrétion rénale		
Diminution du débit de filtration glomérulaire	↓ Clairance rénale	Aminoglycosides
Diminution de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire	↓ Clairance rénale	Digoxine

Particularités pharmacodynamiques de l'enfant

La pharmacodynamie pédiatrique est moins étudiée que la pharmacocinétique. Peu de données sont disponibles concernant le développement des récepteurs pharmacologiques ou l'impact de la maturation de l'organisme sur l'interaction médicaments-récepteurs et les réponses associées. (13)

Des modèles animaux permettent d'analyser la réponse aux traitements suivant le stade de développement. A titre d'exemple, des modèles de développement neurologique révèlent des différences temporelles dans la maturation des systèmes synaptiques noradrénergiques et sérotoninergiques pouvant expliquer le manque d'efficacité des traitements antidépresseurs chez l'enfant. (15)

Toxicité médicamenteuse chez l'enfant

Pour un médicament donné et comme pour l'adulte, les enfants peuvent rencontrer des effets indésirables médicamenteux. Ils peuvent également éprouver des effets secondaires supplémentaires en raison de la toxicité directe sur les organes en développement. (16)

A titre d'exemple, les tétracyclines causent des effets indésirables spécifiques dès la grossesse et chez les petits enfants. Ces antibiotiques peuvent être incorporés dans les tissus osseux (comme le squelette ou les dents) au niveau des sites de minéralisation active et entraîner une coloration permanente des dents. (17)

1.2 Iatrogénie médicamenteuse

Définition

Le terme iatrogénie vient du grec « iatros » (médecin) et « genesis » (origine) signifiant littéralement « provoqué par le médecin ». Dans le nouveau dictionnaire médical, le mot « iatrogène » est défini ainsi : « Se dit d'un trouble ou d'une maladie qui est provoqué par le médecin, le plus souvent à la suite des traitements prescrits ou de gestes invasifs. ». (18)

L'ANSM (ex AFSSAPS) définit en 2011, dans son glossaire des vigilances, le terme iatrogénie de façon plus large : « Ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé. ». (19) Cette définition permet d'élargir la notion d'iatrogénie à tout soignant ou professionnel de la santé ainsi qu'à l'utilisation d'un produit thérapeutique par le patient lui-même.

L'iatrogénie médicamenteuse est donc le résultat d'une thérapie médicamenteuse qui a induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables. Ceci peut être lié aux effets propres des médicaments concernés mais également au contexte et aux modalités de leur utilisation. (20)

Erreurs de médication

Une erreur de médication se manifeste pour tout incident iatrogène survenant avec un médicament. C'est un terme englobant les notions d'événements indésirable médicamenteux, d'effet indésirable médicamenteux et d'erreur médicamenteuse. (21)

Un événement indésirable médicamenteux (EIM) est défini comme étant un préjudice causé par l'utilisation d'un médicament. (22) Il existe différents types d'incidents en lien avec les médicaments et leurs relations sont importantes à comprendre (figure 1).

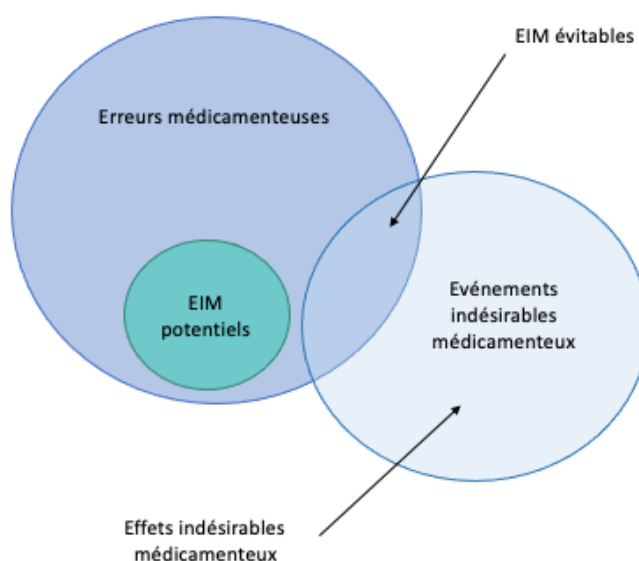


Figure 1. Relation entre les événements indésirables médicamenteux (EIM), les EIM potentiels et les erreurs médicamenteuses (22)

Un EIM peut être évitable ou non. Un EIM non évitable est appelé effet indésirable médicamenteux. C'est une lésion causée par un médicament lorsqu'il n'y a pas d'erreur dans le processus de prise médicamenteuse. Un EIM évitable est une lésion qui résulte d'une erreur pouvant apparaître à tout stade du processus médicamenteux. L'EIM potentiel est une erreur médicamenteuse pouvant potentiellement causer un préjudice au patient mais qui en réalité ne survient pas. (23)

On parle également dans la littérature de « never events », à savoir les événements pouvant survenir dans un contexte de soins mais qui ne devraient jamais arriver. Le National Health Service (NHS) définit les never events ainsi : « Incidents graves qui peuvent être entièrement évités parce que des conseils ou des recommandations de sécurité [...] sont disponibles au niveau national et auraient dû être mis en œuvre ». (24)

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'erreur médicamenteuse (EM) est un échec involontaire du processus de traitement médicamenteux qui entraîne ou risque de causer du tort au patient. (25)

Il existe deux types majeurs d'erreurs (26) :

- Erreurs d'omission : erreurs se produisant à la suite de mesures non prises. Par exemple, le fait d'oublier de donner un laxatif à un enfant sous opioïde est une erreur d'omission.
- Erreurs de commission : erreurs se produisant lors de la prise de mauvaises mesures. Par exemple, si une pénicilline est prescrite à un patient connu pour cette allergie, c'est une erreur de commission.

Lorsque les erreurs médicamenteuses causent un préjudice pour le patient, cela devient un EIM évitable. Ces erreurs peuvent se produire à n'importe quel moment du processus médicamenteux. (27) Ce dernier est un enchaînement d'étapes aboutissant à l'administration d'un traitement à un patient. Il se compose de cinq principales étapes qui sont la prescription, la retranscription (absente lors de prescription informatisée), la préparation, l'administration du médicament et le monitoring une fois l'administration faite. (26) Le risque d'erreur existe à n'importe quelle étape du processus et concerne tous les acteurs de la chaîne de soins (médecins, infirmiers, pharmaciens, techniciens, etc.).

D'après une étude de cohorte, 15 types d'erreurs (ex. mauvais dosage, mauvais choix, mauvais médicament, etc.) survenaient principalement lors de la prescription médicamenteuse (39%) et lors de l'administration du médicament par l'infirmière (38%). (28)

Erreurs médicamenteuses en pédiatrie

Les erreurs tout au long du processus médicamenteux

Les erreurs médicamenteuses sont un problème important pour les patients hospitalisés car elles peuvent causer des événements indésirables préjudiciables pour les patients. Les erreurs médicamenteuses chez les patients pédiatriques sont d'autant plus importantes que les études cliniques manquent chez l'enfant et que les changements physiques (poids, taille) et pharmacocinétiques nécessitent une adaptation posologique continue.

La survenue d'EIM est principalement observée lors des étapes de prescription et d'administration chez les nouveau-nés et en pédiatrie (figure 2). (29)



Nouveau-nés 	Pédiatrie 
<ul style="list-style-type: none"> • Prescription : 14-74% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de dosage, incluant des surdoses (10x) • Transcription : 12-18.4% <ul style="list-style-type: none"> • Médication incorrecte, unités incorrectes • Dispensation : 11.9-25% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur d'étiquetage, erreur de dilution durant la préparation du médicament • Administration : 31-63% <ul style="list-style-type: none"> • Moment d'administration incorrect, patient mal-identifié • Monitoring : 1.4% <ul style="list-style-type: none"> • Interprétation incorrecte des résultats de laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription : 10-74% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de dosage • Transcription : 5.8% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de ponctuation, omission d'un médicament prescrit • Dispensation : 2.7-7% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur d'étiquetage • Administration : 12.8-73% <ul style="list-style-type: none"> • Doses incorrectes, incluant des surdoses (10x)

Figure 2. Erreurs médicamenteuses les plus communément identifiées (29)

Le taux d'erreur médicamenteuse varie fortement entre 6 à 56% selon les études (tableau 2). La prescription médicamenteuse semble être l'étape la plus largement liée aux EM en pédiatrie bien que pour les populations des soins intensifs et de néonatalogie, l'étape d'administration semble associée à un taux d'erreurs particulièrement élevé. L'erreur de dosage est un des types d'erreur le plus couramment rencontré. Les antiinfectieux et les électrolytes font partie des classes médicamenteuses à risque d'événements iatrogènes.

Tableau 2 : Comparaison entre les études pédiatriques sur les erreurs médicamenteuses

Source	Type d'étude	Objectif	Type de population	Nb de patients / prescriptions	Résultats
Al Jeraisy et al. (2011) (30)	Étude de cohorte rétrospective	Évaluer l'incidence et les types d'erreurs de prescription de médicaments et les facteurs de risque associés	Pédiatrie générale et soins intensifs pédiatriques	2'380 prescriptions analysées	Taux d'EM : 56% Erreurs de dosage (22%) & Erreur de voie (12%) Médicaments les plus concernés : électrolytes (18%), antibiotiques (14%) et bronchodilatateurs (13%)
Dedefo et al. (2016) (31)	Étude prospective observationnelle	Évaluer l'incidence et les déterminants des erreurs de médication et des EIM chez les enfants hospitalisés	Tous les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie	233 patients et 1'115 prescriptions analysées	Taux : d'EM (46%), d'EIM potentiel (6.7%), d'EIM (1.5%) dont 47% évitables Erreurs de dosage (23% des EM) et erreur de médicament (21.2% des EM) étaient les plus courantes Prescription : 46% des EM Patients exposés à une EM : 75%
Kaushal et al. (2001) (32)	Étude prospective de cohorte	Évaluer l'incidence des EM, EIM et EIM potentiels ; comparer les taux pédiatriques aux taux adultes ; analyser les principaux types d'erreurs ; évaluer l'impact des stratégies de prévention	Patients pédiatriques de 2 hôpitaux (pédiatrie générale, USI / néonatalogie)	1'120 patients et 10'778 prescriptions analysées	Taux : d'EM (5.7%), d'EIM potentiel (1.1%), d'EIM (0.24%) dont 19% étaient évitables Incidence d'EIM potentiels plus élevée chez les nouveau-nés aux soins intensifs de néonatalogie Prescription (74%) & Administration (13%) Erreur de dosage : 28% des EM & Erreur de voie : 18% des EM Médicaments les plus concernés : anti-infectieux (20%), électrolytes (26%), analgésiques et sédatifs (16%)
Stavroudis et al. (2010) (33)	Étude rétrospective transversale sur les rapports d'EM	Identifier les profils de risque d'EM préjudiciables pour les USI de néonatalogie	Soins intensifs de néonatalogie	6749 rapports d'EM des USI de néonatalogie de 6749 patients	Administration (48%) ; Transcription (18%) ; Prescription (14%) ; Dispensation (12%) ; Monitoring (1.4%) des rapports d'erreur Dose ou une quantité incorrecte de médicament dans 27% des EM ; Non administration de la dose prescrite (omission) dans 19% des EM

Les médicaments à haut risque

Les médicaments de niveau d'alerte élevé (ou à haut risque, ou high alert) sont définis par l'ISMP canadienne : « Les médicaments de niveau d'alerte élevé sont ceux qui présentent un risque accru de causer des préjudices importants au patient s'ils sont utilisés par erreur ». (34)

Dans un sondage conduit auprès de cliniciens exerçant aux soins intensifs pédiatriques, le potassium intraveineux, l'héparine et l'insuline étaient les 3 médicaments considérés à plus haut risque. La fréquence de mésusage des médicaments à haut risque était estimée à au moins une fois par an. (35) Dans une autre étude Delphi réalisée auprès d'experts pour la population pédiatrique générale, les trois médicaments considérés avec le plus haut risque étaient la gentamicine, la digoxine et la noradrénaline. (36)

Outils permettant de réduire les erreurs médicamenteuses en pédiatrie

Pharmacie clinique

Une revue de la littérature en 2020 analysant 19 articles a évalué l'impact des pharmaciens sur les erreurs médicamenteuses en pédiatrie. Les interventions des pharmaciens comprenaient la dispensation de formation, la revue des prescriptions, le suivi des visites médicales et la mise en place de pharmaciens cliniciens dans les unités de soins. L'intervention la plus fréquente du pharmacien était celle sur les posologies inappropriées. L'intervention du pharmacien clinicien était associée à une réduction significative du taux global des erreurs médicamenteuses (OR 0.27 ; IC 95% 0.15 à 0.49) en pédiatrie. (37)

Une deuxième revue de la littérature sur l'impact des pharmaciens cliniciens en pédiatrie a également démontré l'impact positif des pharmaciens sur les erreurs médicamenteuses et notamment lors de surdosage, de sous-dosage, de doses manquées, de lacunes dans l'historique médicamenteux et lors d'allergies médicamenteuses. Les interventions réalisées par les pharmaciens cliniciens étaient bien accueillies par les médecins et leur activité clinique permettait d'améliorer la compréhension du traitement et l'adhésion thérapeutique par les patients pédiatriques. (38)

Outil POPI

Un outil de détection des prescriptions inappropriées (PI) en pédiatrie a été développé en France sous l'acronyme POPI (pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées). Il est composé d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) et d'une liste d'omissions de prescription (OP). Ce classement est basé sur le modèle STOPP/START développé pour la gériatrie. (39) Les critères START sont les omissions de prescriptions – prescription à mettre place – et les critères STOPP sont les MPI – prescriptions à arrêter. L'outil est composé de 101 critères (76 MPI et 25 OP) validés par des experts français. Il a pour but d'aider les cliniciens et pharmaciens en milieu hospitalier ou ambulatoire à réduire le risque d'EIM. (40)

Une étude rétrospective conduite aux urgences pédiatriques et en pharmacie communautaire a évalué, à l'aide de l'outil POPI, que l'incidence des MPI variait entre 2.9% et 12.3% et celle des OP entre 2.3% et 6.1%. Les maladies pulmonaires (64.4%) et les troubles digestifs (32.2%) s'accompagnaient des taux les plus élevés de médication potentiellement inappropriée. (41) L'outil POPI a récemment été validé internationalement et peut être utilisé pour des situations à risque d'EIM en milieu hospitalier. (41, 42)

Un outil de revue de traitement médicamenteux en néonatalogie appelé Neocheck, développé aux HUG et validé par des experts suisses, est en cours d'évaluation aux HUG. (43)

Outils informatiques : CPOE et CDSS

La prescription informatisée (CPOE en anglais pour Computerized Physician Order Entry) permet de diminuer les erreurs de prescription et également de s'affranchir de l'étape de retranscription qui peut être source d'erreur. Dans l'étude de Bates et al., l'utilisation d'un CPOE pour la prescription a permis de réduire de plus de la moitié (55%) le taux d'erreurs médicamenteuses graves non interceptées. La diminution a été plus importante pour les EIM potentiels (diminution de 84%) que pour les EIM évitables (diminution de 17%). (44)

La prescription informatisée peut aussi générer de nouvelles erreurs. Un taux de 10 erreurs pour 1000 patients-jours en lien avec un taux d'erreurs graves de 3.6 erreurs pour 1000 patients-jours a été observé en pédiatrie. Quatre

types d'erreurs liées au CPOE ont été identifiés : double prescription de médicaments, erreurs dans la sélection du menu déroulant, erreur de saisie sur le clavier et erreur de réglage de l'ordre médical. (45) Le succès ou non d'un CPOE dépend fortement de l'ergonomie du système et des aides à la décision présentes.

Les systèmes d'aide à la décision clinique (CDSS en anglais pour Clinical Decision Support System) sont des aides à la décision informatisées qui alertent les cliniciens de situations à risque. Ils se situent à l'interface entre les données des dossiers patients informatisés et une base de connaissance. La plupart des CDSS utilisent les CPOE comme support. (46)

La figure 3 ci-dessous illustre le flux opérationnel pour les règles d'un CDSS. La base de connaissance permet l'édition du CDSS qui exécutera des alertes ("Alert") selon des règles ("Rule") définies en s'appuyant sur des données-patient ("Patient Data") et des événements cliniques ("Clinical Event"). Les alertes générées par ces règles s'accompagnent de suggestions spécifiques aux cliniciens. Il est également important d'avoir des environnements permettant de créer ("Rule authoring") et de tester ("Rule testing") les règles. (47)

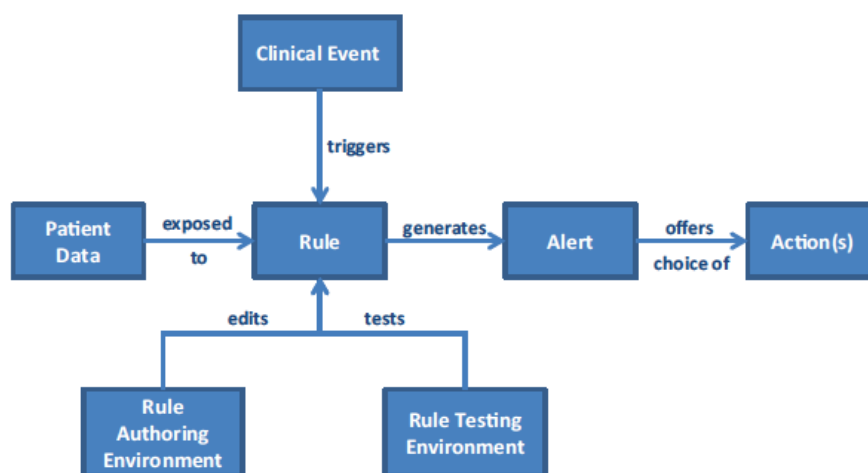


Figure 3. Flux opérationnel pour les règles d'un CDSS (46)

Les différents types de CDSS ont été catégorisés par Wright et al. (48) : (a) soutien à la posologie médicamenteuse, (b) facilitateurs de l'ordre médical, (c) alertes/rappels sur le lieu de soins, (d) affichage des informations pertinentes, (e) systèmes experts, (f) soutien au flux de travail.

L'association d'outils informatiques de type CPOE et CDSS et le développement d'outils spécifiques à la détection de prescriptions inappropriées en pédiatrie combinés au rôle grandissant du pharmacien clinicien apparaît bénéfique pour la réduction des événements médicamenteux iatrogènes en milieu hospitalier.

1.3 Outils informatiques aux HUG

Généralités

Saisie informatisée des prescriptions médicales

Le DPI (Dossier Patient Intégré) est le système d'information clinique utilisé aux HUG. Il contient par exemple des données administratives et démographiques, des rapports d'hospitalisation structurés, des valeurs de laboratoire, des ordonnances médicales et toute autre information relative à l'hospitalisation des patients.

Deux systèmes de prescriptions informatisées sont utilisés pour les patients pédiatriques aux HUG, PresCo et Clinisoft. PresCo (pour Prescription Connectée) fait partie du DPI. Cet outil concerne les patients adultes et ceux du DFEA à l'exception des patients des soins intensifs et de néonatalogie. PresCo a été développé aux HUG avec l'objectif d'améliorer la sécurité de la prescription, notamment en ce qui concerne le dosage, la fréquence et les voies d'administration des médicaments. (49) Clinisoft (General Electric) est le progiciel de prescription tiers utilisé dans le service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques, qui est partiellement interfacé avec DPI.

L'entrée informatisée des ordres médicaux dans PresCo comprend un CDSS qui suggère des dosages, voies et fréquence d'administration. Il permet également plusieurs vérifications comme la présence d'une allergie médicamenteuse, la présence de doublons de médicaments ou lors d'une interaction médicamenteuse. Des alertes sont également enclenchées lorsque la dose unique ou la dose quotidienne d'un médicament est supérieure à la dose maximale référencée. A l'exception des alertes concernant les interactions médicamenteuses (alertes passives), les alertes générées par le CDSS sont affichées pendant la prescription et doivent être confirmées par le médecin pour que la prescription médicale soit validée.

Projet SwissCheese et MAGIC

Ce projet a pour but de développer des alertes informatiques spécifiques dans PresCo à destination des médecins prescripteurs pour sécuriser la prescription médicamenteuse et diminuer les erreurs évitables en particulier lorsque plusieurs médicaments sont prescrits de façon concomitante. Le projet MAGIC a pour but de développer des alertes adaptées au contexte individuel du patient sur le risque potentiel d'effets indésirables (ex. néphrotoxicité, syndrome sérotoninergique, constipation, etc.). A l'heure actuelle, ce projet est en cours avec l'analyse de la pertinence des alertes créées (MAGIC2) et n'est disponible que pour les patients adultes. (50)

PharmaCheck

Généralités

PharmaCheck est un CDSS développé par la pharmacie des HUG en collaboration avec la Direction des Systèmes d'Information. Il permet la détection de différentes situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse par le pharmacien clinicien. Ce système permet d'assurer une vigilance de la médication de manière transversale et en synergie avec les CDSS intégrés à PresCo et avec les activités de pharmacie clinique réalisées dans certains services. Le fonctionnement de PharmaCheck repose sur l'analyse des données-patients hébergées dans le lac de données utilisées aux HUG (DPI-DATA). DPI-DATA héberge des données structurées (données démographiques, prescriptions, valeurs de laboratoires, signes vitaux) et non structurées (p.ex. notes de suite médicales, rapports de consultation, etc.).

Construction des règles

Les règles constituant PharmaCheck sont programmées par la pharmacie via un éditeur de requêtes. Les collections d'informations hébergées dans DPI-DATA constituent une base de données MongoDB analysables par agrégation (pipeline d'agrégation) (figure 4). L'agrégation permet d'effectuer une série d'opérations sur les données. La sortie de données (ou output) de chaque opération (étape) sera l'entrée de données (ou input) de l'opération suivante.

Par exemple si l'on souhaite identifier les patients dont la prescription d'apixaban est contre-indiquée aux HUG du fait d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30mL/min, la construction de la règle se ferait de la manière suivante.

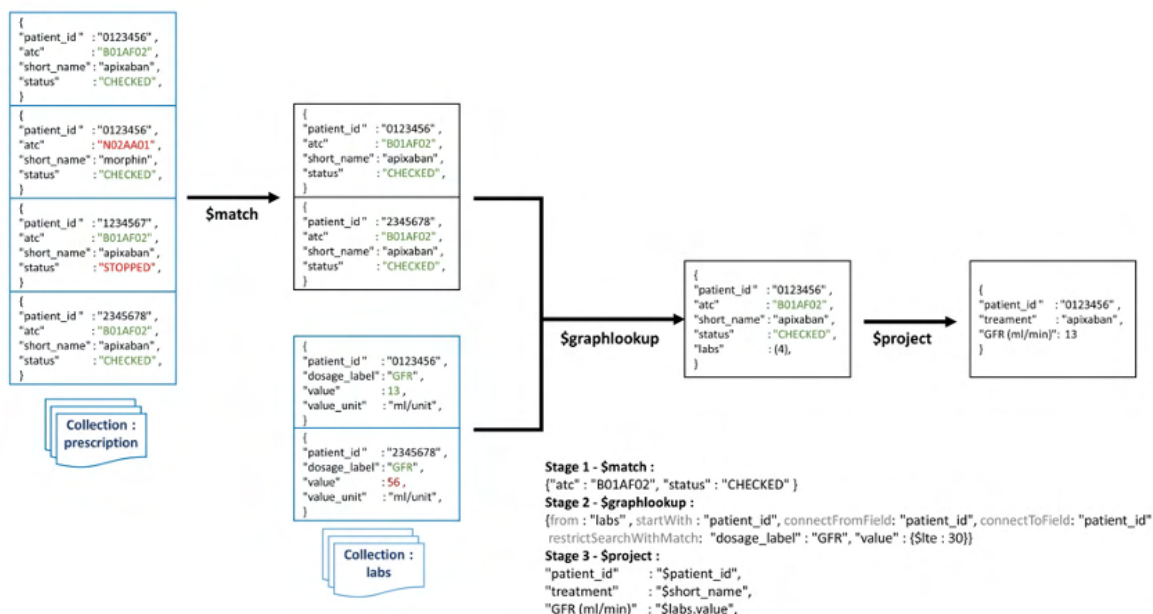


Figure 4. Exemple d'un pipeline d'agrégation en 3 étapes dans PharmaCheck

La première étape (\$match) consiste à filtrer les documents de la collection prescription selon le traitement prescrit et selon leur statut. Seuls les deux patients avec une prescription d'apixaban (atc = B01AF02) active (status = CHECKED) sont isolés pour l'étape suivante. La deuxième étape (\$graphlookup) permet de croiser les données obtenues à l'étape précédente avec les informations de la collection laboratoire ("labs") pour sélectionner les patients dont le débit de filtration glomérulaire (ou GFR) est égal ou inférieur à 30mL/min. La troisième étape (\$project) permet de construire une table avec les résultats agrégés (patients identifiés).

L'outil dans la pratique

PharmaCheck a tout d'abord été développé au sein des HUG pour permettre d'identifier 20 situations à risque d'EIM chez les patients adultes admis au Service de Médecine Interne Générale. Ces règles sont réparties en 4 catégories : prescriptions médicamenteuses avec une valeur de laboratoire anormale ; médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution ; interaction médicamenteuse ; mode d'administration inadéquat (Annexe 1). (51) Dans un projet annexe et pendant la première vague pandémique liée au Covid-19, PharmaCheck a été adapté pour identifier de potentielles situations à risque d'EIM lors de la prescription de deux molécules alors largement utilisées (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine) pour traiter les patients atteints par le Covid-19. (52)

Chaque alerte déclenchée par PharmaCheck est analysée par le pharmacien clinicien à l'aide d'un algorithme décisionnel et en consultant le dossier du patient. Le pharmacien clinicien décide ainsi d'appeler le médecin en charge du patient en cas de besoin et selon la pertinence clinique de l'alerte, pour proposer une modification de la thérapie. PharmaCheck est enclenché une fois par jour et permet d'analyser actuellement le dossier de 200 patients hospitalisés pour prévenir des situations à risque liées à la prescription de médicaments. L'outil ne couvre pas les

erreurs survenant plus en aval du processus médicamenteux non documentées dans DPI (p.ex. erreurs de préparation, certaines erreurs d'administration).

La plupart des EIM rencontrés en pédiatrie étant associés à des problèmes de prescription médicamenteuse non appropriée (p.ex. surdosage) et PharmaCheck permettant de capter des problèmes en lien avec les prescriptions médicamenteuses, il apparaît intéressant d'adapter cet outil informatique pour une utilisation en pédiatrie afin de prévenir les risques d'iatrogénie médicamenteuse dans cette population.

1.4 Objectif

L'objectif de ce travail est d'identifier des situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription de médicaments en pédiatrie dans un contexte hospitalier. Pour ce faire, une recherche de la littérature sera d'abord effectuée pour identifier des situations cliniques pouvant être développées pour l'enfant. Des entretiens avec les médecins prescripteurs et soignants spécialisés en pédiatrie permettront de récolter de manière spontanée des problèmes médicamenteux issus de leur pratique et de sélectionner les situations cliniques pouvant être introduites dans PharmaCheck pour sécuriser la prescription des médicaments. Une priorisation des situations les plus pertinentes sera réalisée sur la base de divers critères (criticité, pertinence, faisabilité technique). Finalement, une analyse pilote de l'utilisation de deux règles cliniques implémentées dans PharmaCheck et permettant d'identifier deux situations à risques validées par les prescripteurs sera effectuée.

Partie I – Identification des situations à risque d’iatrogénie dans la littérature pédiatrique et classification des situations cliniques identifiées

1.1 Introduction

PharmaCheck est un outil permettant d’intercepter par une règle informatique les situations à risque d’EIM sur la base des prescriptions de médicaments et de données structurées disponibles dans le dossier du patient. Cette première partie du travail vise à identifier les situations à risque dans la littérature pédiatrique pouvant faire l’objet d’une création de règles dans PharmaCheck pour l’enfant, quelle que soit la discipline médicale.

1.2 Méthode

Recherche de la littérature

Afin d’avoir une vision aussi large que possible de l’iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie, la recherche de littérature a visé les articles publiés sur les EM et les EIM, mais aussi les outils de revue de traitement disponibles, les never events rapportés et les médicaments à haut risque pour l’enfant.

La recherche sur les EM et les EIM et sur les outils de revue de traitement a été réalisée dans la base de données MEDLINE via Pubmed ainsi que sur la plateforme « Impact Pharmacie » regroupant différents articles sur les activités de pharmacie clinique. (53) Les mots-clés suivants ont été utilisés sur Pubmed :

EM et EIM : ((drug-related side effects and adverse reactions) OR (medication error) OR (adverse drug events) OR (potentially inappropriate medications)) AND ((pediatrics) OR (child))

Outils de revue de traitement : ((medication error) OR (medication related problem) OR (drug related problem) OR (prescribing errors) OR (inappropriate prescribing)) AND ((screening tool) OR (tool) OR (clinical decision support) OR (CDSS)) AND ((pediatrics) OR (child))

La recherche sur les never events a été réalisée sur les sites de l’OMédit (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques français) et du NHS (agence de santé anglaise). (24, 54) Celle sur les médicaments à haut risque a été effectuée sur le site internet de l’ISMP (Institute of Safe Medication Practices). (55)

Les outils POPI et un outil institutionnel pour la Néonatalogie (Neocheck) ont également été screenés pour la recherche de situations à risque. (40, 42, 43)

Identification des situations cliniques à risque d’EIM en pédiatrie

Les articles et documents identifiés ont été évalués par une étudiante en pharmacie et les situations cliniques à risque d’EIM ont été relevées. Différents critères d’éligibilité ont permis de retenir les situations cliniques pouvant être ciblées via PharmaCheck :

- Situation en lien avec une erreur de prescription / administration
- Situation en lien avec un ou plusieurs médicaments
- Situation adaptée aux patients hospitalisés

Les situations cliniques retenues ont été classées suivant différents critères pour déterminer pour quels types de patients et dans quelles unités il serait pertinent de prévoir une surveillance via PharmaCheck (code ATC ;

population concernée ; âge des patient ; catégorie de risque (35, 36) : « A : médicament à très haut risque pour les soins intensifs », « B : médicaments à haut risque pour la pédiatrie selon », « médicament ne faisant pas partie des médicaments à haut risque » (Annexe 2)).

Analyse et classification des situations cliniques à risque d'EIM par discipline et spécialités médicales

A l'issue de la recherche de la littérature, les situations cliniques identifiées ont été sélectionnées par une étudiante en pharmacie à l'aide d'un algorithme décisionnel (figure 5) pour chaque discipline médicale (néonatalogie, soins intensifs, chirurgie, cardiologie, oncologie, pédiatrie générale, pneumologie, hépato-gastroentérologie, soins infirmiers) et catégorisées en 5 types de situations (interactions médicamenteuses, médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution, mode d'administration inadéquat, omission de prescription, prescription avec une valeur de laboratoire anormale).

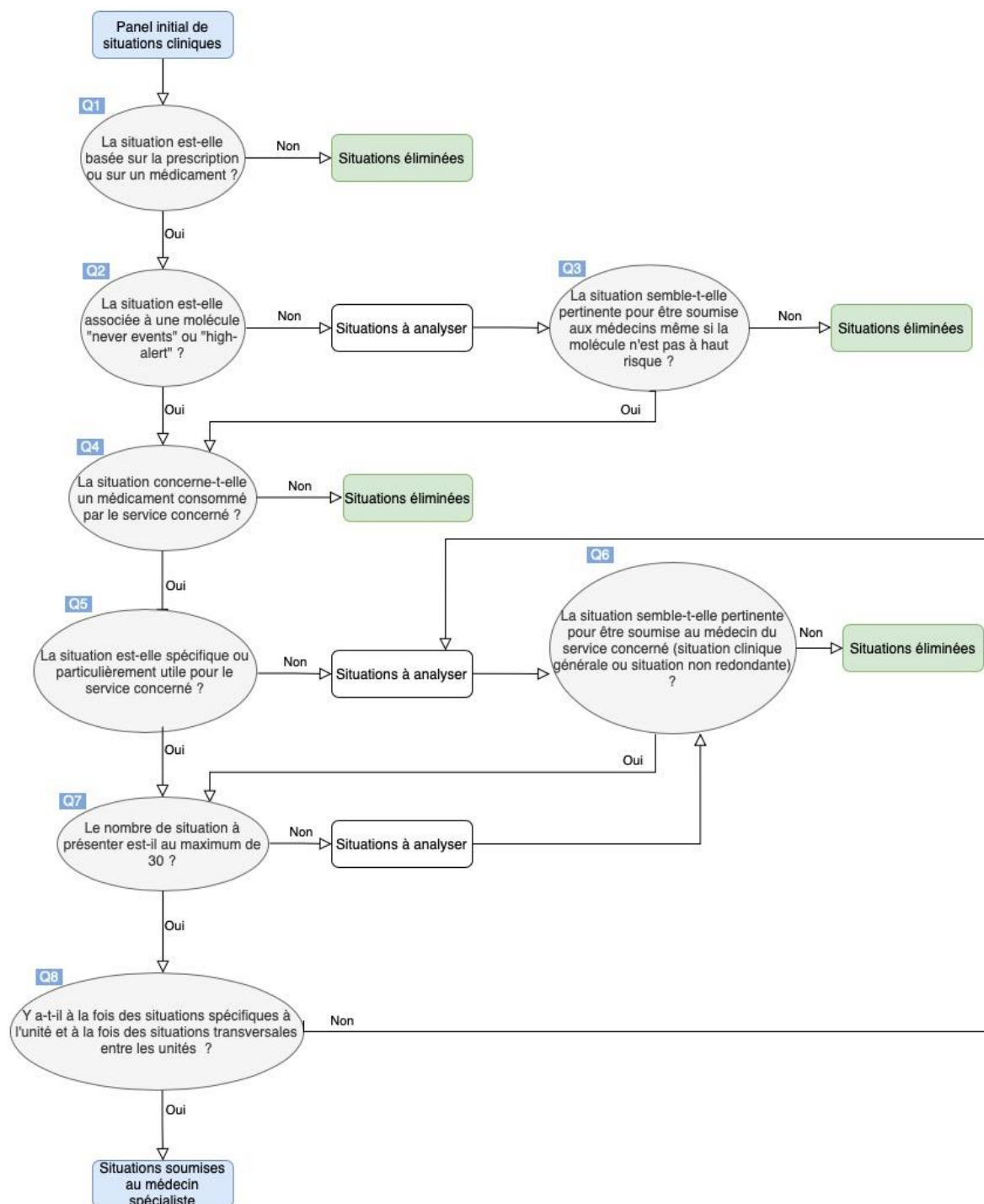


Figure 5. Algorithme de sélection des situations cliniques :

La 1ère étape de l'algorithme (Q1) éliminait les situations cliniques qui ne concernaient pas un traitement médicamenteux ou qui ne ciblaient pas une prescription médicamenteuse. La 2ème étape (Q2) sélectionnait les situations impliquant un médicament à haut-risque, le cas échéant, les situations jugées pertinentes (Q3). La 3ème étape permettait d'écarter les situations cliniques qui concernaient un médicament non consommé dans l'unité de soins cible entre 2019 et 2020 selon les statistiques de consommations extraites de l'outil Qlickview HUG (Q4). La 4ème étape (Q5) permettait de séparer d'une part les situations transversales (d'intérêt pour toutes les spécialités d'une discipline) des situations spécifiques (d'intérêt que pour une partie des spécialités médicales). Les règles non transversales les plus pertinentes ont été retenues (Q6) et un maximum de 30 règles par discipline médicale a été sélectionné (Q7), au-delà de ce nombre une nouvelle analyse était effectuée (Q6) pour écarter les situations redondantes. La 5ème étape (Q8) permettait de valider l'assortiment de situations (présence de situations cliniques générales transversales et spécifiques). Cet algorithme a permis de réunir différents items en une seule situation clinique. Il a permis également d'adapter certaines situations cliniques au contexte des HUG.

La sélection effectuée pour chaque discipline médicale a été validée lors d'une concertation entre un pharmacien clinicien et une médecin pharmacologue clinique pédiatre.

1.3 Résultats

Identification des situations cliniques

Une liste de 110 situations cliniques et leurs risques associés a été établie à partir de la recherche de la littérature (Annexe 3). La répartition des situations cliniques suivant la classe ATC du/des médicament(s) impliqué(s) montre que les antiinfectieux et les médicaments du système nerveux central sont les plus représentés (25% resp. 19%) (figure 6).

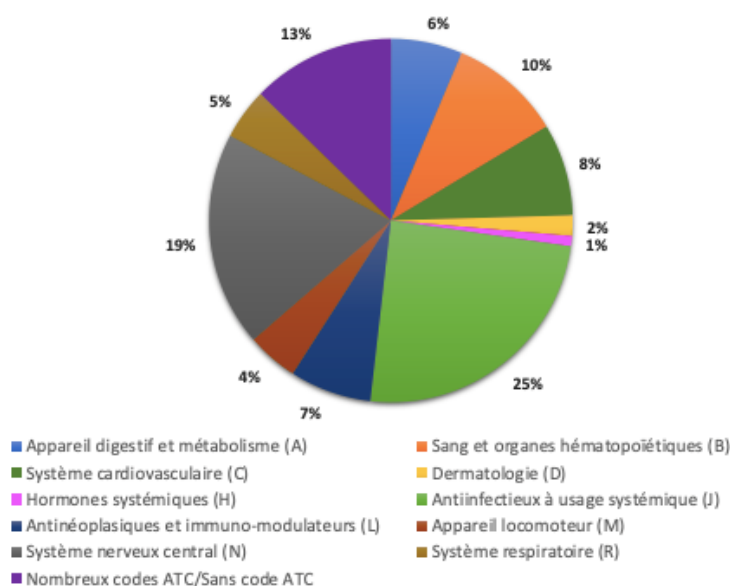


Figure 6. Répartition des situations cliniques suivant la classe ATC des médicaments impliqués

Au total, 93.6% (n=92) situations cliniques concernaient tout patient âgé de moins de 18 ans et 16.4% (n=18) des classes d'âges plus restreintes. Concernant le niveau de risque associé aux traitements/classes thérapeutiques incriminées, 70% (n=77) des situations concernaient des médicaments à haut risque (catégorie A : n=56, catégorie B : n= 21) et 30% (n=33) des médicaments non considérés à haut risque. Les situations cliniques retenues provenaient dans 36% (n=40) des cas d'une étude. (56) Huit situations étaient tirées de l'outil POPI, six de l'outil NeoCheck et deux situations des never events. (42, 53, 55)

Sélection des situations cliniques pour chaque discipline

Sur les 110 situations identifiées à partir de la littérature, 49% (n=54) ont été exclues sur la base de l'algorithme décisionnel dont 2 (4%) situations (No 36 et 39) à l'issue de la validation par la pharmacologue et le pharmacien clinicien. Environ 20 à 25% des situations ont été éliminées pour chaque discipline médicale à l'étape 3 et 35 à 63% après l'étape 6. Pour la néonatalogie et l'oncologie, respectivement 28% et 20% des situations ont été éliminées à l'étape 4 (consommation du médicament dans l'unité).

Parmi les 56 situations cliniques retenues (Annexe 4), les deux types les plus fréquents étaient les médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution (34%) et la prescription avec une valeur de laboratoire anormale (27%) (figure 7).

La répartition par discipline médicale montre que la situation « prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale » était particulièrement présente pour la cardiologie.

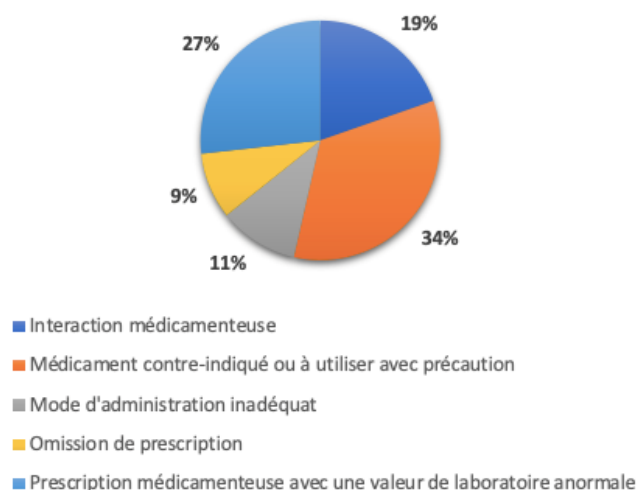


Figure 7. Classification des types de situations cliniques en 5 catégories

Les omissions de prescription ont été retenues en particulier pour la néonatalogie alors que le mode d'administration inadéquat a été jugé pertinent en particulier pour les soins infirmiers (tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des situations cliniques retenues par discipline selon les 5 types de situations

Discipline médicale (nombre de situations cliniques)	Interaction médica- menteuse	Médicament contre- indiqué ou à utiliser avec précaution	Mode d'administra- tion inadéquat	Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale	Omission de prescription
<i>Néonatalogie</i> (20)	2 (10%)	7 (35%)	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%)
<i>Soins intensifs</i> (25)	4 (16%)	10 (40%)	3 (12%)	6 (24%)	2 (8%)
<i>Chirurgie</i> (28)	4 (14%)	12 (43%)	3 (11%)	9 (32%)	0 (0%)
<i>Oncologie</i> (27)	5 (19%)	10 (37%)	2 (7%)	9 (33%)	1 (4%)
<i>Cardiologie</i> (28)	6 (21%)	9 (32%)	1 (3.5%)	11 (40%)	1 (3.5%)
<i>Hépto-gastro-entérologie</i> (23)	3 (13%)	10 (43.5%)	2 (9%)	7 (30.5%)	1 (4%)
<i>Pédiatrie générale</i> (28)	5 (18%)	11 (39%)	3 (11%)	7 (25%)	2 (7%)
<i>Pneumologie</i> (25)	4 (16%)	12 (48%)	3 (12%)	5 (20%)	1 (4%)
<i>Soins infirmiers</i> (25)	3 (12%)	8 (32%)	6 (24%)	7 (28%)	1 (4%)

Sur 56 situations cliniques, 12.5% (n=7) étaient transversales et concernaient toutes les disciplines, 23% (n=13) étaient communes à toutes les spécialités de la discipline « pédiatrie générale et spécialités » utilisant PresCo pour la prescription et 21% (n=12) au Service de la néonatalogie et des soins intensifs utilisant Clinisoft pour la prescription (figure 8).

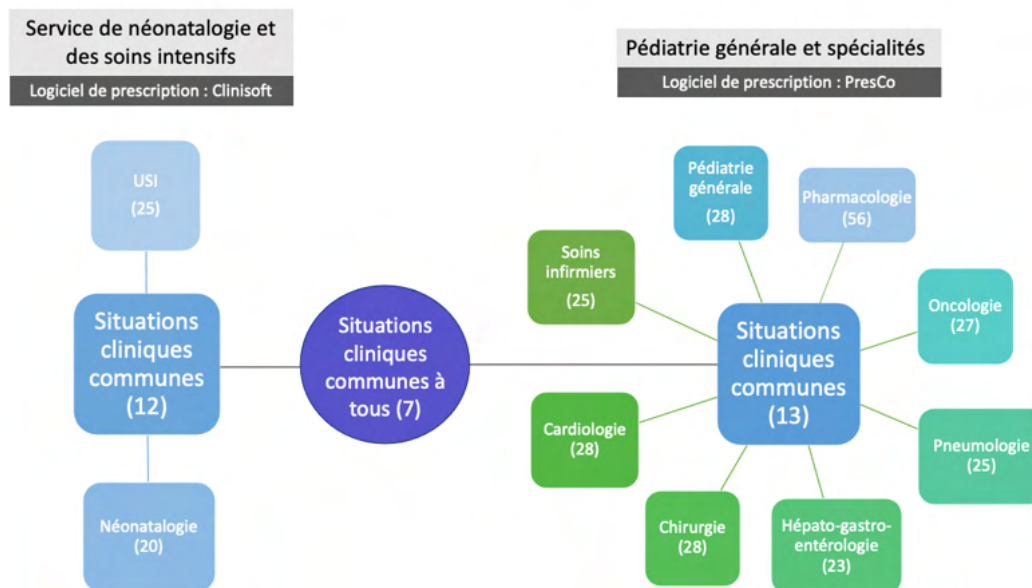


Figure 8. Répartition des situations cliniques selon la discipline médicale

1.4 Discussion

Un total de 110 situations cliniques potentiellement éligibles à un système d'aide à la décision de type PharmaCheck ont été identifiées dans la littérature et dans diverses sources documentaires. A l'aide d'un algorithme, 56 (51%) situations ont été sélectionnées suivant des critères spécifiques en vue d'une évaluation de leur pertinence et de leur criticité par des experts en pédiatrie générale et en néonatalogie/soins intensifs.

Identification des situations cliniques à partir de la littérature

Les situations cliniques identifiées dans la littérature impliquaient la plupart des classes thérapeutiques décrites dans la classification ATC de l'OMS. Parmi les classes non représentées figure la classe « Système urogénital et hormones sexuelles » (ATC G), ces traitements sont en effet peu fréquemment utilisés en pédiatrie. Aucune situation clinique impliquant la classe des « antiparasitaires, insecticides et insectifuges » (ATC P) n'a été retenue bien que de telles situations ont été décrites dans l'outil POPI. Ces traitements restent peu utilisés dans un milieu hospitalier en Suisse et ne sont par ailleurs pas associés à un haut risque d'EIM.

La classe des anti-infectieux regroupe le plus grand nombre de situations cliniques à risque d'EIM. Ces traitements sont largement prescrits en pédiatrie ce qui peut expliquer la représentativité importante de ces situations cliniques dans la littérature. De plus, de nombreux antibiotiques sont décrits comme étant à haut risque d'EIM (gentamicine, ceftriaxone, vancomycine) ce qui explique que différentes études ciblent cette classe médicamenteuse. La deuxième classe thérapeutique la plus représentée est celle des médicaments du système nerveux central (particulièrement les opioïdes et les benzodiazépines) et il est à noter que ces molécules aux propriétés sédatives

et analgésiques sont largement utilisées dans les services de soins intensifs. Ces molécules sont très souvent décrites dans la littérature comme étant associées à un haut risque d'iatrogénie. (35, 36, 57)

Le but de cette étape était de sélectionner des situations à risques d'iatrogénie médicamenteuse transposables dans un système d'alertes informatiques utilisables dans toutes les unités du DFEA où sont hospitalisés des enfants. Ainsi, la majorité des situations identifiées concernent une large population pédiatrique pour une large gamme d'âge allant de la néonatalogie jusqu'à 18 ans.

La classification par molécule à haut risque (A et B) a permis d'obtenir une stratification des situations à risques. Pour les antiépileptiques, la phénytoïne (classe A) étant une molécule plus à risque que l'acide valproïque (classe B), une règle clinique impliquant la phénytoïne pourrait par exemple être priorisée.

Sélection des situations cliniques pour chaque discipline

La création d'un assortiment de situations cliniques associées à un risque d'iatrogénie médicamenteuse reposait sur différents facteurs évalués dans un processus de sélection : haut risque d'iatrogénie médicamenteux ; tranche d'âge concernée ; service cible ; type de problématique (administration ou prescription).

Le choix des situations se voulait à la fois spécifique pour chaque discipline (volonté de s'adapter aux situations cliniques de l'unité) et sensible pour sélectionner des règles communes utiles à toutes les unités pédiatriques du DFEA. Par exemple, lors de l'évaluation des deux situations cliniques concernant le risque d'allergie aux pénicillines (No 33 et 34), une seule règle a été retenue à la fin du processus.

Ces deux situations cliniques exprimaient la même idée d'une alerte qui s'enclencherait lorsqu'une pénicilline est prescrite chez un patient ayant une allergie à la pénicilline connue. Ce ne sont pas des situations impliquant un médicament considéré comme à haut risque d'iatrogénie mais un traitement largement consommé chez l'enfant dans toutes les unités du DFEA. La règle 33 étant plus explicite que la 34, elle a été conservée à l'étape 6 du processus, pouvant être utile et pertinente dans n'importe quel service.

Quatre situations cliniques ont été éliminées indépendamment de la spécialité concernée lors de la première étape du processus de sélection. Ces situations étaient en lien avec l'administration (No 24, 97, 106) ou ne ciblaient pas de médicaments particuliers (No 98). La faible proportion de situations éliminées à cette étape (7%) suggère que la sélection lors de la recherche de la littérature s'est faite en suivant les critères d'inclusion déterminés.

L'évaluation de la pertinence de la situation sur la base du risque (Étape 3) a permis d'éliminer, pour chaque discipline, environ un quart des situations qui n'étaient pas à haut risque (ex. situation clinique No 87 sur la prescription d'antidépresseurs tricycliques chez l'enfant).

La consommation des médicaments (Étape 4) a permis d'éliminer une proportion importante de situations à risque d'iatrogénie pour la néonatalogie et l'oncologie. Ces deux disciplines médicales utilisent un panel de médicaments assez restreint et spécifique à leur pratique (ex. la vitamine K pour la néonatalogie, la vincristine pour l'oncologie). L'éventail de médicaments étant limité en néonatalogie, le nombre des situations retenues est également plus limité que pour les autres disciplines.

L'élimination de la majorité des situations cliniques s'est faite à l'étape 6 (35% à 63%), étape qui comporte forcément une part importante de subjectivité. Elle a été réalisée de la manière la plus objective possible,

notamment en sélectionnant les situations les plus explicites et pertinentes entre deux situations similaires, comme décrit ci-avant pour le risque d'allergie sous pénicillines.

Deux situations cliniques supplémentaires ont été exclues après l'évaluation de la pharmacologue et du pharmacien clinicien. Le faible pourcentage de situations éliminées à cette étape (4%) laisse penser que les situations sélectionnées sont pertinentes pour être présentées aux différents experts pédiatres.

56 situations cliniques sélectionnées

Le logiciel de prescription utilisé en néonatalogie/USI (Clinisoft) diffère de celui des autres services de pédiatrie (PresCo). PharmaCheck ne fonctionne pour l'instant qu'avec l'outil PresCo et la transposition des situations cliniques identifiées en règles informatiques ne concernera dans un premier temps que les services de pédiatrie. L'évaluation des situations communes a ainsi été faite pour les services de la pédiatrie générale et des spécialités et pour le Service de néonatalogie et des soins intensifs de manière distincte.

Les situations cliniques sélectionnées étaient de 5 types. Les omissions de prescription étaient représentées en particulier en néonatalogie, en raison de situations identifiées à partir de l'outil Neocheck lors de la recherche de littérature. Ceci est dû notamment au fait que, chez les tout petits, des vitamines ou des vaccins sont à donner à un moment précis du séjour hospitalier et ne devraient pas être oubliés.

Les deux catégories de risque les plus représentées pour chaque discipline étaient les médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution et les prescriptions médicamenteuses avec une valeur de laboratoire anormale. PharmaCheck pouvant récupérer différentes données structurées, comme les valeurs de laboratoires, il semble intéressant qu'un nombre prépondérant de ce type de règles soient développés. Le type de situations sur les interactions médicamenteuses était moins représenté avant tout parce qu'une multitude de médicaments étaient regroupés dans la même alerte. Le CDSS de PresCo possédant déjà des alertes passives sur les interactions médicamenteuses (ex. inhibiteurs ou inducteurs de cytochromes), il s'agira d'évaluer avec les médecins ce qu'il est prioritaire de développer dans PharmaCheck.

Six situations cliniques retenues concernaient des problématiques en lien avec l'administration de médicaments qu'il s'agira de soumettre à une infirmière spécialisée en pédiatrie pour validation finale.

1.5 Conclusion

La recherche de littérature a permis d'identifier 110 situations à risque d'EIM en pédiatrie dont 56 ont été sélectionnées pour la suite du travail. Pour chaque discipline médicale, un jeu de règles a été sélectionné intégrant à la fois des règles communes utiles et pertinentes pour tous les services et des règles spécifiques par discipline.

Il s'agira désormais de faire évaluer la pertinence et la criticité des situations identifiées à des médecins et soignants experts afin d'élaborer une stratégie d'implémentation de ces règles dans PharmaCheck pour l'enfant.

Partie II – Évaluation des besoins des prescripteurs et élaboration d'un score de priorisation des situations cliniques à risque

2.1 Introduction

L'objectif de cette partie était de faire valider les situations cliniques sélectionnées à des experts médecins et soignants du DFEA. L'évaluation des besoins des prescripteurs et leur avis sur la criticité et la pertinence des situations identifiées sont essentielles pour élaborer des alertes dans PharmaCheck au plus proche des pratiques médico-soignantes.

2.2 Méthode

Deux logiciels de prescription coexistant aux HUG, il a été décidé de diviser l'analyse des situations cliniques identifiées en deux groupes :

- Pédiatrie générale et spécialités : Cardiologie, chirurgie, hépato-gastro-entérologie, soins infirmiers, oncologie, pédiatrie générale, pharmacologie, pneumologie → logiciel de prescription PresCo
- Néonatalogie & soins intensifs : Néonatalogie, soins intensifs pédiatriques → logiciel de prescription Clinisoft

Évaluation des besoins des médecins / soignants pédiatriques

Après une présentation orale du projet aux médecins cadres du DFEA et une validation du chef du département, en accord avec ce dernier, un e-mail détaillant le projet a été envoyé aux médecins responsables des services du DFEA et aux responsables des groupes incidents pour identifier un référent par unité intéressée à participer au projet. Les personnes ainsi identifiées ont reçu, une semaine avant chaque entretien, un e-mail qui leur proposait de réfléchir à des règles ou à des EIM survenus dans leur pratique. Un exemple de 3 règles cliniques élaborées dans PharmaCheck chez l'adulte était donné pour illustrer le type de situations cliniques pouvant être ciblées et pour inciter à la réflexion. Des entretiens individuels ont été réalisés pour les unités de pédiatrie générale et spécialités et des focus group pour les unités de néonatalogie et soins intensifs.

Entretiens individuels en pédiatrie générale et spécialités

Un entretien individuel a été réalisé pour les unités de cardiologie, chirurgie, hépato-gastro-entérologie, oncologie, pédiatrie générale, pneumologie, pour l'infirmière Quality officer (QO) du DFEA membre du groupe incident et pour la pharmacologie. Trois pharmaciens étaient présents (une pharmacienne cadre, un pharmacien interne et une étudiante en pharmacie) lors de chaque entretien. L'entretien se divisait en deux étapes : la première étape consistait en un échange libre sur l'expérience des référents désignés pour chaque unité sur les EIM et sur des propositions de règles leur paraissant utiles à développer ; la deuxième étape consistait à recueillir l'avis de chaque intervenant sur le set de situations cliniques sélectionnées pour leur discipline, à l'aide d'une cotation avec 3 critères objectifs :

- Évaluation de la pertinence de la situation clinique (de 0 à 3) : non pertinent ; pertinent si modification de la règle ; pertinent ; très pertinent.
- Cotation de la probabilité d'apparition des événements indésirables associés à la situation clinique (de 1 à 5) : rare ; peu probable ; possible ; probable ; presque certain.

- Cotation de la gravité des conséquences des événements indésirables que l'on souhaite éviter (de 1 à 5) : négligeable ; mineur ; modéré ; majeur ; catastrophique.

La pertinence permettait d'évaluer, pour chaque situation clinique, les besoins du prescripteur dans sa pratique quotidienne. Les scores de probabilité et de conséquences permettaient de quantifier le risque associé à chaque situation présentée. Un exemple de consigne de cotation et de jeu de règles est présenté en annexe (Annexe 5). A la fin de l'évaluation du set de situations cliniques présenté, il était demandé à chaque intervenant de sélectionner, parmi toutes les situations évaluées et selon leur ressenti, les 3 situations qui leur semblaient être les plus pertinentes à prioriser pour la création d'alertes informatiques.

Réunions de type focus group en néonatalogie et aux soins intensifs

Un pharmacien clinicien est présent depuis de nombreuses années dans ces deux unités et des liens étroits ont été développés avec les médecins cadres. Pour ces unités un entretien de type focus group avec plusieurs médecins cadres a été organisé pour chaque unité. Trois pharmaciens étaient présents (une pharmacienne cadre, un pharmacien interne et une étudiante en pharmacie) lors des deux entretiens. La réunion s'est déroulée en trois temps : la séance débutait par une réflexion (brainstorming) de 10 minutes sur les 3 types de patients, les 3 classes de médicaments et les 3 situations cliniques les plus à risque dans leur unité. Ensuite, chaque médecin exposait sa réflexion et toutes les propositions étaient discutées avec les autres médecins et recueillies à l'écran. Enfin, chaque intervenant évaluait individuellement le set de situations cliniques sélectionnées pour leur unité suivant les mêmes critères que précédemment (pertinence, probabilité, conséquences) et identifiait le palmarès des 3 situations cliniques les plus pertinentes à prioriser pour la création d'une alerte informatique.

Élaboration d'un score de priorisation des règles

Critères pris en compte

Pour prioriser les règles à implémenter dans PharmaCheck, une évaluation sur la base de trois critères a été réalisée.

Criticité : La criticité quantifie le risque de chaque situation et est définie comme étant la multiplication du score de probabilité et du score de gravité des conséquences. La criticité a été établie à l'aide d'une matrice issue de la littérature (Annexe 6) sur la base des cotations obtenues par les médecins interrogés. (56) Les degrés de criticité ont été définis entre 1 et 25 points en 4 catégories :

1 à < 4 = peu critique

4 à < 8 = modérément critique

8 à < 15 = hautement critique

15 à 25 = extrêmement critique

Pertinence : La pertinence de la situation clinique évaluée par chaque intervenant était définie de 0 (non pertinent) à 3 (très pertinent). Le score obtenu a été ramené à 100 points avec : 0 = non pertinent ; 33.3 = pertinent avec modification ; 66.7 = pertinent ; 100 = très pertinent.

Faisabilité : La faisabilité caractérise l'aptitude à implémenter une règle dans l'outil informatique PharmaCheck. Un score a été défini par le pharmacien interne en charge du développement de PharmaCheck sur 100 points avec : 0 = non faisable (création de règle techniquement impossible) ; 33.3 = difficilement faisable (création de règle

partiellement possible et/ou absence de modèle de règle correspondante existant) ; 66.7 = facilement faisable (création de règle techniquement et totalement possible mais absence de modèle de règle correspondante existant) ; 100 = très facilement faisable (une règle existante peut être utilisée comme modèle, cette est règle est soit utilisable en l'état, soit une modification mineure est à réaliser).

Choix de priorisation

Certaines situations évaluées par les experts n'ont pas été retenues pour le choix des règles cliniques à implémenter. Les critères d'exclusion des résultats sont :

- Situation cotée « non pertinente » (pas d'intérêt de la part de l'expert, score 0) ;
- Situation pertinente mais l'expert est sans avis sur le score de probabilité et/ou sur la gravité des conséquences (l'expert n'était pas en mesure d'évaluer la règle dans sa globalité).

Le calcul de la **criticité** a été réalisé de la manière suivante :

- Règle évaluée par 1 personne : valeur de la criticité retenue
- Règle évaluée par 2 personnes : moyenne des 2 criticités [min, max]
- Règle évaluée par plus de 2 personnes : médiane des criticités [min, max]

Pour les situations cliniques communes à toutes les unités, les critères de priorité étaient les suivants : criticité ≥ 8 (criticité élevée ou extrême) et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7 .

Pour les situations cliniques spécifiques à chaque unité, les critères de priorité étaient de sélection étaient plus sévères : criticité ≥ 15 (criticité extrême) et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7 .

Pour la présentation des résultats, les situations ont été classées de la plus haute criticité à la plus faible et avec une information en couleur sur le degré de criticité.

2.3 Résultats

Sept médecins cadres et une infirmière QO ont participé aux entretiens individuels. Trois médecins cadres (dont 2 évaluateurs) spécialisés en néonatalogie et trois médecins spécialisés en soins intensifs (dont 3 évaluateurs) ont participé aux focus groups.

Les résultats de l'évaluation de chaque intervenant sur la pertinence et la criticité ainsi que la faisabilité informatique sont détaillés dans l'Annexe 7.

Informations récoltées de manière spontanée sur l'iatrogénie médicamenteuse

De la discussion sur les événements indésirables médicamenteux avec les différents intervenants interrogés, des idées de règles générales pouvant être créées chez l'enfant ont pu être identifiées (tableau 4). Chaque expert a également énoncé de manière spontanée différentes problématiques en lien avec l'iatrogénie médicamenteuse (tableau 5). Le résultat complet de cet échange est détaillé dans l'Annexe 8.

Tableau 4 : Idées de règles générales pouvant être créées pour l'enfant

Règle
Optimisation de la prescription (objectif qualité)
Réévaluation de la durée de prescription de certains traitements (AINS, IPP, opiacés, corticoïdes, AB, opiacés-benzodiazépines) (oubli de dé-prescription, risques (sevrage, delirium))
Détecter les duplications de traitements (AINS, corticostéroïdes, anticoagulants)
Détection de prescription de médicaments adultes (risque dose non ajustée au poids)
Détection d'une erreur de planification infirmière par rapport à la prescription de Clexane (thérapeutique vs prophylactique)
Détecter les prescriptions de codéine, tramadol, AINS, Ferinject-Venofor, Remicade-Inflectra chez < x ans
Eviter des événements indésirables graves
Confusion de médicaments (sound-alike) : valaciclovir-valganciclovir, amphotéricine B liposomale et deoxycholate, Haemocin et Haemate, Sandimmun-Sandostatine
Enfant alité, immobilisé et pubère, à risque de thromboses des membres inférieurs : filles plâtrées sous contraceptif oral, hémopathies, opération pendant un certain nombre d'heures minimum -> prophylaxie antithrombotique par Clexane
Détecter certaines interactions médicamenteuses à risque : voriconazole et vincristine, methotrexate et Bactrim ou Nexium (wash-out à respecter), fluconazole ou rifampicine et immunosuppresseurs

Tableau 5 : Principaux problèmes médicamenteux rapportés chez l'enfant lors des entretiens

Unité ou Service	Patients ou situations les plus à risque	Commentaire
Pharmacologie	Polymédication et risque d'effets indésirables, et médicament inhibant ou induisant CYP3A4 ou 2D6 Opiacés et AINS : âge, double prescription, équivalence opiacés	Projets HUG Riskbase et Medbase - Règle éventuelle pour cas très à risque.
Soins infirmiers (QO)	Transition de soins (SAUP-USI-Étages) -> systèmes de prescription différents Prescriptions orales ou papier (ambulatoire), ou par consultant Prescription PCA, produits sanguins labiles Respect des doses max adultes Divers problèmes d'administration des médicaments (vaccins, Ventolin)	A réévaluer dans le cadre du projet SIMAAP Plusieurs projets en cours au niveau PresCoPed pour sécuriser PCA, produits sanguins, doses max Problèmes d'administration à réévaluer avec soignants
Pédiatrie générale	Double prescription antibiotiques (ex. antianaérobies) Enfant alité et pubère sans Clexane	Projet Compass Kids en cours -> évaluer
Pneumologie	Polymédication des patients avec mucoviscidose, en particulier si greffé Transition entre domicile et hôpital et vice-versa à risque de double prescription (IV-PO ou IV-inhalé)	Détection interactions active dans PresCo Feuille d'ordre 3 de PresCoPed en cours de déploiement devrait faciliter la prescription entre hôpital et domicile

	Nouvelles thérapies (modulateurs du CFTR) à risque d'interactions et d'hépatotoxicité	
Chirurgie	Enfant alité et pubère sans Clexane et facteurs de risque de thrombose Double prescription d'AINS, prescription AINS chez < 6 mois Patients sous Iso-G5 et Iso-G10 et suivi de la natrémie et du site d'injection (extravasation)	Prise en charge des extravasations -> protocole existant et score dans DPI
Oncohématologie	Risque d'interactions avec immunosuppresseurs, antifongiques, IPP, respecter délai entre certains traitements Fonction rénale et adaptation taux, réduire charge néphrotoxique PoliOnco prescription manuelle	DPI Onco en cours déploiement, revoir si données médicaments utilisables pour PharmaCheck Automatisation de certains protocoles à évaluer (aplasie fébrile) Revoir prescription en PoliOnco
Hépatogastroentérologie	Interactions avec immunosuppresseur Prescription et administration des AK monoclonaux pour MICI Transition des soins entre hôpital et domicile ou ambulatoire et mode de prescription (PresCo domicile et PresCo hôpital, carte de traitement)	Plusieurs MAJ de prescriptibles PresCo à effectuer PresCo perfusion pour sécurisation administration des AK monoclonaux Feuille d'ordre 3 de PresCoPed en cours de déploiement devrait faciliter la prescription entre hôpital et domicile
Cardiologie	Médicaments et QT : risque si QT long congénital > troubles électrolytiques > médicaments	Documentation du QT à évaluer dans PresCo pour éventuelle règle
USI soins intensifs	Grefe hépatique, défaillance multiorgane, onco-hématologie-> polymédication, risque interactions, adaptation des doses si hémodiafiltration, ECMO < 3 mois (dose) ou grands patients -> dose mg/kg vs dos max adulte Transition des soins entre SAUP, blocs, USI, étages	Évaluer création de règles dans Clinisoft et projet SIMAAP Transition des soins à réévaluer entre DPI et projet SIMAAP
Néonatalogie	< 28 sem ou < 1000g, défaillance multiorganique Situations de réanimation (salle d'acc.), blocs en chambre Prescription paracétamol, ibuprofène et pathologies ducto-dépendantes vs canal artériel et contre-indications aux traitements	Évaluer création de règles dans Clinisoft et projet SIMAAP

Situations cliniques communes en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Sur les 13 situations cliniques communes présentées aux experts, 4 situations cliniques ont été cotées avec une criticité extrême (≥ 15), huit une criticité élevée (≥ 8) et une seule une criticité modérée. Dix situations ont atteint les critères de priorités et 3 situations ont été exclues par manque de faisabilité, de pertinence ou de criticité (tableau 6).

Tableau 6 : Scores des 13 situations cliniques communes présentées aux référents de « pédiatrie générale et spécialités »

Situations cliniques		Nb d'évaluateurs	Criticité moyenne (1 à 25)	Criticité médiane [min-max]	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques avec critères de priorité : criticité ≥ 8 et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7						
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/L	8	17	17.5 [4-25]	83.3	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	5	16.4	16 [9-25]	86.7	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	7	15.7	16 [9-25]	85.7	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	8	14.3	14 [9-20]	91.7	100
25	Prescription de furosémide et hypo-K+, hypo-Na+ ou réduction de la volémie	8	12.5	14 [2-20]	70.8	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	8	14	12 [8-20]	91.7	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	8	12.8	12 [9-16]	91.7	100
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	7	12.7	12 [9-16]	90.5	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	7	11.3	12 [8-15]	81.0	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 500 ms	8	10.1	10.5 [4-15]	83.3	66.7
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité						
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	7	16.6	16 [12-25]	100	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	5	8.2	9 [6-9]	60.0	33.3
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	4	7.3	6 [2-15]	75.0	100

Situations cliniques spécifiques en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Sur les situations cliniques spécifiques présentées à chaque référent, 12 situations cliniques ont atteint les critères de priorité, certaines situations étant soumises à plusieurs référents. Trois situations en oncologie et 1 en pédiatrie générale ont été évaluée avec un très haut degré de criticité (≥ 20) (tableau 7).

Tableau 7 : Scores des situations cliniques non communes atteignant les critères de priorité : jugées pertinentes, extrêmement critiques et faisables

Unité		Situations cliniques	Criticité (1-25)	Pertinence (0-100)	Faisabilité (0-100)
<i>Cardiologie</i>	110	Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du 3A4	15	100	100
<i>Chirurgie</i>	104	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	16	66.7	100
	66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	16	100.0	100
	79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise > à la dose maximale par prise ou une dose journalière > à la dose maximale journalière	15	66.7	66.7
<i>Hépto-gastro-entérologie</i>	110	Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du 3A4	15	100	100
<i>Infirmière QO</i>	60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	66.7	100
<i>Oncologie</i>	65	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	25	100	66.7
	79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise > à la dose maximale par prise ou une dose journalière > à la dose maximale journalière	20	100	66.7
	44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	20	100	100
	62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprime	16	100	66.7
<i>Pédiatrie générale</i>	6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/L	20	100	100
	50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	16	100	66.7
	110	Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur / inhibiteur puissant du 3A4	16	66.7	100
	60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (MTX per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	100	100

	18	Prescription de perfusion de KCl excédant 40 mmol/L (ou 80 mmol/L) par voie périphérique	15	100	100
	11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	15	100	100
<i>Pneumologie</i>	18	Prescription de perfusion de KCl excédant 40 mmol/L (ou 80 mmol/L) par voie périphérique	16	100	100
	110	Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur / inhibiteur puissant du 3A4	16	100	100

Situations cliniques communes aux USI/néonatalogie (focus groups)

Sur les 12 situations cliniques communes, 6 ont atteint les critères de priorité (tableau 8). Les 6 règles considérées comme non prioritaires n'ont pas atteint les critères par manque de criticité, de faisabilité ou de pertinence.

Tableau 8 : Scores des 12 situations cliniques communes présentées aux intervenants des USI/néonatalogie

Situations cliniques		Nb d'évaluateurs	Criticité moyenne (1 à 25)	Criticité médiane [min-max]	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques avec critères de priorité : criticité ≥ 8 et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7						
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	3	14	16 [6-20]	77.8	66.7
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	4	14	14 [8-20]	75.0	100
10	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	5	14.8	12 [8-25]	86.7	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 500 ms	5	11.4	12 [4-25]	66.7	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	5	14.6	10 [9-25]	86.7	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/L	3	11	12 [6-15]	66.7	66.7
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité						
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI	2	9	9 [9-9]	66.7	33.3
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	4	6.8	7 [4-9]	75.0	100
110	Prescription d'un médic. substrat majeur du 3A4 et un inducteur/inhibiteur puissant du 3A4	5	11	6 [2-25]	80.0	100
18	Prescription de perfusion de KCl excédant 40 ou 80 mmol/L par voie périphérique	3	6.3	6 [4-9]	55.6	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	3	7.7	4 [3-16]	77.8	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	5	5.4	4 [2-12]	66.7	66.7

Situations cliniques spécifiques aux USI/néonatalogie (focus groups)

Sur les situations cliniques spécifiques présentées à chaque référent, seules 4 ont atteint les critères de priorité aux USI et aucune en néonatalogie. En néonatalogie, aucune situation n'a été évaluée comme extrêmement critique (tableaux 9 et 10).

Tableau 9 : Scores des situations cliniques spécifiques à la néonatalogie avec une pertinence non nulle

<i>Situations cliniques spécifiques : néonatalogie</i>		Nombre d'évaluateurs	Criticité retenue [min-max] (1 à 25)	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité					
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie et/ou hypomagnésémie et/ou hypocalcémie	2	12 ^a [12-12]	50.0	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	2	10.5 ^a [9-12]	50.0	66.7
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	1	6 ^b [N.A.]	33.3	100
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	2	6 ^a [4-8]	66.7	33.3
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	1	4 ^b [N.A.]	66.7	66.7
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib)	2	3 ^a [1-5]	50.0	0
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du CA)	1	2 ^b [N.A.]	66.7	33.3

Criticité retenue: a = Moyenne ; b = Valeur ; c = Médiane ; N.A. = Non attribué

Tableau 10 : Scores des situations cliniques spécifiques aux USI avec une pertinence non nulle

<i>Situations cliniques spécifiques : USI</i>		Nombre d'évaluateurs	Criticité retenue [min-max] (1 à 25)	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques avec critères de priorité : criticité ≥ 15 et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7					
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/L	2	16 ^a [16-16]	83.3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	3	16 ^c [9-16]	88.9	66.7
25	Prescription de furosémide et hypo-K+, hypo-Na+ ou réduction de la volémie	1	16 ^b [N.A.]	100	66.7
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	1	15 ^b [N.A.]	66.7	66.7
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité					
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire [...]	1	20 ^b [N.A.]	66.7	33.3
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire	1	20 ^a [N.A.]	66.7	33.3
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	2	17 ^b [9-25]	83.3	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique	2	14 ^b [8-20]	83.3	33.3
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage [...]	2	13 ^b [6-20]	66.7	66.7

66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	3	12 ^c [8-16]	88.9	100
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	3	12 ^c [3-20]	77.8	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	2	9.5 ^b [4-15]	83.3	100
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	3	9 ^c [6-16]	66.7	66.7

Criticité retenue: a = Moyenne ; b = Valeur ; c = Médiane ; N.A. = Non attribué

Situations cliniques à cibler prioritairement : résultat global

Un jeu de 24 situations cliniques à cibler en priorité a été obtenu. Dix situations communes et douze spécifiques pour le groupe de la pédiatrie générale et spécialités ont été sélectionnées. Deux situations ont été jugées comme pertinentes, faisables et critiques pour les soins intensifs pédiatriques. Ces 24 situations cliniques comprennent également 8 règles prioritaires (entourées en noir) communes également au groupe des USI et de néonatalogie. L'ensemble des situations (n=7) présentées à toutes les unités ont été jugées comme critiques, pertinentes et faisables. La situation clinique sur la prescription d'insuline avec une glycémie inférieure à 4 mmol/L a été évaluée comme prioritaire aussi bien pour l'intervenant de l'unité de pédiatrie générale que pour deux intervenants des USI (figure 9).

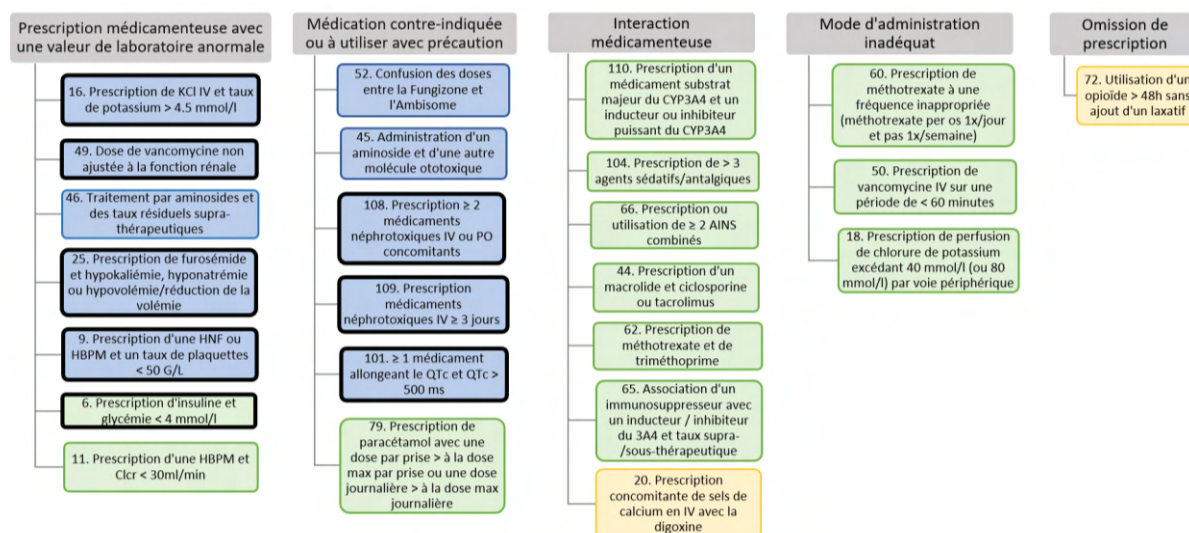


Figure 9. Jeu de 24 règles à prioriser par type de situation clinique

Le palmarès des 3 situations cliniques jugées comme les plus pertinentes (évaluation subjective) par chaque intervenant a permis de faire ressortir 21 situations cliniques à prioriser. De ces situations, 16 sont communes avec le jeu de 24 situations à prioriser. La situation clinique sur la prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants est celle ressortant pour le plus d'intervenants (n=5). Quatre autres situations sont ressorties comme étant les plus pertinentes pour 3 évaluateurs (No 9, 45, 46, 52).

2.4 Discussion

Informations récoltées de manière spontanée sur l'iatrogénie médicamenteuse

Lors des entretiens avec les experts, de nombreuses situations à risque d'iatrogénie ont été relevées. La plupart d'entre elles ne peuvent pas faire l'objet de règles informatiques dans PharmaCheck. Huit situations générales sont ressorties de ces propositions spontanées : 5 concernaient l'optimisation de la prescription et 3 concernaient la

prévention des événements indésirables graves. Celles-ci n'ont pas été soumises à l'évaluation par les autres experts et ne pourront donc pas faire partie du jeu de règles finales à prioriser. Il serait en revanche utile de les faire évaluer par les autres experts en pédiatrie et par le pharmacien clinicien développant PharmaCheck pour évaluer si certaines d'entre elles pourraient faire l'objet d'une implémentation ultérieure dans l'outil.

Situations cliniques communes en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Sur les 13 situations communes évaluées, 10 ont pu être choisies comme prioritaires. Ainsi, presque 80% de ces situations communes présentées ont été évaluées comme critiques, utiles et réalisables et présentent un intérêt transversal pour plusieurs unités. La situation sur les risques d'allergie ayant une criticité extrême n'a pas été sélectionnée de par sa faible faisabilité. Bien que structurée, la notion d'une allergie médicamenteuse est difficilement analysable dans DPI-DATA. De plus, il était estimé que la prise en compte de cette situation devrait avoir lieu au moment de la prescription et avant toute administration (PharmaCheck captant des situations à risque à distance de la prescription et souvent après la première administration).

La criticité médiane a été préférée à la criticité moyenne pour définir les degrés de criticité sur un échantillon de 8 intervenants. La médiane et la moyenne mesurent toutes les deux une tendance centrale. La médiane a l'avantage d'être moins influencée par des valeurs extrêmes ou aberrantes (par exemple que la criticité soit élevée pour 7 intervenants et faible pour 1 intervenant), en comparaison à la moyenne. Dans cette analyse, les valeurs médianes et moyennes étaient similaires indiquant une homogénéité de l'avis des experts consultés.

Il ressort également que les situations ayant été cotées comme extrêmes par les intervenants sont celles comprenant soit un électrolyte (potassium) soit des anti-infectieux (vancomycine, etc.). Ceci rejoint les analyses des différentes études sur les EM et les EIM en pédiatrie qui définissent ces molécules comme étant à risque. (32, 35, 36)

Situations cliniques spécifiques en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Douze situations spécifiques prioritaires ont été mises en évidence s'ajoutant aux 10 précédentes pour former le jeu des 22 règles finales pour la pédiatrie générale et spécialités.

Quatre de ces 12 situations ont été évaluées par plusieurs intervenants comme étant extrêmement critiques et pertinentes. En effet, une situation, bien que non communes à tous, pouvait être potentiellement évaluée par plusieurs intervenants sur les 8 interrogés. Pour ces 4 situations, il pourrait être intéressant de développer des règles cliniques qui cibleraient toutes les unités de la « pédiatrie générale et spécialité », comme pour les situations cliniques communes à toutes les spécialités. Pour les 8 autres situations cliniques impliquant un seul intervenant, il pourrait être intéressant de développer des règles cliniques pour l'unité concernées ou alors, de proposer ces règles aux autres intervenants pour qu'ils puissent exprimer leur intérêt ou non à les intégrer. Par exemple, pour l'oncologie, 3 situations axées sur les médicaments anticancéreux ou immunosuppresseurs ont été évaluées comme étant très critiques. Il pourrait être intéressant de voir si d'autres unités pédiatriques sont également confrontées à des patients oncologiques ou si, au contraire, cette règle clinique ne serait utile que dans l'unité d'oncologie.

Situations cliniques communes aux USI/néonatalogie (focus groups)

Sur les 12 situations communes à ces deux unités, 50% (n=6) ont été jugées hautement critique ou extrêmement critique avec une pertinence et faisabilité ≥ 66.7 . C'est un taux plus faible que ce qui a été trouvé dans le groupe de pédiatrie générale.

La règle sur l'utilisation d'un opioïde > 48 heures sans ajout d'un laxatif n'a été évaluée pertinente que pour les intervenants des USI (criticité médiane de 16). Cette règle ne serait donc pas à implémenter en néonatalogie mais uniquement aux USI.

Pour deux situations (No 101 et 110), les valeurs de criticité moyenne et médiane varient de manière importante, indiquant une forte divergence entre experts pour l'attribution des criticités. Malgré le fait que les intervenants sont des experts du même service, les avis sur certaines règles restent très personnels. Cette discordance pourrait venir du fait que les différents experts ont été exposés à certaines de ces situations alors que d'autres pas.

Situations cliniques spécifiques aux USI/néonatalogie (focus groups)

Pour la néonatalogie, aucune situation clinique non commune n'a obtenu un score de criticité supérieur à 12 et donc aucune règle n'a été définie comme extrêmement critique. De ce fait, aucune règle n'a pu être sélectionnée pour le jeu final des règles USI/Néonatalogie avec la méthode de priorisation choisie. Ceci est révélateur de l'avis des néonatalogues durant le focus group. Pour ces experts, plus que les médicaments, ce sont certains types de patients (ex. extrêmes prématurés, insuffisants rénaux) et certaines situations (ex. réanimation néonatale, bloc en chambre, salle d'accouchement) qui conduisent au plus grand risque d'erreur.

Pour les soins intensifs, 4 situations ont atteint les critères de priorité. Ces situations pourraient ainsi être rajoutées aux 6 autres situations communes sélectionnées pour former un jeu de 10 situations cliniques spécifiques aux USI/Néonatalogie. Il pourrait être intéressant de faire valider les 4 situations soumises aux USI et définies comme extrêmement critiques, pertinentes et faisables aux intervenants de néonatalogie pour définir si ces règles devraient être implémentées dans les deux unités ou non.

Situations cliniques à cibler prioritairement

Un jeu de 24 situations cliniques critiques et pertinentes à cibler en priorité pour la création de règles cliniques faisables dans PharmaCheck a pu être établi. Ce nombre est similaire à ce qui a été développé pour la médecine interne chez l'adulte et semble réaliste par rapport à la charge de travail à mettre à disposition pour développer les règles puis les suivre au quotidien. Sur ces 24 situations, 13 sont très faciles à réaliser car soit ce sont exactement les mêmes que celles mises en place chez l'adulte ou alors ce sont des modèles de règles déjà créés dans PharmaCheck adulte ne nécessitant que des adaptations mineures.

Toutes les situations sélectionnées ont une bonne faisabilité informatique ce qui signifie que leur création est techniquement et totalement possible avec ou en l'absence d'un modèle existant. Avec ces règles cliniques, on s'attend ainsi à pouvoir récupérer toutes les informations nécessaires dans le DPI pour pouvoir analyser correctement les dossiers des patients en pédiatrie.

Toutes les situations cliniques (n=7) transversales présentées à chacun des intervenants ont été sélectionnées dans le jeu final. Ceci indique que, malgré la population hétérogène des patients pédiatriques, il existe des situations critiques communes qui nécessitent d'être implémentées dans PharmaCheck en pédiatrie pour le DFEA.

Pour les situations proposées aux intervenants de néonatalogie et des USI (n=10), aucune ne pourra être développée aussi rapidement que pour la pédiatrie générale et spécialités. En effet, ces deux unités utilisent Clinisoft comme CPOE. Une adaptation de PharmaCheck à cet outil sera nécessaire (PharmaCheck est exclusivement adapté à l'outil PresCo). Ainsi, le déploiement des règles PharmaCheck dans Clinisoft ou la récupération des données Clinisoft dans PresCo demande un développement informatique pour réussir à récolter les informations nécessaires au bon fonctionnement des alertes. Le projet a montré que 8 situations cliniques prioritaires se trouvaient également dans le panel final des 22 règles concernées par PresCo, ce qui montre un intérêt transversal à toutes les unités pédiatriques du DFEA à sécuriser certaines situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse.

Deux tiers (n=16) des situations cliniques jugées subjectivement comme les 3 plus pertinentes par les experts sont incluses aux situations cliniques à cibler en priorité suivant des critères objectifs. De plus, les situations identifiées dans les tops 3 ont toutes été évaluées comme ayant une criticité haute ou extrême par l'intervenant. Ceci illustre le fait que de manière assez libre et spontanée, sur un jeu de situations présentées, la majorité des situations choisies par chaque intervenant sont celles découlant de situations à haut risque.

De ce jeu final, 95% des situations cliniques sélectionnées comprenaient un médicament à haut risque d'iatrogénie. Une seule situation clinique retenue au sujet de la confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome n'implique pas un médicament classé à haut risque. Pourtant il s'agit d'un traitement pouvant générer des erreurs en lien avec une confusion de doses entre deux présentations non équivalentes (déoxycholate et liposomale) d'amphotéricine B. Plusieurs cas ont été retrouvés dans la littérature et également aux HUG, ce qui pourrait expliquer pourquoi cette situation a été jugée critique par les prescripteurs. (58, 59) L'amphotéricine B devrait donc être considérée au même niveau qu'une molécule high alert, car si les différentes formes galéniques sont confondues, cela peut amener à des situations iatrogéniques de toxicité rénale due à un surdosage.

Les limites de ce travail sont que le jeu d'alertes sélectionné est dérivé d'une recherche de littérature et que la sélection des études puis des situations cliniques impliquent une part de subjectivité. La recherche large dans différentes bases de données devrait avoir limité le risque que des cas d'erreurs médicamenteuses en pédiatrie qui ne seraient pas publiés dans la littérature scientifique auraient été omis. Les propositions spontanées de chaque intervenant sur des règles réduisant l'iatrogénie médicamenteuse n'a pas été intégrée au jeu de situations cliniques finalement retenu. Il pourrait être intéressant de développer ces propositions découlant de la pratique aux HUG pour générer des alertes informatiques au plus proche du quotidien des prescripteurs.

2.5 Conclusion

L'évaluation de différentes situations cliniques par des médecins et soignant experts en pédiatrie a permis d'obtenir un jeu de 24 situations cliniques à risque d'iatrogénie médicamenteuse à cibler en priorité via des règles cliniques informatisées. Le développement de règles cliniques ciblant ces situations est associé à une bonne faisabilité informatique avec une réserve pour le service de néonatalogie et des soins intensifs car leur CPOE est différent et nécessitera un développement informatique pour que les règles puissent être créées.

Partie III – Évaluation de l'utilisation de deux règles dans PharmaCheck

3.1 Introduction

Cette dernière partie est une mise en situation avec l'utilisation pour tout le DFEA de deux règles implémentées dans PharmaCheck et ciblant des situations cliniques à risque d'EIM critiques, jugées pertinentes par tous les intervenants interrogés et dont la faisabilité était excellente. Cette analyse pilote a pour but d'évaluer le fonctionnement et l'utilité de la mise en place de ces deux règles pour les patients pédiatriques et le temps dédié à l'analyse des dossiers.

3.2 Méthode

Les deux règles concernant la prescription de médicaments néphrotoxiques (No 108 et 109) ont été implémentées dans l'outil PharmaCheck.

- 108 : Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants
- 109 : Prescription de médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours

Les critères sélectionnés ont été : enfants jusqu'à 18 ans, hospitalisés au DFEA et possédant des médicaments prescrits dans PresCo. Les enfants hospitalisés dans le service de néonatalogie et des soins intensifs ont été exclus car la prescription est faite avec Clinisoft.

La sélection des médicaments considérés comme néphrotoxiques (MN) s'est faite à partir d'une recherche de littérature sur l'insuffisance rénale aiguë induite par les MN en pédiatrie. (60, 61, 62) La liste des médicaments sélectionnés se trouve dans l'Annexe 8.

L'analyse de l'utilisation de ces deux alertes a été réalisée par une étudiante en pharmacie durant cinq matinées. Le dossier de cinq patients choisis aléatoirement et concernés par ces alertes a été analysé en détail.

Chaque jour, le nombre de dossiers-patient analysés par PharmaCheck dans DPI, le nombre de patient concerné par chaque alerte (nombre total de patient et nombre de nouveaux patients), ainsi que le nombre total d'alertes enclenchées ont été relevés.

Pour chaque patient, l'analyse du temps passé à étudier chaque dossier a été mesuré. Pour chaque patient concerné par une alerte, l'état de la fonction rénale suivant le stade KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) a été déterminé (tableau 11). (63)

Les critères pris en compte pour décider d'une intervention par l'étudiante en pharmacie (pharmacienne clinicienne « junior ») sont les suivants : patient présentant une insuffisance rénale aiguë (stades KDIGO 1 à 3), présence de MN (≥ 2 MN et/ou ≥ 3 jours) et aucun avis d'experts documentés dans le dossier patient.

La valeur prédictive positive (VPP), c'est-à-dire la probabilité de nécessiter une intervention si une alerte est enclenchée, est calculée ainsi :

$$VPP = \frac{\text{Nombre de patients nécessitant une intervention}}{\text{Nombre de patients déclenchant l'alerte}}$$

Tableau 11 : Stades KDIGO pédiatriques de l'insuffisance rénale aigüe (63)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse [mL/kg/h]
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base en 1 à 7 jours <u>ou</u> $\uparrow \geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ en 48h	< 0.5 sur 6 à 12h
2	2 à 2,9 x créatinine de base	< 0.5 sur ≥ 12 h
3	3 x créatinine de base <u>ou</u> $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ <u>ou</u> mise en route de l'épuration extra-rénale <u>ou</u> $\text{GFR} < 35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	< 0.3 sur ≥ 24 h <u>ou</u> anurie sur ≥ 12 h

3.3 Résultats

Tableau 12 : Description de deux alertes PharmaCheck jouées (No 108 et 109)

Date	Nb de dossiers patients screenés dans DPI	Nb de patients	Nb de nouveaux patients	Nb d'alertes 108 enclenchées	Nb d'alertes 109 enclenchées
13.04.2021	229	6	0	5	4
14.04.2021	253	5	0	4	4
15.04.2021	273	7	2	7	3
16.04.2021	263	8	1	8	4
19.04.2021	261	6	0	6	4
Moyenne \pm SD	256 \pm 17	6.4 \pm 1.1	0.6 \pm 0.9	6.0 \pm 1.6	3.8 \pm 0.5

Nb : nombre, SD : écart-type

Sur 256 patients analysés chaque jour en moyenne, environ 2% ont enclenché une ou deux alertes, représentant 5 à 8 patients par jour. Entre 229 et 273 dossiers patients ont été analysés quotidiennement par PharmaCheck (tableau 12). Le nombre de nouvelles alertes par jour était faible (maximum 2 patients), plusieurs patients étant concernés par les alertes plusieurs jours de suite. L'alerte sur la prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques (No 108) s'est enclenchée plus fréquemment que celle sur la prescription de médicaments néphrotoxiques ≥ 3 jours (No 109) (moyenne 6.0 +/- 1.6 vs 3.8 +/- 0.5).

Cinq cas associés à l'enclenchement de ces alertes ont été analysés en détail (tableau 13). L'analyse des cas a duré entre 15 et 45 min. L'âge des patients variait de 11 mois à 18 ans. Les classes médicamenteuses de MN concernés étaient celles des antiinfectieux (4 patients/5), des immunosuppresseurs (4/5), et des AINS (2/5). Trois patients présentaient un épisode d'insuffisance rénale aigüe dont un sévère selon KDIGO, en lien possible avec la prise de 5 MN. La VPP d'intervention associée à ces deux alertes PharmaCheck est de 60% (3 interventions/5 alertes).

Tableau 13 : Description de l'analyse de 5 cas identifiés par deux règles PharmaCheck

Patient	Durée d'analyse	Unité	Age du patient	Nb de MN	Type de MN	Atteinte rénale (KDIGO)	Intervention
1	45 min	Chirurgie ped.	7 ans	2	Tacrolimus, piperacilline + tazobactam	Non	Non
2	15 min	Gynécologie	18 ans	2	Valaciclovir, ibuprofène	Non	Non
3	35 min	Chirurgie ped.	11 mois	4	Vancomycine, tacrolimus, piperacilline + tazobactam, valGANciclovir	<u>Stade 1</u> (1.8x la créatinine de base)	Oui
4	40 min	Oncologie ped.	12 ans	5	Piperacilline + tazobactam, ciclosporine, amphotéricine B liposomale, ganciclovir, pentamidine iséthionate	<u>Stade 3</u> (4.8x la créatinine de base)	Oui
5	25 min	Oncologie ped.	15 ans	2	Ciclosporine, ibuprofène	<u>Stade 1</u> (1.8x la créatinine de base)	Oui

Nb : nombre, MN : médicament néphrotoxique, KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

3.4 Discussion

Analyse de l'outil informatique

Sur env. 250 dossiers patients analysés par jour au DFEA, env. 2% sont concernés par une alerte sur un risque potentiel de néphrotoxicité médicamenteuse. Ces alertes étaient déclenchées chaque jour et montre la pertinence du choix de ces situations à risque et la robustesse des deux alertes créées dans PharmaCheck.

En proportion, le fait que l'alerte sur la prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques s'est enclenchée plus fréquemment que celle sur la prescription de médicaments néphrotoxiques ≥ 3 jours peut être expliqué par le nombre plus importants de MN considéré pour la première règle (43 médicaments ciblés par la règle 108 et 7 médicaments par la 109). Un même patient pouvait présenter une combinaison des deux risques (au moins 2 MN et au moins 3 jours de traitement avec un MN IV) ce qui explique que le nombre total d'alertes soit supérieur au nombre de patients le premier jour de l'analyse, six patients étant concernés par neuf alertes.

Les alertes enclenchées à partir des deux règles cliniques font apparaître entre 5 et 8 patients par jour potentiellement exposés à un risque de néphrotoxicité médicamenteuse. Souvent, les mêmes patients étaient concernés par les deux alertes et très peu de nouveaux patients étaient quotidiennement inclus, ce qui diminuait le temps d'analyse. Le temps d'analyse d'un dossier clinique dépendait de la complexité de la situation clinique et de l'occurrence de l'alerte (estimé à 30 minutes lors de la première alerte et plus court lors des enclenchements ultérieurs).

Le temps moyen d'analyse d'un dossier patient était d'une trentaine de minutes ce qui est relativement long. Pour que les 24 règles puissent être intégrées à la routine quotidienne d'un pharmacien clinicien, le temps consacré par

jour ne devrait pas dépasser 2 heures. Il faudra donc par la suite évaluer le nombre d'alertes enclenchées pour chaque règle, certaines règles nécessitant une analyse plus ou moins complexe, et au besoin les réadapter. Par exemple, pour la règle 108 sur néphrotoxicité, il pourrait être judicieux de passer à ≥ 3 médicaments concomitants pour réduire le nombre d'alertes et ne prévenir que les risques les plus élevés.

Enfin, cette analyse a été effectuée par un pharmacien clinicien junior. Il serait intéressant d'analyser le temps passé par jour pour un pharmacien clinicien confirmé. De plus, il est difficile de prévoir combien de patients vont enclencher les 24 alertes car la prévalence des différentes situations à risque en pédiatrie n'est pas connue. En comparaison, chez l'adulte, entre 10 et 15 patients déclenchent des alertes chaque jour pour 20 situations à risque et le temps d'analyse est d'une à deux heures en moyenne. On pourrait s'attendre à un nombre équivalent d'alerte et un temps consacré similaire pour l'analyse des cas en pédiatrie.

Analyse des situations cliniques

Sur les cinq cas analysés, trois patients présentaient une insuffisance rénale aigüe selon KDIGO avec une créatinine plasmatique augmentée, mais sans diminution de la diurèse sur 24 heures. Une intervention par le pharmacien clinicien aurait pu être effectuée pour proposer par exemple une alternative médicamenteuse chez les trois patients ayant une fonction rénale altérée. La mise en place d'un algorithme décisionnel sur la prise en charge des patients selon la situation clinique et sur les interventions que le pharmacien clinicien pourrait faire devrait être réalisée en accord avec les néphrologues spécialisés en pédiatrie.

La limite de cette analyse est le peu de patients étudiés et donc l'impossibilité de faire des statistiques concluantes. La valeur prédictive positive d'intervention associée à ces deux alertes PharmaCheck est de 60% après analyse de 5 patients (3 interventions/5 alertes). Cette étude pilote n'incluant que très peu de cas, cette valeur ne peut pas être considérée comme un reflet de la réalité et devra être déterminée sur un collectif plus large de patients. A titre de comparaison, chez l'adulte et pour 20 règles développées dans PharmaCheck, la valeur prédictive positive est de 20% après 7 mois d'utilisation de l'outil en routine.

De l'analyse de ces cas, il semble que l'insuffisance rénale se péjore avec l'augmentation du nombre de MN. En effet, si l'alerte sur la prescription de médicaments néphrotoxiques était modifiée pour s'enclencher à partir d'une prescription de 3 MN (au lieu de 2), la VPP d'intervention serait alors de 100% (2 interventions/2 alertes). En revanche, on perdrait l'alerte pour le cinquième patient qui était également en insuffisance rénale de stade 1. Ainsi, un ajustement de la règle clinique qui ciblerait le nombre de MN ne pourrait être raisonnablement effectué qu'après plusieurs mois d'utilisation et d'évaluation.

Pour augmenter la VPP d'intervention, le calcul du stade d'insuffisance rénale aigüe selon KDIGO pourrait être intégré à ces deux alertes. Ainsi, la VPP d'intervention serait également de 100% (3 interventions/3 alertes) et, dans ce cas, le cinquième patient en insuffisance rénale aigüe (stade 1) enclencherait l'alerte.

Les anti-infectieux néphrotoxiques étaient présents chez 80% des patients. Ceci fait écho à ce qui avait été trouvé dans la littérature sur le risque d'EIM de cette classe de médicaments. (32) Egalement 80% des patients recevaient des immunosuppresseurs qui font partie des médicaments « high alert » (Annexe 3). Pour ces deux classes médicamenteuses, la balance bénéfice-risque entre le maintien du traitement (infection ou immunosuppression d'un patient greffé) et l'arrêt du traitement pour diminuer le risque de néphrotoxicité devrait être évaluée. Dans

ces situations compliquées, il pourrait être nécessaire de proposer un avis spécialisé en infectiologie et les cas devraient être discutés avec les néphrologues et les médecins en charge du patient.

Les alertes ont été déclenchées par des patients avec des âges très différents. Ceci illustre bien l'hétérogénéité de la population présente au DFEA et il pourrait être intéressant, dans l'algorithme décisionnel sur la prise en charge des patients ayant des MN, de faire une distinction selon les classes d'âge, l'attitude pouvant différer selon l'âge ou le type de patient.

Les patients du service de néonatalogie et des USI ne sont pas encore inclus dans l'enclenchement de ces deux alertes par PharmaCheck. C'est une population très à risque de d'insuffisance rénale, il faudra donc développer l'outil pour que celui-ci puisse également fonctionner avec Clinisoft.

3.5 Conclusion

Deux premières alertes ont été implémentées dans PharmaCheck pour les patients au DFEA et les dossiers de cinq patients à risque de néphrotoxicité ont été évalués, trois d'entre eux ayant potentiellement nécessité une intervention de la part du pharmacien clinicien.

Conclusion et perspectives

La recherche de littérature a permis de mettre en évidence un nombre de 110 situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse. Un algorithme de tri et une évaluation par deux cliniciens a permis de sélectionner les situations les plus pertinentes à soumettre à des experts en vue de l'implémentation de règles cliniques dans un outil informatique et ciblant ces situations.

A partir des différents jeux de situations cliniques présentés aux experts, l'évaluation de la criticité et pertinence, ainsi que la faisabilité d'implémentation informatique évaluée par un pharmacien clinicien ont permis de sélectionner vingt-quatre situations à implémenter de façon prioritaire dans PharmaCheck pour les enfants du DFEA.

Il sera nécessaire de valider ces situations jugées prioritaires en demandant une nouvelle évaluation par les experts et obtenir un consensus. Cela est d'autant plus pertinent que certaines situations n'ont pas pu être analysées par tous. Ce deuxième avis permettrait également de voir si certaines situations ne devraient être implémentées que dans certaines unités. Les situations spontanées mentionnées lors des entretiens devront aussi être soumises à évaluation. Un développement informatique devra également être rapidement réalisé afin de pouvoir inclure les enfants hospitalisés aux soins intensifs et en néonatalogie dans les règles PharmaCheck.

En outre, il sera nécessaire de développer des algorithmes décisionnels pour chaque règle développée dans PharmaCheck pour permettre d'orienter l'analyse des dossiers patients par le pharmacien et de standardiser l'attitude à avoir (appel du médecin, rédaction d'une note de suite, ou aucune intervention) selon des critères précis.

Dans une approche d'amélioration de la prescription, il pourrait être intéressant d'implémenter des règles dans PharmaCheck qui seraient moins critiques mais qui pourraient aider les pharmaciens cliniciens à identifier les problèmes liés à la pharmacothérapie en vue d'améliorer la qualité des prescriptions. Par ailleurs, ces alertes PharmaCheck pourraient également être utiles pour améliorer certaines alertes déjà implémentées dans PresCo lors de la prescription.

PharmaCheck pourrait être directement utilisé par les médecins ce qui permettrait d'obtenir des alertes à la demande, notamment le weekend (PharmaCheck étant utilisé par la pharmacie les jours ouvrables uniquement). L'outil pourrait également servir aux pharmaciens cliniciens lors de la phase de préparation de leurs visites dans les unités soins. Cela leur permettrait d'alerter oralement les prescripteurs sur les situations à haut risque identifiées par l'outil.

Au niveau technologique, PharmaCheck pourrait être optimisé pour pouvoir générer des alertes automatiquement ou pour envoyer des e-mails ou des SMS aux prescripteurs ou aux pharmaciens quand un nouveau patient est identifié par l'outil. Il faudrait cependant rester prudent avec ce type d'implémentation susceptible d'entraîner une fatigue de l'alerte si celles-ci ne sont pas assez spécifiques.

Enfin, il serait intéressant de valider l'outil PharmaCheck en pédiatrie en réalisant une étude prospective lorsque l'outil informatique sera mis en place.

Partie III : Conclusions et perspectives

I. Conclusions générale

Ce travail de doctorat s'intéresse aux systèmes d'aide à la décision clinique destinés aux pharmaciens cliniciens. Les travaux de recherche qui ont été conduits se sont focalisés sur deux axes : la mise en place d'un tel système aux HUG (développement/implémentation et mesure de son impact) ; les modalités de constitution de bases de connaissances cliniques sur lesquelles pourrait s'appuyer cet outil (pour des usages dédiés en médecine interne et en pédiatrie).

Le premier axe était sous-tendu par une forte collaboration avec des professionnels des technologies de l'information. Ce partenariat a permis l'acquisition des compétences nécessaires à l'élaboration de PharmaCheck, un système d'aide à la décision clinique, directement depuis la pharmacie. L'outil a été conçu pour cibler et produire des alertes lors de la survenue de situations associées à un risque d'EIM. Cette conception était le fruit d'un investissement dans le domaine des sciences informatiques. Contrairement aux pays nord-américains où le métier de pharmaciens spécialisé dans les technologies de l'information existe, ces formations restent encore marginales en Suisse et sur le continent européen. L'exploration de ce domaine et l'acquisition de nouvelles compétences se sont révélées fort utiles. Elles ont d'abord permis d'orienter la création d'un laboratoire clinique virtuel, puis de créer un système d'aide à la décision exploitant les données hébergées dans l'EDC des HUG.

Dans notre première étude, nous évaluons l'intérêt de PharmaCheck, lorsqu'il est utilisé en routine en médecine interne. Cette routine consistait en l'analyse quotidienne des alertes par un pharmacien clinicien, et si nécessaire, la suggestion d'optimisations thérapeutiques lors d'une intervention pharmaceutique téléphonique. Nous avons mesuré qu'une alerte sur cinq induisait une intervention pharmaceutique avec un bon taux d'acceptation. Les deux enseignements tirés de ce travail étaient : 1 - PharmaCheck complète efficacement les activités traditionnelles de pharmacie clinique dans les unités de soins (facilite l'identification des PRP) ; 2 - La « professionalisation » de la gestion des alertes contribue à diminuer le risque de fatigue aux alertes. En effet, en consacrant une ressource pharmaceutique à la contextualisation des alertes, les situations les plus pertinentes étaient relevées et ensuite transmises efficacement aux médecins.

Notre deuxième étude s'est inscrite dans un contexte sanitaire particulier durant lequel les activités de pharmacie clinique dans les unités de soins ont été réduites. Néanmoins, PharmaCheck a pu être rapidement adapté pour cibler les situations à risques liées à l'utilisation de traitements expérimentaux durant la première vague de la COVID-19. Notre modèle décrit comment, en l'absence de pharmaciens cliniciens dans les unités de soins, l'utilisation exclusive de PharmaCheck (à distance depuis la Pharmacie) a permis de prévenir de potentiels PRP. Ici encore, environ une alerte sur cinq induisait une intervention pharmaceutique acceptée dans la majorité des cas. Certaines situations identifiées par PharmaCheck ont aussi fait l'objet de déclarations de pharmacovigilance. Les enseignements retenus ici étaient : 1 – La gestion autonome de l'outil par la Pharmacie offre une grande agilité (ajout rapides des règles cliniques pour répondre à de nouveaux besoins) ; 2 – PharmaCheck permet d'élargir la couverture des pharmaciens cliniciens pour identifier des PRP (même en l'absence de pharmaciens dans les unités de soins, couverture limitée à quelques situations).

Le second axe de notre travail s'intéressait aux requêtes électroniques alimentant PharmaCheck. Nous avons exploré les modalités de constitution de bases de connaissances cliniques qui permettraient d'identifier efficacement des PRP.

Dans notre troisième étude, nous avons créé des requêtes électroniques pour identifier des prescriptions potentiellement inappropriées et des PRP. Ces requêtes électroniques devaient identifier les mêmes situations à risque que celles mises en évidence par un groupe d'experts dans une étude précédente. Dans cette étude rétrospective, l'évaluation de la performance des requêtes électroniques dans l'identification de ces situations tenait compte de différents critères (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative). Environ trois-quart des situations à risque ont été correctement identifiées. Finalement, nous proposons une liste de requêtes électroniques potentiellement éligibles à une implémentation dans PharmaCheck. Ce travail nous a montré que : 1 – une aide à la décision informatisée permet d'identifier efficacement une proportion importante des situations à risque d'iatrogénie mise en évidence par des experts ; 2 – la prise en compte de critères de performance permettrait de construire une base de connaissances cliniques efficaces. Celle-ci pourrait faciliter la revue de la médication des pharmaciens cliniciens.

Notre dernière étude, s'est focalisée sur l'identification des situations associées à un risque d'iatrogénie médicamenteuse, propres aux spécialités pédiatriques. Nous voulions ainsi identifier quelles situations pourraient être ciblées à l'aide de PharmaCheck. Dans ce travail de master encadré par le doctorant, des médecins spécialisés dans différentes disciplines pédiatriques ont évalué une sélection de PRP. Vingt-quatre situations issues de la littérature ont été retenues sur la base de deux critères cliniques et d'un critère technique. Les critères cliniques étaient évalués par les médecins et concernaient le risque et la pertinence associés à chaque situation décrite. Le critère technique était évalué par le pharmacien en charge de PharmaCheck en fonction du potentiel d'implémentation des requêtes électroniques ciblant ces situations dans notre CDSS. Certaines des situations ont été jugées critiques et pertinentes par tous les médecins sondés. Dans ce cas, PharmaCheck serait utilisé de manière transversale pour couvrir tous les services de pédiatrie. D'autres situations, plus spécifiques, concernaient quelques spécialités médicales. PharmaCheck pourrait alors uniquement couvrir les unités concernées. Les enseignements de cette étude étaient : 1 – PharmaCheck suscite un intérêt de la part des médecins pédiatres qui ont largement contribué à la constitution d'une base de connaissances cliniques ; 2 – la prise en considération de critères cliniques (criticité, pertinence) et techniques (faisabilité technique) a guidé la constitution de cette base.

II. Perspectives

Ces différents travaux laissent entrevoir des perspectives qui pourraient faire l'objet de futures recherches. Nous pensons que 4 axes pourraient particulièrement être explorés : le cadrage de l'utilisation de PharmaCheck ; l'évaluation des impacts cliniques, pratiques et économiques liés à son utilisation ; l'optimisation du modèle actuel ; le développement de nouvelles fonctionnalités et de nouvelles activités.

I – Cadrage de l'utilisation de PharmaCheck

Le modèle expérimenté dans ce travail de recherche reposait sur la contribution d'une ressource pharmaceutique pour la gestion des alertes produites par PharmaCheck. Notre postulat est que la contextualisation par un pharmacien clinicien des situations rapportées par PharmaCheck permet de filtrer les alertes les plus pertinentes. Ainsi, cette activité s'est inscrite dans une nouvelle routine qui complète les activités de pharmacie clinique traditionnelles.

Des travaux pourraient s'intéresser à définir la quantité de ressources en pharmaciens cliniciens optimale, dédiée à cette nouvelle routine. En effet, notre modèle a été conçu pour répondre au manque de ressources en pharmaciens cliniciens et pour couvrir certains risques bien définis. Néanmoins cette activité s'accompagne d'un important travail d'analyse des situations à risque. Au final, un quart des situations notifiées par PharmaCheck menaient à une intervention pharmaceutique en occupant un pharmacien pendant une durée variant de une à plusieurs heures par jour. Les pharmaciens cliniciens assument cette nouvelle routine en plus d'autres missions traditionnelles (préparation et participation aux visites médicales...), aussi, et afin d'éviter une charge de travail trop importante consacrée à cette nouvelle activité, des travaux exploratoires pourraient s'intéresser à définir les ressources optimales requises à l'analyse des alertes produites par PharmaCheck. Cela serait d'autant plus intéressant dans une logique d'expansion de la pharmacie clinique et de la multiplication des alertes et des patients couverts par ce système. A titre de comparaison, les besoins en ressources humaines dans une unité de production sont bien définis et guidés par le nombre de production. A ce titre, les besoins en ressources humaines pourraient également être définis selon le nombre d'alertes à traiter ou suivant la fréquence d'enclenchement des différents types d'alerte. En effet, il est à supposer que des situations impliquant une interaction médicamenteuses strictement contre-indiquée (p.ex. co-prescription de deux anticoagulants) sera plus rapidement traitée qu'une autre situation faisant intervenir une prescription en l'absence d'indication suffisamment claire (et nécessitant une analyse approfondie du dossier médical).

II - Evaluation des impacts cliniques, pratiques et économiques

Notre travail s'est intéressé au développement et à l'évaluation de l'intérêt de PharmaCheck dans la détection de potentiels problèmes reliés à la pharmacothérapie. Cette évaluation portait notamment sur la proportion de situations associées à une intervention pharmaceutique.

L'impact clinique réel de PharmaCheck reste cependant à démontrer. Notre travail laisse supposer que la qualité des prescriptions médicamenteuses se trouve indirectement impactée *via* l'utilisation, par les pharmaciens

cliniciens, de notre outil. Cela ne saurait justifier d'une efficacité « clinique ». Une telle démonstration reposerait sur la mise en place d'un protocole clinique évaluant l'impact de PharmaCheck sur des indicateurs de morbi-mortalité (durée de séjour hospitalier, nombre de réhospitalisation...) en comparaison à des soins courants, sans utilisation de PharmaCheck.

Nous n'avons pas mesuré l'impact de PharmaCheck dans l'optimisation de la revue de la médication précédant les visites médicales. Néanmoins nous proposons une sélection de requêtes électroniques pour l'identification de prescriptions potentiellement inappropriées. De nouvelles recherches seraient donc nécessaires pour déterminer si, sur la base de ces requêtes, PharmaCheck facilite effectivement la préparation des visites médicales. Notamment, il serait intéressant de savoir si leur utilisation permet un gain de temps dans la révision de la pharmacothérapie ou encore d'augmenter le volume des visites hebdomadaires réalisées par les pharmaciens. D'autre part, la révision de la pharmacothérapie en pédiatrie est en cours de mise en place aux HUG. Nous avons identifié une liste de PRP qui pourraient être ciblés par PharmaCheck. De futures recherches nous permettront de déterminer si ces situations sont correctement identifiées.

La mesure de l'impact économique lié à l'utilisation de PharmaCheck constitue un autre axe de recherche intéressant. Nous avons cité des études qui justifiaient un impact économique direct (liées aux coûts des médicaments prescrits) lors de l'utilisation de CDSS dédiés aux pharmaciens cliniciens. Nous n'avons en revanche pas identifié d'étude qui mesurait l'économie indirecte (liée à la prévention des EIM) induite par ces systèmes. Une analyse de ce type permettrait, par ailleurs, de calculer le retour sur investissement de PharmaCheck. De tels travaux ont été conduits aux HUG pour évaluer le retour sur investissement des interventions pharmaceutiques effectuées lors de la participation des pharmaciens cliniciens aux visites médicales.(225) Cette évaluation serait particulièrement utile pour démontrer la rentabilité de Pharmacheck et pour garantir sa pérennité.

III - Optimisation de PharmaCheck

Nos travaux nous laissent penser que la valeur prédictive positive d'intervention des alertes (proportion d'alertes associées à une intervention pharmaceutique) peut être améliorée. Nous avons constaté que ces valeurs, parfois faibles, étaient associées à la qualité des informations utilisées pour enclencher les alertes. Ainsi, dans une perspective d'amélioration du système existant, un travail ciblant l'ajustement des conditions d'enclenchement des alertes serait nécessaire. En effet, des versions optimisées de nos alertes contribueraient à réduire la proportion d'alertes faussement positives. Nous avons par exemple constaté que les alertes relatives aux interactions médicament-pathologie étaient associées à une faible valeur prédictive d'intervention pharmaceutique. Ces alertes reposaient sur la recherche de mots clés caractérisant une pathologie dans les notes d'admission des patients (p.ex. pour l'alerte "médicament abaissant le seuil épileptogène et antécédent d'épilepsie", les termes recherchés étaient "épilepsie", "épileptique", "convulsion"). Or ces termes étaient régulièrement associés à des diagnostics différentiels ou des antécédents traduisant un ancien problème résolu. D'autres alertes identifiaient correctement un problème actif (p.ex. le terme « constipation » était recherché pour les alertes relatives aux "médicament anticholinergique et situations nécessitant une précaution particulière") mais n'étaient pas prise en compte après l'analyse pharmaceutique des dossiers médicaux, malgré une prescription de médicament associé à un risque d'aggravation (p.ex. quétiapine). Le risque de survenue d'un effet indésirable était régulièrement considéré comme dose-dépendant, rendant la situation acceptable vue les faibles doses prescrites. Des recherches pourraient ainsi

s'intéresser à améliorer les critères enclenchant les alertes (p.ex. en redéfinissant les termes caractérisant une pathologie, en paramétrant des doses seuils) puis à comparer les valeurs prédictives positives d'intervention des différentes versions de ces alertes (en l'absence et en présence de critères améliorés).

Une autre perspective serait d'engager une réflexion commune avec d'autres équipes utilisant des CDSS destinés aux pharmaciens cliniciens. L'implantation d'outils commerciaux du même type que PharmaCheck se répand dans un nombre grandissant d'hôpitaux. Nous pensons qu'un retour d'expériences de ces utilisateurs contribuerait à identifier les alertes associées aux meilleures performances. De plus, cette mise en commun permettrait de partager des améliorations mises en œuvre au sein de différentes équipes.

IV - Développements de nouvelles activités et de nouvelles fonctionnalités

L'utilisation d'un nouvel outil informatique soulève la question de sa maintenance. Comme d'autres CDSS, le fonctionnement de PharmaCheck repose sur deux piliers. Il s'agit d'une part des données hébergées dans l'EDC des HUG et d'autre part de la base de connaissance clinique utilisée pour générer des alertes. Or ces deux composantes sont sujettes à des modifications : la structuration des données hébergées dans l'EDC peut varier ; les lignes directrices en lien avec certaines prises en charges médicamenteuses évoluent selon l'état des connaissances. Ces variations exposent les requêtes électroniques à une certaine obsolescence. De futures réflexions devront ainsi être engagées quant au maintien à jour de PharmaCheck et aux ressources allouées dans cette nouvelle activité de routine.

Dans une dimension de recherche et développement, l'intérêt de nouvelles fonctionnalités basées sur un modèle « non-fondé sur les connaissances » pourrait être évalué. Il s'agirait par exemple d'expérimenter une approche utilisant l'intelligence artificielle pour prédire un score associé à la probabilité de présence d'un PRP ou à la probabilité d'une intervention pharmaceutique. Ces scores pourraient être utilisés pour établir une priorité dans l'analyse pharmaceutique des dossiers médicaux ou le traitement des alertes produites par PharmaCheck. Des expérimentations ont été conduites dans ce sens en s'appuyant sur des techniques de Machine Learning pour calculer la probabilité de présence d'un PRP ou de celle d'effectuer une intervention pharmaceutique. (226–228) Le principe de cette approche consiste à créer des règles permettant de prédire la survenue d'un PRP à partir d'un très grand nombre de prescriptions labélisées. Cette labélisation associe à chaque observation une variable binaire du type « 1 = une intervention pharmaceutique a été réalisée ; un PRP a été observé ; 0 = aucune intervention pharmaceutique n'a été réalisée ; aucun PRP n'a été identifié ». Au final, et à l'aide d'algorithmes, cet apprentissage permet à la machine d'identifier les patterns associés à la variable binaire, et par conséquent, de calculer une probabilité de risque pour un nouveau patient.

Liste des annexes

Troisième étude – Développement et évaluation de règles cliniques pour une détection efficace de problèmes reliés à la pharmacothérapie via un système d'aide à la décision clinique

1 - Annexe 1 : Selection of high risk situations that would be targeted as a priority

Quatrième étude – Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux en pédiatrie

2 - Annexe 1 : Vingt règles PharmaCheck utilisées en médecine interne générale adulte

2 - Annexe 2 : Classification des médicaments à haut risque (classes A et B)

2 - Annexe 3 : Tableau répertoriant les 110 situations cliniques pouvant faire l'objet d'une règle à partir de la recherche de littérature

2 - Annexe 4 : Classification des 56 situations cliniques sélectionnées

2 - Annexe 5 : Documents types présentés à chaque intervenant

2 - Annexe 6 : Matrice illustrant le score de criticité

2 - Annexe 7 : Résultats des entretiens pour la criticité et pertinence et score de faisabilité

2 - Annexe 8 : Informations sur l'iatrogénie médicamenteuse chez l'enfant récoltées de manière spontanée lors des entretiens

2 - Annexe 9 : Médicaments néphrotoxiques

1 - Annexe 1

Triggers	DRP classification	DRP targeted	Se	Sp	PPV	NPV
Drug	Drug–drug interaction	Anticholinergic side effects (scopolamine + glycopyrronium)	0.0%	100.0%	0.0%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (amiodarone + clopidogrel)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (atorvastatin + magaldrate)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (atorvastatin + rifampicin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (ciprofloxacin + magaldrate)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (ciprofloxacin + magnesium chloride)	50.0%	100.0%	100.0%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (clopidogrel + ciprofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (clopidogrel + esomeprazole)	66.7%	97.0%	18.2%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (clopidogrel + nifedipine + sertraline)	0.0%	99.7%	0.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (duloxetine + metoprolol)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (glibenclamide + amiodarone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Decreased therapeutic effect (indacaterol + propranolol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (irbesartan + dexamethasone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (levofloxacin + human insulin)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (levofloxacin + magnesium)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (levofloxacin + sodium bicarbonate)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (levothyroxine (T4) + ciprofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (levothyroxine (T4) + magaldrate)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (magaldrate + allopurinol + rosuvastatin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (mycophenolate mofetil + esomeprazole)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (mycophenolate mofetil + levofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (oxycodone + oxycodone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (oxycodone + venlafaxine)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (rivaroxaban + duloxetine)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (ticagrelor + phenobarbital)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (tramadol + dexamethasone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (valproic acid + imipenem + cilastatin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (venlafaxine + rifampicin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect (zolpidem + rifampicin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Decreased therapeutic effect of prednisone underdose (prednisone + magaldrate)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (acenocoumarol + citalopram)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (acenocoumarol + sertraline)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (acetylsalicylic acid + citalopram)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (amlodipine + clarithromycin)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (amlodipine + clopidogrel + esomeprazole)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (atorvastatin + primidone + amiodarone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (atorvastatin + amiodarone)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (atorvastatin)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (cyclosporine + diltiazem)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (clarithromycin + atorvastatin)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (digoxin + clarithromycin)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (escitalopram + esomeprazole)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug	Overprescription—duplicate therapy	Drug accumulation exposing to various side effects (indacaterol + salmeterol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (levofloxacin + probenecid)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (lorazepam + verapamil)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (methadone + tramadol)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (metoprolol + fluoxetine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (paracetamol + rifampicin)	66.7%	100.0%	100.0%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (propranolol + metoclopramide)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%

Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (rivaroxaban + amiodarone)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (simvastatin + cyclosporine)	0.0%	100.0%	0.0%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (simvastatin + clarithromycin)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (simvastatin + diltiazem)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug accumulation exposing to various side effects (venlafaxine + clarithromycin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Drug accumulation exposing to various side effects (venlafaxine + trazodone)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (alprazolam + flurazepam)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (alprazolam + zolpidem)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Over-prescription—duplicate therapy	Drug-induced central nervous system depression (bromazepam + lorazepam)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Over-prescription—duplicate therapy	Drug-induced central nervous system depression (buprenorphine + tramadol)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (clonazepam + buprenorphine + clarithromycin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (clorazepate + pregabalin + risperidone + mirtazapine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Drug-induced central nervous system depression (codeine+ morphine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (codeine+ morphine) (oxazepam + flurazepam)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (codeine+ morphine) (oxazepam + zolpidem)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (tapentadol + tramadol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced central nervous system depression (zolpidem + morphine + mirtazapine + oxazepam)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced hyperkalemia (canagliflozin + valsartan + enoxaparin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced hypotension (clarithromycin + tamsulosin+ losartan)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Over-prescription—duplicate therapy	Drug-induced hypotension (lercanidipine + nifedipine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced lowering of epileptic threshold (paroxetine + tramadol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced lowering of epileptic threshold (tramadol + risperidone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Drug-induced Parkinson's syndrome (biperiden + haloperidol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced Parkinson's syndrome (haloperidol + olanzapine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Drug-induced Parkinson's syndrome (olanzapine + quetiapine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Drug-induced Parkinson's syndrome (paroxetine et trazodone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (domperidone + sulfamethoxazole+ trimethoprim)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (escitalopram + olanzapine + metoclopramide)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (hydroxychloroquine + tolerodine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (amiodarone + haloperidol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (amiodarone + metoprolol)	100.0%	98.7%	20.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (amitriptyline + clarithromycin + haloperidol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (ciprofloxacin + promazine + sertraline)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (citalopram + quetiapine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (clarithromycin + citalopram)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Drug-induced QT interval prolongation (clarithromycin + duloxetine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (clarithromycin + methadone + sulfamethoxazole + trimethoprim)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Drug-induced QT interval prolongation (clarithromycin + moxifloxacin + quetiapine)	0.0%	100.0%	0.0%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (clotiapine + levofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (escitalopram + domperidone + trazodone +)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (escitalopram + quetiapine)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (methadone + fluoxetine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (methadone + salmeterol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (metoclopramide + domperidone)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (metoclopramide + ondansetron)	100.0%	98.7%	20.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (olanzapine + fluconazole)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (ondansetron + domperidone)	50.0%	98.4%	16.7%	99.7%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (ondansetron + droperidol)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (paroxetine + trazodone + ciprofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (ranolazine + venlafaxine + clarithromycin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (risperidone + methadone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (sertraline + clarithromycin)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%

Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (solifenacin + alfuzosin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (tacrolimus + levofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (tizanidine + domperidone)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (tolterodine + ciprofloxacin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (venlafaxine + domperidone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced QT interval prolongation (venlafaxine + sulfamethoxazole + trimethoprim)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced serotonin syndrome (metoclopramide + tramadol)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced serotonin syndrome (mirtazapine + citalopram)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced serotonin syndrome (tapentadol + amitriptyline)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced serotonin syndrome (venlafaxine + tramadol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced serotonin syndrome (paroxetine + trazodone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Drug-induced serotonin syndrome (sertraline + tramadol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Overdosage	Inappropriate daily intake (aciclovir, local)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Overdosage	Inappropriate daily intake (clemastine)	100.0%	98.0%	14.3%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate daily intake (dexamethasone)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate daily intake (metoprolol succinate)	100.0%	95.8%	7.1%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate daily intake (morphine)	100.0%	82.1%	1.8%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate daily intake (nicorandil)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate daily intake (oxybutynin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate daily intake (paracetamol)	50.0%	99.7%	50.0%	99.7%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate daily intake (paroxetine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Inappropriate daily intake (ropinirole)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate daily intake (spironolactone)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate daily intake (torsemide)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (amiodarone)	33.3%	98.0%	14.3%	99.3%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (amiodarone)	33.3%	98.0%	14.3%	99.3%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate dosage (betahistine)	100.0%	99.7%	66.7%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (calcitriol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (escitalopram)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate dosage (esomeprazole)	100.0%	92.2%	7.7%	100.0%
Drug	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Inappropriate dosage (esomeprazole)	100.0%	92.2%	7.7%	100.0%
Drug	Inappropriate treatment duration	Inappropriate dosage (fosfomycin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (levetiracetam)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate dosage (metolazone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Overdosage	Inappropriate dosage (mirtazapine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (nystatin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Underdosage	Inappropriate dosage (oxycodone + naloxone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Inadequate dosage for physiological state	Inappropriate dosage (paracetamol)	33.3%	94.8%	5.9%	99.3%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Inappropriate dosage (salmeterol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Inappropriate time or frequency of administration	Inappropriate dosage (sertraline)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Inappropriate galenic form (short-acting instead of long-acting metoprolol)	50.0%	99.3%	33.3%	99.7%
Drug	Adverse drug events	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (fluticasone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (glycopyrronium + indacaterol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Inappropriate route of administration (thiamine)	66.7%	95.8%	53.8%	97.5%
Drug	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no adrenergic agonist + montelukast)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Parenteral administration while the oral route is available (amoxicillin + clavulanic acid)	100.0%	80.1%	1.6%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Parenteral administration while the oral route is available (metoclopramide)	100.0%	94.4%	10.5%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Parenteral administration while the oral route is available (morphine)	100.0%	89.2%	5.7%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Parenteral administration while the oral route is available (ondansetron)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Parenteral administration while the oral route is available (paracetamol)	100.0%	92.0%	22.6%	100.0%
Drug	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Parenteral administration while the oral route is available (potassium)	0.0%	94.5%	0.0%	99.7%
Drug	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Risk of bleeding (acenocoumarol + acetylsalicylic acid)	100.0%	96.1%	14.3%	100.0%

Drug	Adverse drug events	Risk of bleeding (acenocoumarol + acetylsalicylic acid + paroxetine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (acenocoumarol + acetylsalicylic acid)	100.0%	95.8%	7.1%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (acetylsalicylic acid + acenocoumarol)	100.0%	95.8%	7.1%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (acetylsalicylic acid + duloxetine + rivaroxaban)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (acetylsalicylic acid + paroxetine + enoxaparin)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (acetylsalicylic acid + prednisone + citalopram)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (apixaban + clarithromycin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Risk of bleeding (citalopram + clopidogrel + enoxaparin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Risk of bleeding (enoxaparin + citalopram)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (enoxaparin + citalopram + ibuprofen)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (rivaroxaban + duloxetine + nifedipine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (rivaroxaban + escitalopram)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (rivaroxaban + ibuprofen)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug	Drug–drug interaction	Risk of bleeding (rivaroxaban + simvastatin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug	Adverse drug events	Unfavorable benefit–risk balance (statin + fibrate)	50.0%	100.0%	100.0%	99.7%
Drug–Demographic	Inadequate dosage for physiological state	Benefit/risk balance not favorable given the age (digoxin)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug–Demographic	Adverse drug events	Benefit/risk balance not favorable given the age (estradiol)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Demographic	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Benefit/risk balance not favorable given the age (hydroxyzine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Demographic	Inadequate dosage for physiological state	Benefit/risk balance not favorable given the age (paracetamol)	100.0%	94.5%	5.6%	100.0%
Drug–Demographic	Inadequate dosage for physiological state	Benefit/risk balance not favorable given the weight (paracetamol)	40.0%	96.7%	16.7%	99.0%
Drug–Demographic	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (ezetimibe + simvastatin + advanced age)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (amoxicillin and clavulanic acid + hepatotoxicity)	100.0%	94.1%	5.3%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (duloxetine + hyponatremia)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (esomeprazole + vitamin B12 deficiency)	50.0%	95.8%	7.1%	99.7%
Drug–Lab	Underdosage	Contraindication/precaution of use (levothyroxine + high TSH levels)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (montelukast + hepatotoxicity)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (non-fractionated heparin + no acute renal failure)	100.0%	89.2%	8.3%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Contraindication/precaution of use (paracetamol dosage not adjusted to hepatotoxicity)	33.3%	61.0%	0.8%	98.9%
Drug–Lab	Over-prescription—duplicate therapy	Contraindication/precaution of use (potassium chloride + hyperkalemia)	66.7%	95.1%	11.8%	99.7%
Drug–Lab	Over-prescription—duplicate therapy	Contraindication/precaution of use (potassium chloride + normokalemia)	100.0%	90.9%	3.4%	100.0%
Drug–Lab	Over-prescription—duplicate therapy	Contraindication/precaution of use (sodium bicarbonate + alkalosis)	100.0%	95.1%	6.3%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (tizanidine + hepatotoxicity)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (torasemide + hypokalemia)	100.0%	81.8%	1.8%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (venlafaxine + hyponatremia)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (ciprofloxacin not adjusted to renal impairment)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug–Lab	Inappropriate treatment duration	Drug accumulation exposing to various side effects (folic acid + supranormal blood folate levels)	100.0%	99.0%	40.0%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (gabapentin not adjusted to renal impairment)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Drug accumulation exposing to various side effects (ibuprofen + acute kidney failure)	0.0%	99.7%	0.0%	99.7%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (imipenem and cilastatin not adjusted to (mild) renal impairment)	100.0%	96.7%	9.1%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (imipenem and cilastatin not adjusted to (severe) renal impairment)	100.0%	98.0%	14.3%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (losartan + acute kidney failure)	0.0%	99.7%	0.0%	99.7%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (morphine dosage not adjusted to renal impairment)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Lab	Underdosage	Drug accumulation exposing to various side effects (parenteral amoxicillin + clavulanic acid IV not adjusted to renal impairment)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (piperacillin and tazobactam not adjusted to renal impairment)	100.0%	95.1%	6.3%	100.0%
Drug–Lab	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (sitagliptin not adjusted to renal impairment)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug–Lab	Overdosage	Drug accumulation exposing to various side effects (supratherapeutic blood level of levetiracetam)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Drug accumulation exposing to various side effects (trospium + acute kidney failure)	0.0%	100.0%	0.0%	99.7%
Drug–Lab	Adverse drug events	Drug accumulation exposing to various side effects (valsartan + acute kidney failure)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Hepatic side effect (riluzole + abnormal liver biochemicals tests)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug–Lab	Adverse drug events	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (amiodaron)	100.0%	97.4%	11.1%	100.0%
Drug–Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (clarithromycin)	100.0%	92.5%	8.0%	100.0%

Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (dapagliflozin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (glibenclamide)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (gliclazide)	100.0%	98.7%	33.3%	100.0%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (glimepiride or metformin or sitagliptin)	66.7%	91.4%	32.4%	97.8%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (insulin aspart)	70.0%	86.2%	14.6%	98.8%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (insulin glargine)	33.3%	99.7%	50.0%	99.3%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (insulin protamine)	100.0%	96.7%	37.5%	100.0%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (levothyroxine)	100.0%	95.4%	6.7%	100.0%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (linagliptin)	66.7%	100.0%	100.0%	99.7%
Drug-Lab	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (polystyrene sulfonate)	0.0%	96.4%	0.0%	99.7%
Drug-Lab	Adverse drug events	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (prednisone)	100.0%	84.3%	5.9%	100.0%
Drug-Lab	Adverse drug events	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (valproic acid)	100.0%	98.7%	20.0%	100.0%
Drug-Lab	Adverse drug events	Non-compliance with guidelines (electrolytes with carbohydrates + normoglycemia)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Lab	Inadequate dosage for physiological state	Risk of bleeding (apixaban + acute kidney failure)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Lab	Inadequate dosage for physiological state	Risk of bleeding (rivaroxaban + acute kidney failure)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Lab	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no calcium carbonate with hyperphosphatemia)	100.0%	90.2%	9.1%	100.0%
Drug-Lab	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no folic acid with folate deficiency)	0.0%	94.1%	0.0%	99.7%
Drug-Lab	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no iron with iron deficiency anemia)	100.0%	93.2%	4.5%	100.0%
Drug-Lab	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no iron with iron deficiency)	100.0%	88.3%	2.7%	100.0%
Drug-Lab	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no potassium supplementation with hypokalemia)	100.0%	41.4%	2.2%	100.0%
Drug-Lab	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no vitamin D3 with hypovitaminosis D)	27.8%	90.0%	14.7%	95.3%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (amitriptyline + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (darifenacin + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (fexofenadine + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (galantamine + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (hydroxyzine + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (solifenacin + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Anticholinergic side effects (trospium + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Central nervous system side effects (sertraline + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (acetylsalicylic acid + gastritis)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (acetylsalicylic acid + ischemic heart disease)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug-Problem	Overdosage	Contraindication/precaution of use (amoxicillin and clavulanic acid dosage not adjusted to indication)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (bromazepam or zolpidem + confusion)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (cetirizine + at-risk condition)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (clomethiazole + confusion)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (cyproterone + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Inadequate dosage for physiological state	Contraindication/precaution of use (duloxetine + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Inappropriate time or frequency of administration	Contraindication/precaution of use (enalapril dosage not adjusted to indication)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (ibuprofen + at-risk condition)	100.0%	98.0%	14.3%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (lorazepam + cognitive disorders)	100.0%	98.7%	20.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Contraindication/precaution of use (nitroglycerine + at-risk condition)	100.0%	93.2%	4.5%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (olanzapine + at-risk condition)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug-Problem	Inadequate dosage for physiological state	Contraindication/precaution of use (paracetamol dosage not adjusted to hepatic steatosis)	0.0%	99.0%	0.0%	99.7%
Drug-Problem	Inadequate dosage for physiological state	Contraindication/precaution of use (paracetamol dosage not adjusted to liver alcoholism)	33.3%	95.7%	13.3%	98.6%
Drug-Problem	Inadequate dosage for physiological state	Contraindication/precaution of use (paracetamol dosage not adjusted to liver cancer)	6.3%	97.6%	12.5%	95.0%
Drug-Problem	Inadequate dosage for physiological state	Contraindication/precaution of use (paracetamol dosage not adjusted to undernutrition and renal failure)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (systemic antibiotic + viral bronchitis)	100.0%	86.3%	2.3%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (ticagrelor + at-risk condition)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (tramadol + at-risk condition)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (zolpidem + at-risk condition)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Inadequate dosage for physiological state	Drug accumulation exposing to various side effects (zolpidem dosage not adjusted to renal impairment)	100.0%	96.4%	8.3%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no ACE inhibitor + ACE inhibitor indication)	100.0%	96.1%	14.3%	100.0%

Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no acetylsalicylic acid + acetylsalicylic acid indication)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no amiodarone + amiodarone indication)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no angiotensin II receptor blockers or ACE inhibitor + heart failure)	50.0%	94.1%	5.3%	99.7%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no angiotensin II receptor blockers or ACE inhibitor + angiotensin II receptor blockers or ACE inhibitor, except heart failure)	66.7%	78.0%	2.9%	99.6%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no anticoagulants + anticoagulants indication)	100.0%	96.1%	7.7%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no antiretroviral + antiretroviral indication)	100.0%	99.0%	25.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no calcium + vitamin D3 + calcium + vitamin D3 indication)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no fluticasone with salmeterol + fluticasone with salmeterol indication)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no metformin + metformin indication)	100.0%	87.3%	2.5%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no metoprolol + metoprolol indication)	100.0%	96.7%	9.1%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no mirtazapine + mirtazapine indication)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no propranolol + propranolol indication)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no statin + statin indication)	75.0%	64.5%	7.9%	98.5%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no valproic acid + valproic acid indication)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Non-compliance with guidelines (no vitamin B1 + vitamin B1 indication)	50.0%	97.7%	12.5%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (acetylcysteine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (acetylsalicylic acid)	66.7%	76.9%	8.0%	98.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (aciclovir)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (alendronate)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (allopurinol)	80.0%	98.3%	44.4%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (amoxicillin + clavulanic acid)	100.0%	72.2%	2.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (atorvastatin)	100.0%	87.9%	5.1%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (betahistine)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (calcium and vitamin D3)	100.0%	84.7%	2.1%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (calcium or vitamin D3)	18.2%	97.0%	18.2%	97.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (cetirizine)	66.7%	96.4%	15.4%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (acetylpiridine)	100.0%	98.3%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (citalopram)	50.0%	97.7%	12.5%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (clopidogrel)	100.0%	95.4%	6.7%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (diltiazem)	0.0%	99.7%	0.0%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (diltiazem)	0.0%	99.7%	0.0%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (domperidone)	100.0%	90.9%	3.4%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (duloxetine)	100.0%	99.0%	40.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (dutasteride + tamsulosin)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (enoxaparin)	62.5%	58.0%	3.8%	98.3%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (enoxaparin)	62.5%	58.0%	3.8%	98.3%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (escitalopram)	33.3%	96.7%	9.1%	99.3%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (esomeprazole)	73.0%	66.2%	40.6%	88.6%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (estradiol + norethisterone)	50.0%	100.0%	100.0%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (fexofenadine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (finasteride)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (fluconazole)	100.0%	98.0%	14.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (fluoxetine)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (folic acid)	66.7%	95.7%	23.5%	99.3%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (fondaparinux)	50.0%	93.8%	5.0%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (iron supplementation)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (latanoprost)	100.0%	99.7%	50.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (levetiracetam)	100.0%	98.4%	16.7%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (levothyroxine)	50.0%	95.4%	6.7%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (lisinopril)	100.0%	96.7%	9.1%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (lorazepam)	100.0%	83.7%	2.0%	100.0%

Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (magaldrate)	100.0%	94.8%	5.9%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (mebeverine)	100.0%	98.0%	14.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (metformin)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (metoprolol)	50.0%	95.4%	6.7%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (mirabegron)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (mirtazapine)	40.0%	98.3%	28.6%	99.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (nitroglycerine)	100.0%	93.5%	4.8%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (nystatin)	100.0%	97.1%	10.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (pancreatin)	100.0%	98.4%	16.7%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (paroxetine)	100.0%	98.7%	42.9%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (picosulfate)	100.0%	68.4%	1.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (pramipexole)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (prednisone)	100.0%	82.1%	1.8%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (pregabalin)	100.0%	96.7%	16.7%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (primidone)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (quetiapine)	50.0%	96.4%	8.3%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (ranitidine)	50.0%	99.7%	50.0%	99.7%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (risedronate)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (risperidone)	100.0%	98.7%	20.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (salmeterol + fluticasone)	100.0%	91.2%	3.6%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (sertraline)	100.0%	98.4%	37.5%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (solifenacin)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (tamsulosin)	60.0%	97.4%	27.3%	99.3%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (terazosin)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (tizanidine)	100.0%	98.4%	16.7%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (trazodone)	100.0%	97.7%	12.5%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (valproic acid)	100.0%	99.0%	40.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (venlafaxine)	100.0%	97.1%	10.0%	100.0%
Drug-Problem	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (vitamin B)	40.0%	90.8%	6.7%	98.9%
Drug-Problem	Adverse drug events	Untreated condition (no metoprolol + metoprolol indication)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Drug-Vital signs	Overdosage	Benefit/risk balance not favorable given the age (high-dosage atorvastatin)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Vital signs	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (duloxetine and arterial hypertension)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Vital signs	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (oxycodone without laxatives and constipation)	0.0%	100.0%	0.0%	99.7%
Drug-Vital signs	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (tapentadol without laxatives and constipation)	0.0%	99.7%	0.0%	99.7%
Drug-Vital signs	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (tramadol without laxatives and constipation)	33.3%	97.0%	10.0%	99.3%
Drug-Vital signs	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (oxazepam)	100.0%	85.7%	2.2%	100.0%
Drug-Vital signs	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (morphine)	100.0%	89.9%	3.1%	100.0%
Drug-Vital signs	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (oxycodone)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Vital signs	Underdosage	Treatment without clear indication exposing to a side effect (paracetamol + codeine)	100.0%	99.3%	33.3%	100.0%
Drug-Vital signs	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (paracetamol)	100.0%	72.3%	1.2%	100.0%
Drug-Vital signs	Inappropriate route of administration or galenic formulation	Untreated condition (no non-opioid or weak opioid analgesic + pain)	100.0%	38.4%	0.5%	100.0%
Complex queries	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Contraindication/precaution of use (angiotensin II receptor blockers or ACE inhibitor + at-risk condition)	66.7%	83.0%	3.7%	99.6%
Complex queries	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (buprenorphine or methadone or morphine without laxatives and constipation)	54.5%	93.6%	24.0%	98.2%
Complex queries	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (hydromorphone + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Complex queries	Adverse drug events	Contraindication/precaution of use (prednisone + at-risk condition)	100.0%	83.7%	2.0%	100.0%
Complex queries	Adverse drug events	Drug-induced central nervous system depression (clemastine + at-risk condition)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Complex queries	Inadequate dosage for physiological state	Inappropriate dosage (over-dosed digoxin + at-risk condition)	0.0%	99.0%	0.0%	99.7%
Complex queries	Inadequate dosage for physiological state	Inappropriate dosage (over-dosed paracetamol + at-risk condition)	0.0%	93.8%	0.0%	99.3%
Complex queries	Underdosage	Inappropriate dosage (under-dosed spirinolactone + conditions requiring high dosage)	66.7%	98.0%	25.0%	99.7%
Complex queries	Underdosage	Inappropriate dosage (under-dosed statin + conditions requiring high dosage)	0.0%	98.7%	0.0%	99.7%
Complex queries	Inappropriate monitoring	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (enoxaparin)	100.0%	96.7%	9.1%	100.0%
Complex queries	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (lactic acid producing organisms)	100.0%	99.3%	66.7%	100.0%

Complex queries	Adverse drug events	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (memantine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Complex queries	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Inappropriate monitoring for benefit/risk balance assessment (ranolazine)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Complex queries	Over-prescription—duplicate therapy	Treatment without clear indication exposing to a side effect (magnesium chloride)	93.8%	89.0%	31.9%	99.6%
Complex queries	Overdosage	Treatment without clear indication exposing to a side effect (statin at high dosage)	100.0%	95.8%	7.1%	100.0%
Complex queries	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no heparin + heparin indication)	0.0%	97.4%	0.0%	99.7%
Complex queries	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no magnesium chloride + magnesium chloride indication)	100.0%	97.1%	10.0%	100.0%
Complex queries	Untreated indication/non-compliance with guidelines	Untreated condition (no spironolactone + spironolactone indication)	100.0%	95.4%	6.7%	100.0%

2 - Annexe 1

PharmaCheck	
Catégorie de risque	Description de la règle clinique
Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale	Prescription d'un ACOD en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Cler \leq 30mL/min)
	Prescription d'un AVK en présence d'un INR supra-thérapeutique (\geq 4)
	Prescription de colchicine en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Cler \leq 30mL/min)
	Prescription de morphine en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Cler \leq 15mL/min)
	Prescription de metformine en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Cler \leq 30mL/min)
	Prescription de metformine en présence d'une hyperlactatémie (lactate \leq 30mL/min)
	Prescription d'héparine (HNF, HBPM) en présence d'une thrombocytopenie (plaquettes \leq 50 G/L)
	Prescription de digoxine en présence d'une dyskaliémie (kaliémie \leq 3.5 mM ou kaliémie \geq 5.5 mM)
	Prescription de digoxine en présence de taux élevés de digoxinémie (\geq 3 nM)
	Prescription d'une molécule hypoglycémiant en présence d'hypoglycémie (glycémie \leq 4 mM)
	Prescription de vancomycine en présence d'un taux élevé de vancomycinémie (\geq 25 mg/L)
	Prescription de gentamicine avec un haut taux sanguin (gentamicinémie \geq 1mg/L) ; Prescription de tobramycine avec un haut taux sanguin (tobramycinémie \geq 1mg/L) ; Prescription d'amikacine avec un haut taux sanguin (amikacinémie \geq 5 mg/L)
Médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution	Patient avec une contre-indication aux molécules anticholinergiques en présence \geq 1 médicament associé à un effet indésirable anticholinergique
	Patient avec un historique d'épilepsie en présence de \geq 1 médicament qui peut exacerber l'épilepsie
	Patient avec une contre-indication aux AINS et présence de \geq 1 AINS
Interaction médicamenteuse	Co-prescription de 2 anticoagulants
	Co-prescription de 2 médicaments pouvant potentiellement causer un syndrome sérotoninergique
Mode d'administration inadéquat	Planification des doses de méthotrexate à moins de 7 jours d'intervalle
	Prescription de KCl intraveineux à un débit \geq 1 mmol/heure
	Prescription d'une perfusion intraveineuse intermittente de KCl à une concentration de \geq 0.8 mmol/mL ou perfusion intraveineuse continue de KCl à une concentration de \geq 1.0 mmol/mL

ACOD : Anticoagulant oral direct
AINS : Antiinflammatoires non stéroïdiens
AVK : Antivitamine K
CG - Cler : Clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault
HBPM : Héparines de bas poids moléculaire
HNF : Héparines non fractionnées
INR : International Normalized Ratio
KCl : Chlorure de potassium

2 - Annexe 2

Médicaments à très haut risque aux soins intensifs de pédiatrie Classe A	Médicaments à haut risque en pédiatrie Classe B
Amiodarone	Acide valproïque
Calcium IV	Aspirine
Chlorure de potassium	Ceftriaxone
Codéine	Dompéridone
Digoxine	Ibuprofène
Dopamine	Méthylphénidate
Gentamicine	Midazolam
Héparines	Paracétamol
Insuline	Salbutamol
Méthotrexate*	Théophylline
Morphine	Vancomycine
Phénytoïne	Vitamine K
Propofol	AINS
Tramadol	Antiépileptiques
Vincristine*	Antihypertenseurs
APT	
Immunosuppresseurs	
Opioides	

* Faisant partie également des médicaments associés aux *never events*

2 - Annexe 3

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
1	IPP	A02BC	Prescription d'un IPP et d'un AINS sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	Risque des IPP : infection à C difficile, pneumonies, augmentation du risque de fractures	USI / Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Joret-Descout, P., S. Dauger, M. Bellaïche, O. Bourdon, et S. Prot-Labarthe. « Guidelines for Proton Pump Inhibitor Prescriptions in Paediatric Intensive Care Unit ». International Journal of Clinical Pharmacy 39, no 1 (février 2017): 181-86. https://doi.org/10.1007/s11096-016-0420-4 .
2	IPP	A02BC	Prescription d'un IPP et d'un corticostéroïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	Risque des IPP : infection à C difficile, pneumonies, augmentation du risque de fractures	USI / Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Joret-Descout, P., S. Dauger, M. Bellaïche, O. Bourdon, et S. Prot-Labarthe. « Guidelines for Proton Pump Inhibitor Prescriptions in Paediatric Intensive Care Unit ». International Journal of Clinical Pharmacy 39, no 1 (février 2017): 181-86. https://doi.org/10.1007/s11096-016-0420-4 .
3	IPP	A02BC	Prescription d'un autre IPP que la suspension orale pédiatrique d'oméprazole si administration par sonde	Risque de prescription d'une forme non adaptée à la sonde	Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Document des HUG : Administration d'(ES)-Oméprazole en pédiatrie https://pharmacie.hug.ch/informedic/utlismedic/omeprazole_susp.pdf
4	Dompéridone	A03FA03	Prescription de dompéridone à > 1.2 mg/kg/jour et maximum 20mg	Risque augmenté d'arythmies et de mort cardiaque soudaine	Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
5	Insuline	A10A	Prescription d'insuline soluble au patient au besoin	Risque accru d'épisodes d'hypoglycémie importants notamment nocturnes	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
6	Hypoglycémiant : insuline et antidiabétiques (sulfonylurées, glimides)	A10A & A10BB & A10BX	Prescription d'insuline ou d'AD hypoglycémiant et glycémie < 4 mmol/l	Arythmies, coma, mort	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Maaskant, Jolanda M., Anne Eskes, Petra van Rijn-Bikker, Diederik Bosman, Wim van Aalderen, et Hester Vermeulen. « High-Alert Medications for Pediatric Patients: An International Modified Delphi Study ». Expert Opinion on Drug Safety 12, no 6 (novembre 2013): 805-14. https://doi.org/10.1517/14740338.2013.825247 . Document des HUG : Diabète connu – procédure HUG - SAUP https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/saup_professionnels/fichiers/diabete_connu.pdf

7	Vitamine D	A11CC	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques (nourissons pendant la 1ère année de vie : 400UI ; dès la 2ème année de vie : 600UI)	Nourrisson et petit enfant : rachitisme classique, retard de croissance, diminution des défenses immunitaires et hypotonie musculaire ; Adolescent : douleurs musculaires, des jambes ou articulaires, état de fatigue ou convulsions hypocalcémiques	Néonatalogie / Pédiatrie générale	< 18 ans	Prescription	Non	Pédiatrie suisse. « Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique concernant l'apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre ? », 1 août 2012. https://www.paediatricschweiz.ch/fr/recommandations-de-loffice-federal-de-la-sante-publique-concernant-lapport-en-vitamine-d-en-suisse-quelle-signification-pour-le-pediatre/ . NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
8	AVK	B01AA	Prescription d'un AVK et INR > 4	Risque de saignements	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.05.008 .
9	Héparines (HBPM et HNF)	B01AB	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	HIT : thrombocytopenie induite par l'héparine (plus rare chez l'adulte, mais plus de complications importantes) et saignements	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.05.008 .
10	HBPM	B01AB	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs SwissPedDose (< 28 jours : 0.75 - 2 mg/kg/dose ; 1 - 2 mois : 1.5mg/kg/dose ; 2 mois à 18 ans : 1mg/kg/dose) et activité anti-Xa anormale	Risque de saignements	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.05.008 . Données SwissPedDose : https://db.swisspeddose.ch/fr/
11	HBPM	B01AB	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	Risque de surdosage et donc de saignement	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.05.008 .
12	HBPM	B01AB	Prescription d'une HBPM et fonction rénale altérée sans ajustement de la dose	Augmentation du risque de saignement	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
13	Héparine	B01AB01	Prescription d'héparine IV pour le traitement d'événements thromboemboliques utilisant le mauvais dosage ou le mauvais débit d'injection basé sur le protocole local	Risque de dosage supra- ou sous-thérapeutique	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
14	Antiagrégants plaquettaires	B01AC	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant	Augmentation du risque de saignement chez un patient avec un historique de troubles du saignement	Cardiologie / Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

15	Vitamine K	B02BA01	Non prescription de vitamine K à 4h, 4 jours et 4 semaines de vie	Risque d'hémorragie	Néonatalogie et maternité	< 28 jours	Prescription	Oui / B	Document des HUG : Prophylaxie vitamine K https://headtooe.s3.eu-west-3.amazonaws.com/uploads/knowledge_item_media/file/1022/NEONATOLOGIE_Prophylaxie_Vitamine_K_2020.pdf NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
16	Chlorure de potassium	B05XA01	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	Arythmie, arrêt cardiaque, nécrose	USI / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	White, Jeanette R. M., Michael A. Veltri, et James C. Fackler. « Preventing Adverse Events in the Pediatric Intensive Care Unit: Prospectively Targeting Factors That Lead to Intravenous Potassium Chloride Order Errors ». <i>Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies</i> 6, no 1 (janvier 2005): 25-32. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149832.76329.90 .
17	Chlorure de potassium	B05XA01	Les suppléments de KCl sont poursuivis plus longtemps que nécessaire	Risque d'hyperkaliémie	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
18	Chlorure de potassium	B05XA01	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l) par voie périphérique	Arythmies	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
19	Digoxine	C01AA05	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie	Augmentation de la toxicité de la digoxine	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Théone, Sarah, Sebastian Carballo, David Carballo, et Christophe Marti. « [Digoxin and atrial fibrillation in 2016] ». <i>Revue Medicale Suisse</i> 12, no 535 (19 octobre 2016): 1758-60.
20	Digoxine	C01AA05	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	Renforcement de la toxicité des glucosides	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Théone, Sarah, Sebastian Carballo, David Carballo, et Christophe Marti. « [Digoxin and atrial fibrillation in 2016] ». <i>Revue Medicale Suisse</i> 12, no 535 (19 octobre 2016): 1758-60. Compendium : https://compendium.ch/product/1373861-digoxine-juvise-sol-inj-0-5-mg/mpro#MPro7300
21	Digoxine	C01AA05	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr	Augmentation de la toxicité de la digoxine	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Théone, Sarah, Sebastian Carballo, David Carballo, et Christophe Marti. « [Digoxin and atrial fibrillation in 2016] ». <i>Revue Medicale Suisse</i> 12, no 535 (19 octobre 2016): 1758-60.
22	Digoxine	C01AA05	Dose de digoxine non revue en fonction de la diminution de la clairance rénale	Risque augmenté de dose supra-thérapeutique et d'effets indésirables	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
23	Amiodarone	C01BD01	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans re-calcule de la dose de digoxine	Risque de toxicité de la digoxine	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
24	Dobutamine et dopamine	C01CA07 & C01CA04	Administration de dopamine à la place de dobutamine (ou inversement)	Augmentation de la toxicité cardiovasculaire	USI	< 18 ans	Administration	Oui / A	UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/dobutamine-drug-information & https://www.uptodate.com/contents/dobutamine-drug-information ISMP : https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/talmanletters.pdf

25	Furosémide	C03CA01	Prescription de furosémide et hypokaliémie, hyponatrémie ou hypovolémie	Risque de troubles électrolytiques et arythmies	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Nydert, Per, Antonia Kumlien, Mikael Norman, et Synnöve Lindemalm. « Cross-Sectional Study Identifying High-Alert Substances in Medication Error Reporting among Swedish Paediatric Inpatients ». <i>Acta Paediatrica</i> (Oslo, Norway; 1992) 109, no 12 (décembre 2020): 2810-19. https://doi.org/10.1111/apa.15273 . Compendium : https://compendium.ch/product/5800-lasix-sol-inj-20-mg-2ml/mpro#Mpro7200 UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/furosemide-drug-information?sectionName=Pediatric&topicId=8482&search=furosémide&usage_type=panel&anchor=F174871&source=panel_search_result&selectedTitle=1-148&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F174871
26	Diurétiques d'épargne potassiques (sauf antagonistes de l'aldostérone)	C03DB	Prescription de diurétiques d'épargne potassique (sauf spironolactone, éplérénone) à un patient recevant également un IECA ou un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II	Augmentation du risque d'hypercalcémie cardiaque	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
27	Bêta-bloquants	C07A	Prescription d'un bêta-bloquant à un patient asthmatique	Risque de bronchoconstriction chez l'asthmatique et détérioration de l'état	Pneumologie / Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
28	Antiseptique iodé (Bétadine, ...)	D08AG	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois	Risque d'hypothyroïdie	Chirurgie	< 6 mois	Prescription	Non	https://compendium.ch/product/4930-betadine-onguent-desinfectant/mpro#Mpro7200 Aitken, Julie, et Fiona L. R. Williams. « A Systematic Review of Thyroid Dysfunction in Preterm Neonates Exposed to Topical Iodine ». <i>Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition</i> 99, n° 1 (janvier 2014): F21-28. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303799 .
29	Isotrétinoïne	D10BA01	Renouvellement d'une prescription d'isotrétinoïne sans contraception et/ou évaluation d'une grossesse en cours	Risque de malformation fœtale	Tout service	> 12 ans < 18 ans	Prescription	Non	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, n° 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 . Compendium : https://compendium.ch/product/6840-roaccutan-caps-20-mg/mpro#Mpro7200
30	Hydrocortisone	H02AB09	Échec d'augmentation des doses de maintien d'hydrocortisone pour les "sick days doses"	Diminution du risque de choc	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016) : 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
31	Tétracyclines (doxycycline, minocycline, ...)	J01AA	Prescription d'une tétracycline avec de l'isotrétinoïne	Hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale)	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Compendium : https://compendium.ch/product/24274-vibramycine-tabs-cpr-100-mg/risks Autret-Leca, Elisabeth, Carmen Kreft-Jais, Elisabeth Elefant, Hawaré Cissoko, François Darrouzain, Lamia Grimaldi-Bensouda, Sarah Attia, et Annie Pierre Jonville-Béra. « Isotretinoin Exposure during Pregnancy: Assessment of Spontaneous Reports in France ». <i>Drug Safety</i> 33, n° 8 (1 août 2010): 659-65. https://doi.org/10.2165/11536250-000000000-00000 .
32	Tétracyclines (doxycycline, minocycline, ...)	J01AA	Prescription d'une tétracycline chez un enfant < 8 ans	Coloration des dents permanente des dents et de la muqueuse orale, retard de développement osseux	Tout service	< 8 ans	Prescription	Non	Sánchez, Andrés R., Roy S. Rogers, et Phillip J. Sheridan. « Tetracycline and Other Tetracycline-Derivative Staining of the Teeth and Oral Cavity ». <i>International Journal of Dermatology</i> 43, no 10 (octobre 2004): 709-15. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x . Meyers, Rachel S., Jennifer Thackray, Kelly L. Matson, Christopher McPherson, Lisa Lubsch, Robert C. Hellinga, et David S. Hoff. « Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDS List ». <i>The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG</i> 25, n° 3 (2020): 175-91. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 .

33	Pénicilline	J01C	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	Réaction allergique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Richter, Anja, Ian Bates, Meera Thacker, Yogini Jani, Bryan O'Farrell, Caroline Edwards, Helen Taylor, et Rob Shulman. « Impact of the Introduction of a Specialist Critical Care Pharmacist on the Level of Pharmaceutical Care Provided to the Critical Care Unit ». <i>The International Journal of Pharmacy Practice</i> 24, no 4 (août 2016): 253-61. https://doi.org/10.1111/ijpp.12243 .
34	Pénicilline	J01C	Pénicilline contenant un composé prescrit à un patient allergique à la pénicilline sans raisonnement	Risque de réaction d'hyper-sensibilité	Tout service	<18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
35	Amoxicilline	J01CA04	Un antibiotique autre que l'amoxicilline comme traitement de 1ère intention pour l'OMA, l'angine à streptocoque ou la sinusite (sauf si allergie)	Risque de mauvais choix d'antibiotique	Tout service (sauf urgences)	< 18 ans	Prescription	Non	Site internet – PIGS (Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland) : http://www.pigs.ch/pigs/05-documents/doc/reco2010-f.pdf
36	Co-amoxicilline	J01CR02	Prescription de Co-Amoxicilline per os 2x/jour au lieu de 3x/jour	Risque de troubles digestifs	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Document des HUG : Formes pédiatriques d'amoxicilline / ac.clavulanique https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/CoAmoxi_ped.pdf
37	Piperacilline-tazobactam	J01CR05	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	Risque accru de fièvre, myélotoxicité, thrombocytopénie et leucopénie	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Diab Cáceres, Layla, María Celeste Marcos, et Rosa María Girón Moreno. « Cystic Fibrosis and Piperacillin-Tazobactam: Adverse Reactions ». <i>Archivos De Bronconeumologia</i> 51, no 12 (décembre 2015): 664-65. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.014 .
38	Ceftriaxone & calcium IV	J01DD04	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	Toxicité pulmonaire et rénale	Néonatalogie	< 28 jours	Prescription	Oui / A	Fonzo-Christe, Caroline, Lucie Bouchoud, et Riccardo Pfister. « Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie ». <i>Nutrition Clinique et Métabolisme</i> 31, no 1 (1 février 2017): 24-27. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.001 . NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
39	Ceftriaxone	J01DD04	Ceftriaxone prescrite à une dose de 50 mg/kg au lieu de 80 mg/kg pour les infections sévères / septicémie chez un patient > 1 mois	Concentration sous-thérapeutique potentielle	Tout service	< 1 mois	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
40	Méropénem	J01DH02	Prescription de méropénem à une dose de 20 mg/kg au lieu de 40 mg/kg pour une méningite ou une exacerbation de fibrose kystique	Concentration sous-thérapeutique potentielle	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

41	Triméthoprim & sulfaméthoxazole	J01EE01	Prescription de triméthoprim - sulfaméthoxazole à un nouveau-né	Risque d'ictère nucléaire	Néonatalogie	< 28 jours	Prescription	Non	Choonara, Imti, et Helen Sammons. « Paediatric Clinical Pharmacology in the UK ». Archives of Disease in Childhood 99, no 12 (1 décembre 2014): 1143-46. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306853 . NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
42	Macrolides	J01FA	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine ou acénocoumarol sans ajustement de la dose	Diminution du métabolisme de la warfarine et augmentation de l'INR et du risque de saignement	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
43	Macrolides	J01FA	Prescription d'un macrolide et avec une autre molécule interagissant sur le QT	Risque de prolongation de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
44	Macrolides	J01FA	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	Augmentation des doses des immunosuppresseurs (interaction médicamenteuse)	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
45	Aminosides (neomycine, tobramycine, amikacine, gentamicine, ...)	J01G	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique (vancomycine, erythromycine, furosémide, ciplastine, carbopatine, oxaliplatine, ...)	Risque de perte de l'audition	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Lanvers-Kaminsky, C., Ag Am Zehnhoff-Dinnesen, R. Parfitt, et G. Ciarimboli. « Drug-Induced Ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and Protective Strategies ». Clinical Pharmacology and Therapeutics 101, no 4 (avril 2017): 491-500. https://doi.org/10.1002/cpt.603 .
46	Aminosides (neomycine, tobramycine, amikacine, gentamicine, ...)	J01G	Traitement par aminosides (gentamicine, tobramycine ou amikacine) et des taux résiduels supra-thérapeutiques	Néphrotoxicité, ototoxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Maaskant, Jolanda M., Anne Eskes, Petra van Rijn-Bikker, Diederik Bosman, Wim van Aalderen, et Hester Vermeulen. « High-Alert Medications for Pediatric Patients : An International Modified Delphi Study ». Expert Opinion on Drug Safety 12, no 6 (novembre 2013): 805-14. https://doi.org/10.1517/14740338.2013.825247 . Document des HUG : TDM aminosides https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/tm_aminosides_ped_neo.pdf
47	Gentamicine	J01GB03	Prescription de gentamicine avec une fonction rénale diminuée sans ajustement de la dose/fréquence	Augmentation du risque de toxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
48	Gentamicine	J01GB03	Prescription de gentamicine selon le calcul par rapport au poids actuel au lieu du poids idéal chez un patient obèse	Augmentation du risque de toxicité / surdosage	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

49	Vancomycine	J01XA01	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	Néphrotoxicité, ototoxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Leopoldino, Ramon Duarte, Marco Tavares Santos, Tatiana Xavier Costa, Rand Randall Martins, et António Gouveia Oliveira. « Drug related problems in the neonatal intensive care unit: incidence, characterization and clinical relevance ». BMC Pediatrics 19 (26 avril 2019). https://doi.org/10.1186/s12887-019-1499-2 Document HUG : Administration et TDM de la vancomycine en néonatalogie et pédiatrie https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utillsmedic/dm_vancomycine_ped_neo.pdf
50	Vancomycine	J01XA01	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 min	Risque de réactions sévères dû à la perfusion rapide	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
51	Nitrofurantoïne	J01XE01	Prescription de nitrofurantoïne à un patient avec une insuffisance rénale Clcr < 60ml/min	Risque de neuropathie périphérique et diminution de l'effet thérapeutique	Tout service	<18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
52	Amphotéricine B	J02AA01	Confusion : Doses de Fungizone (0.25mg/kg et 1mg/kg/jour) et d'Ambisome (3-5mg/kg et 10mg/kg/jour) hors valeurs	Risque de confusion entre les deux formes et surdosage d'Amphotéricine deoxycholate et toxicité rénale	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fleury, Mapi, Caroline Fonzo-Christe, Charline Normand, et Pascal Bonnabry. « Confusion between Two Amphotericin B Formulations Leading to a Paediatric Rehospitalisation ». Drug Safety - Case Reports 3, no 1 (décembre 2016): 4. https://doi.org/10.1007/s40800-016-0028-6 .
53	Amphotéricine B	J02AA01	Prescription d'amphotéricine B sans mention additionnelle du nom commercial et de la dose en mg/kg	Risque de confusion de la forme lipidique et non lipidique et donc de mauvaise administration et de toxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
54	Aciclovir	J05AB01	Prescription d'aciclovir à 250 mg/m ² au lieu de 500 mg/m ² pour une encéphalite à herpès simplex chez un patient entre 3 mois et 12 ans	Risque d'échec thérapeutique	Tout service	> 3 mois et < 12 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
55	Ganciclovir	J05AB06	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	Risque de dosage supra- ou sous-thérapeutique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
56	Vaccins	J07	Omission de prescription des vaccins recommandés	Risque augmenté d'infection	Néonatalogie / Tout service	< 15 mois	Prescription	Non	Document HUG : Vaccins et autres disponibles pour la vaccination des nouveau-nés prématurés et à terme et leurs parents https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utillsmedic/vaccins_ped.pdf NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
57	Vaccins vivants atténués	J07	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé	Risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Infovac – Centre de vaccinologie CMU : https://www.infovac.ch/

58	Méthotrexate	L01BA01	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie	Risque de toxicité du méthotrexate	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
59	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes	Risque de suppression de la moelle osseuse	Oncologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
60	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	Risque de toxicité du méthotrexate	Oncologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A*	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
61	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	Risque de toxicité hépatique	Hépto-entéro / Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
62	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate et de triméthoprime	Risque augmenté de toxicité hématologique ; aplasie de la moelle osseuse	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Compendium : https://compendium.ch/product/10047-methotrexat-farmos-50-mg-2ml/mpro/#Mpro7200 Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
63	Vincristine	L01CA02	Prescription de vincristine par voie intrathécale ou lieu de par voie intraveineuse	Neurotoxicité et mort	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A*	Hennipman, Bernadette, Esther de Vries, Jos P. M. Bökkerink, Lynn M. Ball, et Anjo J. P. Veerman. « Intrathecal Vincristine: 3 Fatal Cases and a Review of the Literature ». Journal of Pediatric Hematology/Oncology 31, no 11 (novembre 2009): 816-19. https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b83fba . ISMP : https://www.ismp-canada.org/news/item/63/
64	Immunosuppresseurs	L04	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)	Augmentation du risque de neutropénie et donc d'infection	Oncologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
65	Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus (immunosuppresseurs)	L04A	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	Risque de sur- ou sous-dosage et risque de toxicité accrue ou de rejet du greffon	Tout service / Transplantation / Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus?search=tacrolimus&source=search_result&selectedTitle=2-145&usage_type=default&display_rank=1 Oellerich, Michael, Victor W. Armstrong, Frank Streit, Lutz Weber, et Burkhard Tönshoff. « Immunosuppressive Drug Monitoring of Sirolimus and Cyclosporine in Pediatric Patients ». Clinical Biochemistry 37, n° 6 (juin 2004): 424-28. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.04.001 .

66	AINS	M01A	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	Insuffisance rénale aigüe	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukchedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 . Krause, Irit, Roxana Cleper, Bella Eisenstein, et Miriam Davidovits. « Acute Renal Failure, Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Healthy Children ». <i>Pediatric Nephrology</i> (Berlin, Germany) 20, n° 9 (septembre 2005): 1295-98. https://doi.org/10.1007/s00467-005-1966-x .
67	AINS	M01A	Prescription d'AINS et suspicion d'un syndrome de choc toxique	Risque augmenté de relargage de cytokines contribuant au choc, à la défaillance d'organes	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
68	Ibuprofène	M01AE01	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	Insuffisance rénale aigüe	Néonatalogie / Tout service	< 3 mois	Prescription	Oui / B	Ziesenitz, Victoria C., Andreas Zutter, Thomas O. Erb, et Johannes N. van den Anker. « Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months ». <i>Paediatric Drugs</i> 19, n° 4 (août 2017): 277-90. https://doi.org/10.1007/s40272-017-0235-3 . Site internet PEDIADOL : https://pediadol.org/utilisation-des-ains-en-pediatrie SwissPedDose : https://db.swisspeddose.ch/fr/search?7_cases_search=ibu
69	Baclofène	M03BX01	Dose de baclofène non diminuée selon la fonction rénale (Clcr <90 ml/min)	Augmentation du risque d'effets toxiques	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
70	Allopurinol	M04AA01	Allopurinol et mercaptopurine prescrits de façon concomitante	Augmentation de la toxicité de la mercaptopurine (dose de mercaptopurine devrait être diminuée de 1/4)	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
71	Propofol	N01AX10	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	Syndrome de perfusion au propofol : insuffisance cardiaque, rhabdomyolyse, acidose métabolique, insuffisance rénale, mort	USI / Néonatalogie / Chirurgie / Anesthésie / Urgences	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Barnes, Sean, Myron Yaster, et Sapna R. Kudchadkar. « Pediatric Sedation Management ». <i>Pediatrics in Review</i> 37, no 5 (mai 2016): 203-12. https://doi.org/10.1542/pir.2014-0116 . Meyers, Rachel S., Jennifer Thackray, Kelly L. Matson, Christopher McPherson, Lisa Lubsch, Robert C. Hellinga, et David S. Hoff. « Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List ». <i>The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG</i> 25, n° 3 (2020): 175-91. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 .
72	Opioides	N02A	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	Risque de constipation	Tout service	< 18ans	Prescription	Oui / A	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukchedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
73	Opioides	N02A	Prescription concomitante de deux opioïdes qui ne sont pas en ligne dans l'échelle de la douleur de l'OMS	Risque augmenté de toxicité des opioïdes	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

74	Morphine	N02AA01	Prescription d'une dose incorrecte ou non équivalente de morphine par de multiples voies	Les doses per os et IM ne sont pas équivalentes, risque d'échec thérapeutique ou de toxicité	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
75	Tramadol	N02AX02	Prescription de Tramadol et ≥ 1 molécule inhibitrice du CYP2D6 ou PM (poor métaboliseur) du CYP2D6	Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Beakley, Burton D., Adam M. Kaye, et Alan D. Kaye. « Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome : A Review ». Pain Physician 18, n° 4 (août 2015): 395-400. Rodieux, Frédérique, Laszlo Vutskits, Klara M. Posfay-Barbe, Walid Habre, Valérie Piguët, Jules A. Desmeules, et Caroline F. Samer. « When the Safe Alternative Is Not That Safe: Tramadol Prescribing in Children ». Frontiers in Pharmacology 9 (2018): 148. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00148 .
76	Tramadol	N02AX02	Prescription de tramadol et UM (ultra-métaboliseur) du CYP2D6	Dépression respiratoire et mort	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Rodieux, Frédérique, Laszlo Vutskits, Klara M. Posfay-Barbe, Walid Habre, Valérie Piguët, Jules A. Desmeules, et Caroline F. Samer. « When the Safe Alternative Is Not That Safe: Tramadol Prescribing in Children ». Frontiers in Pharmacology 9 (2018): 148. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00148 .
77	Tramadol	N02AX02	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	Dépression respiratoire et mort	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / A	Rodieux, Frédérique, Laszlo Vutskits, Klara M. Posfay-Barbe, Walid Habre, Valérie Piguët, Jules A. Desmeules, et Caroline F. Samer. « When the Safe Alternative Is Not That Safe: Tramadol Prescribing in Children ». Frontiers in Pharmacology 9 (2018): 148. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00148 .
78	Tramadol	N02AX02	Prescription de tramadol pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	Dépression respiratoire et mort	Chirurgie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Orliaguet, Gilles, Jamil Hamza, Vincent Couloigner, Françoise Denoyelle, Marie-Anne Loriot, Franck Broly, et Erea Noel Garabedian. « A Case of Respiratory Depression in a Child with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism after Tramadol ». Pediatrics 135, no 3 (mars 2015): e753-755. https://doi.org/10.1542/peds.2014-2673 .
79	Paracétamol	N02BE01	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	Insuffisance hépatique aigüe	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Rajanayagam, J., J. R. Bishop, P. J. Lewindon, et Helen M. Evans. « Paracetamol-Associated Acute Liver Failure in Australian and New Zealand Children: High Rate of Medication Errors ». Archives of Disease in Childhood 100, no 1 (janvier 2015): 77-80. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304902 .
80	Paracétamol	N02BE01	Prescription de la dose de paracétamol inappropriée selon la voie d'administration	Risque de surdosage du paracétamol	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
81	Antiépileptiques	N03A	Carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine en cas d'épilepsie myoclonique	Absence d'efficacité clinique voire toxicité accrue	Neurologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels & Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
82	Antiépileptiques	N03A	Carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine en cas d'épilepsie avec crises d'absence (surtout en cas d'épilepsie d'absence infantile ou d'épilepsie d'absence juvénile)	Absence d'efficacité clinique voire toxicité accrue	Neurologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Pharmaco Médicale : https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatric: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .

83	Phénytoïne	N03AB02	Prescription de dose de phénytoïne non ajustée selon le taux abaissé d'albumine	Augmentation du risque de toxicité	Neurologie	<18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
84	Acide valproïque	N03AG01	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	Risque d'hépatotoxicité	Neurologie	< 6 ans	Prescription	Oui / B	Meyers, Rachel S., Jennifer Thackray, Kelly L. Matson, Christopher McPherson, Lisa Lubsch, Robert C. Hellinga, et David S. Hoff. « Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List ». <i>The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG</i> 25, no 3 (2020): 175-91. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 .
85	Midazolam	N05CD08	Prescription de midazolam et 1 molécule inhibant le 3A4 (itraconazole, ketoconazole, clarithromycin, erythromycin, ritonavir, ...)	Sédation excessive	USI / Néonatalogie / Chirurgie / Anesthésie / Urgences	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Dresser, G. K., J. D. Spence, et D. G. Bailey. « Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Consequences and Clinical Relevance of Cytochrome P450 3A4 Inhibition ». <i>Clinical Pharmacokinetics</i> 38, no 1 (janvier 2000): 41-57. https://doi.org/10.2165/00003088-200038010-00003 .
86	Midazolam	N05CD08	Prescription de midazolam pour la sédation à une dose inappropriée pour la voie d'administration	Augmentation du risque de dose supra- ou sous-thérapeutique du midazolam	Anesthésie / USI / Chirurgie / NUSI	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
87	Antidépresseurs tricycliques	N06AA	Prescription d'antidépresseurs tricycliques pour traiter une dépression chez l'enfant	Inefficacité clinique des AD tricycliques	Psychiatrie	< 18 ans	Prescription	Non	Mulla, Hussain. « Understanding Developmental Pharmacodynamics: Importance for Drug Development and Clinical Practice ». <i>Paediatric Drugs</i> 12, no 4 (1 août 2010): 223-33. https://doi.org/10.2165/11319220-000000000-00000 . Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 . https://www.revmed.ch/Medicaments/Psychotropes/Populations-speciales/Psychiatrie-de-l-enfant-et-de-l-adolescent
88	Fluoxétine / sertraline	N06AB03 & N06AB06	Utilisation d'un antidépresseur autre que la fluoxétine / sertraline en 1ère intention	Risque d'inefficacité des autres antidépresseurs	Psychiatrie	> 6 ans et < 18 ans	Prescription	Non	
89	Méthylphénidate	N06BA04	Prescription de méthylphénidate à libération prolongée 2x/jour au lieu 1x/jour	Risque de surdosage	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
90	Caféine & Théophylline	N06BC01 & R03DA04	Prescription de citrate de caféine et de théophylline chez les prématurés	Inter-conversion entre la caféine et la théophylline : Environ 3 % à 10 % de la caféine se transforme en théophylline et jusqu'à 50% de la théophylline se convertit en caféine	Néonatalogie	< 28 jours	Prescription	Oui / B	Document Swissmedic : dhpc_peyona_citratodecafeine Abdel-Hady, Hesham, Nehad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, et Islam Nour. « Caffeine Therapy in Preterm Infants ». <i>World Journal of Clinical Pediatrics</i> 4, n° 4 (8 novembre 2015): 81-93. https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i4.81 .

91	Méthadone	N07BC02	Prescription de méthadone et QT-long congénital connu	Risque de torsades de pointe	Tout service / Anesthésie (protocole de sevrage)	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Madden, Kevin, Eunji Jo, Janet L. Williams, Diane Liu, et Eduardo Bruera. « Corrected QT Interval Prolongation in Pediatric and Young Adult Patients on Methadone for Cancer-Related Pain ». <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 58, no 4 (octobre 2019): 678-84. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.05.021 .
92	Agonistes bêta-2 adrénergiques et corticoïdes	R03AC & R03B (ou H02)	Prescription d'agonistes bêta-2 ou de corticostéroïdes pour traiter le 1er cas de bronchiolite d'un nourrisson	Inefficacité clinique de ces traitements	Pneumologie / Néonatalogie	> 1 mois et < 2 ans	Prescription	Oui / B	Friedman, Jeremy N et al. "La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois." <i>Paediatrics & Child Health</i> vol. 19,9 (2014): 492-498. Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
93	Salbutamol	R03AC02	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	Risque de dosage supra- ou sous-thérapeutique	Pneumologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
94	Codéine	R05DA04	Prescription de codéine et UM ou PM du CYP2D6	Dépression respiratoire et mort ou inefficacité du traitement	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Gammal, Roseann S., Kristine R. Crews, Cyrine E. Haidar, James M. Hoffman, Donald K. Baker, Patricia J. Barker, Jeremie H. Estep, et al. « Pharmacogenetics for Safe Codeine Use in Sickle Cell Disease ». <i>Pediatrics</i> 138, no 1 (juillet 2016). https://doi.org/10.1542/peds.2015-3479 .
95	Codéine	R05DA04	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	Dépression respiratoire et mort	Tout service	< 18 ans et > 12 ans	Prescription	Oui / A	Frédérique Rodieux, Célia Lloret-Linares, et Valérie Piguat. « Prescription des opioïdes chez les patients vulnérables : les enfants et les personnes âgées ». <i>Revue Médicale Suisse</i> , 2018, 9.
96	Codéine	R05DA04	Prescription de codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	Dépression respiratoire et mort	Chirurgie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Gammal, Roseann S., Kristine R. Crews, Cyrine E. Haidar, James M. Hoffman, Donald K. Baker, Patricia J. Barker, Jeremie H. Estep, et al. « Pharmacogenetics for Safe Codeine Use in Sickle Cell Disease ». <i>Pediatrics</i> 138, no 1 (juillet 2016). https://doi.org/10.1542/peds.2015-3479 .

97	Saccharose 24%		Omission de donner une solution sucrée aux nouveau-nés et aux nourissons < 4 mois 2 minutes avant une ponction veineuse	Douleur lors de la ponction veineuse	Néonatalogie	< 4 mois	Administration	Non	NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoultant, Rym Boukakedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
98			Ne pas prescrire de médicament sans avoir pesé au préalable le patient (sauf urgence)	Risque de sous ou surdosage	Tout service (sauf urgences)	< 18 ans	Prescription	Non	Document : ISMP Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals : https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2020-02/2020-2021%20TMSBP-%20FINAL_1.pdf
99	Anticholinergiques (midazolam, tramadol, métoclopramide, ...)		≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	Risque de toxicité anti-cholinergique	USI / Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Madden, Kate, Kinza Hussain, et Robert C. Tasker. « Anticholinergic Medication Burden in Pediatric Prolonged Critical Illness: A Potentially Modifiable Risk Factor for Delirium ». Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 19, no 10 (octobre 2018): 917-24. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001658 Meyburg, Jochen, Mona-Lisa Ritsert, Chani Traube, Konstanze Plaschke, et Rebecca von Haken. « Cholinesterases and Anticholinergic Medications in Postoperative Pediatric Delirium ». Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 21, n° 6 (juin 2020): 535-42. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002246

100	Médicaments allongeant le QT (amiodarone, clarithromycine, dompéridone, erythromycine, ...)		≥ 1 médicament allongeant le QTc et syndrome du QT long congénital connu	Risque de torsade de pointe et de mortalité augmentée	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Profession Santé : https://www.professionsante.ca/files/2011/04/QP04_045-049.pdf
101	Médicaments allongeant le QT		≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 (ou 500) ms	Risque de torsade de pointe et de mortalité augmentée	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Profession Santé : https://www.professionsante.ca/files/2011/04/QP04_045-049.pdf
102	Médicaments allongeant le QT		≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	Risque de torsade de pointe et de mortalité augmentée	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Profession Santé : https://www.professionsante.ca/files/2011/04/QP04_045-049.pdf
103	AINS et aspirine		Prescription d'un AINS ou d'aspirine chez un enfant avec varicelle	AINS : risque de fasciite nécrosante et infections à streptocoques pyogènes / Aspirine : risque de syndrome de Reye	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	ANSM : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Syndrome-de-Reye-et-Aspirine Low, Allison. « Does the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children with Varicella Increase the Risk of Soft Tissue Infections? » Archives of Disease in Childhood 102, n° 10 (octobre 2017): 988-90. https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313420
104	Molécules sédatives (opioïdes, BZD, ...)		Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	Lésion neurologique permanente, mort	USI / NUSI / Chirurgie / Anesthésie / Urgences	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Coté, C. J., H. W. Karl, D. A. Notterman, J. A. Weinberg, et C. McCloskey. « Adverse Sedation Events in Pediatrics: Analysis of Medications Used for Sedation ». Pediatrics 106, no 4 (octobre 2000): 633-44. https://doi.org/10.1542/peds.106.4.633
105	Molécules sérotoninergiques (ISRSm ISRN, IMAO, lithium, tramadol, méthadone, ...)		Prescription > 1 médicament sérotoninergique	Risque de syndrome sérotoninergique : myoclonie, tremor, agitation, fièvre, altération de l'état de conscience, ...	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity#H3 Chassot M, Munz T, Livio F, Buclin T (2012). [Serotonin syndrome: review and case series from the Swiss pharmacovigilance system]. Rev Med Suisse 8: 2086-2090
106	APT		Administration simultanée d'APT et de médicaments connus pour être incompatibles	Obstruction des cathéters, des phlébites et des embolies pulmonaires ou rénales	Tout service	< 18 ans	Administration	Oui / A	Fonzo-Christe, Caroline, Lucie Bouchoud, et Riccardo Pfister. « Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie ». Nutrition Clinique et Métabolisme 31, no 1 (1 février 2017) : 24-27. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.001 . Document des HUG : APT PEDIATRIQUES (APT) PREPAREES A LA PHARMACIE : ADMINISTRATION https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utlilmedic/nutrition_admin_ped.pdf
107			Prescription d'un médicament pour un patient alors qu'une allergie est connue	Risque d'anaphylaxie	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

108	Médicaments néphrotoxiques (aspirine, célécoxib, ibuprofène, indométhacine, ...)		Prescription \geq 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	Toxicité rénale	Néphrologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Goswami, Elizabeth, Richard K. Ogden, William E. Bennett, Stuart L. Goldstein, Richard Hackbarth, Michael J. G. Somers, Karyn Yonekawa, et Jason Misurac. « Evidence-Based Development of a Nephrotoxic Medication List to Screen for Acute Kidney Injury Risk in Hospitalized Children ». American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists 76, no 22 (30 octobre 2019): 1869-74. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz203 .
109	Médicaments néphrotoxiques (amikacine, gentamicine, tobramycine, ...)		Prescription médicaments néphrotoxiques IV \geq 3 jours	Toxicité rénale	Néphrologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Goswami, Elizabeth, Richard K. Ogden, William E. Bennett, Stuart L. Goldstein, Richard Hackbarth, Michael J. G. Somers, Karyn Yonekawa, et Jason Misurac. « Evidence-Based Development of a Nephrotoxic Medication List to Screen for Acute Kidney Injury Risk in Hospitalized Children ». American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists 76, no 22 (30 octobre 2019): 1869-74. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz203 .
110	Médicaments substrats du CYP 3A4 (midazolam, tacrolimus, prednisolone, ...)		Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du 3A4	Concentration supra- ou sous-thérapeutique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Carte des cytochromes HUG : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/imag/es/carte_des_cytochromes_2020.pdf Dieu, Ly Wen, Anne B. Leuppi-Taegtmeier, John van den Anker, Daniel Trachsel, et Verena Gotta. « Prevalence of High-Risk Drug-Drug Interactions in Paediatric Inpatients: A Retrospective, Single-Centre Cohort Analysis ». Swiss Medical Weekly 149 (12 août 2019): w20103. https://doi.org/10.4414/smw.2019.20103 .

2 - Annexe 4

Classification	Situation clinique	
Interaction médicamenteuse n=11	44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus
	62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprime
	65	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique
	66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés
	104	Prescription de > 3 agents sédatifs/analgésiques
	20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine
	23	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans recalcul de la dose de digoxine
	110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4
	38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés
	42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans ajustement de la dose
	105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique
Médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution n=19	1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique $> 48h$)
	14	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant (p. ex. Maladie de von Willebrand)
	27	Prescription d'un bêtabloquant à un patient asthmatique
	28	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois
	33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue
	37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose
	45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique
	52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome
	79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière
	101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)
	108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants
	109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours
	57	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé
	68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)
	77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses $> 1mg/kg/dose$ (3-4x/jour)
	78	Prescription de tramadol/codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie
	84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité
	95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	
Mode d'administration inadéquat n=6	18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique
	50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes
	63	Administration de vincristine par voie intrathécale ou lieu de par voie intraveineuse
	60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)
	71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit $> 4mg/kg/h$

	93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion
Omission de prescription n=5	7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques (nourrissons pendant la 1ère année de vie : 400UI ; dès la 2ème année de vie : 600UI)
	15	Non prescription de vitamine K à 4h, 4 jours et 4 semaines de vie
	56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)
	58	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie
	72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif
Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale n=15	10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)
	19	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie
	21	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr
	55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée
	59	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes
	61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux
	64	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)
	6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l
	9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L
	11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min
	102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)
	16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l
	25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%
	46	Traitement par aminosides (gentamicine, tobramycine ou amikacine) et des taux résiduels supra-thérapeutiques
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	

2 - Annexe 5

Évaluation des règles trouvées dans la littérature

Dans le tableau ci-après se trouvent **X règles qui ont été trouvées à partir d'une recherche de la littérature.**

Pour chaque règle veuillez :

- A. Évaluer la **pertinence de la règle**, en **cochant** la case correspondante, selon les critères suivants :
- Non pertinent : la règle ne vous semble pas pertinente
 - Pertinent si modification : la règle vous semble pertinente après modification de celle-ci (mentionnez quelle modification vous semble utile)
 - Pertinent : la règle est pertinente pour pouvoir être utilisée dans un outil de détection comme PharmaCheck
 - Très pertinent : la règle est très pertinente et vous serait particulièrement utile dans votre pratique
- B. Noter la **probabilité d'apparition des événements**, de **1 à 5**, selon le score ci-dessous :
1. Rare : cela ne se produira probablement jamais
 2. Peu probable : on ne s'y attend pas, mais il est possible que cela se produise
 3. Possible : cela peut se produire occasionnellement
 4. Probable : cela se produira probablement
 5. Presque certain : cela se produira sans aucun doute, éventuellement fréquemment
- C. Noter les **conséquences des événements** que l'on souhaite éviter, de **1 à 5**, selon le score ci-dessous :
1. Négligeable : aucun risque de blessure ou de préjudice pour le patient et aucune intervention requise
 2. Mineur : Blessure ou maladie mineure nécessitant une intervention mineure
 3. Modéré : Blessure modérée nécessitant une intervention
 4. Majeur : Blessure grave entraînant une incapacité ou une invalidité de longue durée
 5. Catastrophique : Entraînant la mort, de multiples blessures permanentes ou des effets irréversibles sur la santé

Exemple d'une partie d'un set de règles sélectionnées

Numéro	Médicament / Classe	Règles	Risque évité
9	Héparines (HBPM et HNF)	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	HIT : thrombocytopénie induite par l'héparine
10	HBPM	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	Risque de saignements

Exemple d'une partie d'un tableau-réponse

Règle	Pertinence (si modification, noter laquelle)				Probabilité d'apparition (1 à 5)	Conséquence des événements (1 à 5)	Commentaires
	Non pertinent	Pertinent si modifiée	Pertinent	Très pertinent			
9							
10							

2 - Annexe 6

Calcul de la notion de risque : Score de criticité = conséquences x probabilité

Conséquences	Probabilité				
	1. Rare : Cela ne se produira probablement jamais	2. Peu probable : On ne s'y attend pas, mais il est possible que cela se produise	3. Possible : Cela peut se produire occasionnellement	4. Probable : Cela se produira probablement	5. Presque certain : Cela se produira sans aucun doute, éventuellement fréquemment
5. Catastrophique : Entraîne la mort, de multiples blessures permanentes ou des effets irréversibles sur la santé	5	10	15	20	25
4. Majeur : Blessure grave entraînant une incapacité ou une invalidité de longue durée	4	8	12	16	20
3. Modéré : Blessure modérée nécessitant une intervention	3	6	9	12	15
2. Mineur : Blessure ou maladie mineure nécessitant une intervention mineure	2	4	6	8	10
1. Négligeable : Aucun risque de blessure ou de préjudice pour le patient et aucune intervention requise	1	2	3	4	5

Catégories de criticité	15 à 25	Risque extrême
	8 à < 15	Haut risque
	4 à < 8	Risque modéré
	1 à < 4	Faible risque

2 - Annexe 7

Partie I : Intervenants de pédiatrie générale et spécialités – entretiens individuels

Cardiologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	15	3	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	15	3	33.3
46*	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	12	2	100
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	12	3	100
23	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans recalcul de la dose de digoxine	12	2	0
101*	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	3	66.7
19	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie	12	2	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	10	3	66.7
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	9	2	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	9	3	66.7
14	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant (p. ex. Maladie de von Willebrand)	9	3	33.3
21	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr	9	2	66.7
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	9	2	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	8	2	100
102*	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	8	3	66.7
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	8	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	4	1	66.7
27	Prescription d'un bêtabloquant à un patient asthmatique	1	0	33.3
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	NA	0	66.7

105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	NA	0	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	NA	0	33.3
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	NA	0	66.7
10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	NA	0	66.7
42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans suivi thérapeutique	NA	0	66.7
11	Prescription d'une HBPM et Cler < 30ml/min	NA	0	100

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Chirurgie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	20	2	66.7
66*	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	16	3	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	16	3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	2	66.7
104*	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	16	2	100
79*	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	15	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	15	1	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	12	2	33.3
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	12	2	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	12	2	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	3	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	9	2	100
55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	9	2	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	9	2	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	9	2	33.3
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	9	2	100
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	8	2	66.7
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	8	2	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	8	2	66.7
78	Prescription de tramadol/codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	5	2	33.3
10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	3	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	2	2	100
28	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois	NA	0	0
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	NA	0	33.3

50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	NA	0	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	NA	0	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	NA	0	66.7
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	NA	0	66.7

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Hépatogastro-entérologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	16	3	33.3
110*	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	15	3	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	15	3	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	12	3	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	12	3	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	12	3	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	12	2	66.7
79*	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	12	3	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	9	3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	9	0	66.7
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	9	3	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	8	3	66.7
72*	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	8	3	66.7
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	6	3	100
61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	6	0	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	4	0	33.3
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	4	0	33.3
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	4	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	NA	2	100

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Infirmière QO

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
63	Administration de vincristine par voie intrathécale au lieu de par voie intraveineuse	25	0	0
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	25	3	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	25	3	33.3
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	16	3	100
46*	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	16	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	16	3	100
52*	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	16	3	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	3	66.7
25*	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	16	2	66.7
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	2	100
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	15	0	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	12	2	100
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	12	3	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
38	Prescription concomitante de céftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveaux-nés	12	2	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	12	1	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	9	2	66.7
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	9	2	66.7
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	8	3	100
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	6	2	66.7
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	5	2	100
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	4	0	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	3	2	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	NA	0	33.3

15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	NA	3	33.3
----	---	----	---	------

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Oncologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
58*	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie	25	3	33.3
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	25	3	66.7
65*	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	25	3	66.7
52*	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	25	3	66.7
44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	20	3	100
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	20	3	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	20	3	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	20	3	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	20	3	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	16	3	33.3
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	16	2	100
55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	16	1	66.7
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	16	2	100
62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprim	16	3	66.7
63	Administration de vincristine par voie intrathécale au lieu de par voie intraveineuse	16	2	0
9*	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	15	3	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	10	2	100
64	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)	8	1	66.7
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	8	1	33.3
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	6	2	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	6	1	33.3
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	5	2	100
61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	4	1	66.7

25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	2	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
57	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé	NA	0	33.3
59	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes	NA	0	66.7

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Pédiatrie générale

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	20	3	66.7
6*	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	20	3	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	20	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	20	3	100
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	20	3	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	20	3	66.7
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	16	3	100
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	16	3	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	16	2	100
25*	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	16	2	66.7
37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	16	2	33.3
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	16	3	66.7
9*	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	15	3	100
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	15	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	15	3	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	15	3	66.7
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	15	3	100
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	3	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	12	2	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	12	3	33.3
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	12	2	100
44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	12	3	100
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	12	2	66.7
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	8	3	0

95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	8	2	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	8	2	33.3
42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans suivi thérapeutique	6	2	66.7
27	Prescription d'un bêta-bloquant à un patient asthmatique	6	2	33.3

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

Pharmacologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	12	2	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	12	1	100
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	12	3	33.3
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	3	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	12	2	66.7
63	Administration de vincristine par voie intrathécale au lieu de par voie intraveineuse	12	2	0
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	12	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	2	100
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	12	3	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	12	3	33.3
65	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	12	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	12	3	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	9	3	100
55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	9	2	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	9	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	9	2	100
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	9	2	33.3
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	9	3	100
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	9	2	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	9	2	66.7
78	Prescription de tramadol/codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	9	2	33.3
104	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	9	2	100
42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans suivi thérapeutique	9	2	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	9	2	33.3

44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	9	2	100
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	9	2	66.7
57	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé	9	2	33.3
64	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)	9	2	66.7
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	9	1	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	9	2	100
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	8	2	100
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV \geq 3 jours	6	0	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	6	2	66.7
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	6	2	0
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	6	2	100
23	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans recalcul de la dose de digoxine	6	2	0
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	6	2	66.7
58	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie	6	2	33.3
62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprime	6	2	66.7
28	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois	6	2	0
10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	6	2	66.7
14	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant (p. ex. Maladie de von Willebrand)	6	2	33.3
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	6	2	66.7
21	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr	6	2	66.7
66	Prescription ou utilisation de \geq 2 AINS combinés	6	2	100
27	Prescription d'un bêtabloquant à un patient asthmatique	6	1	33.3
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	6	1	66.7
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	6	2	66.7
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	6	2	33.3
61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	4	1	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	4	2	33.3

59	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes	4	1	66.7
37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	4	0	33.3
19	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie	3	2	66.7

Pneumologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	25	3	66.7
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	20	3	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	20	3	33.3
110*	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	16	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	16	3	100
101*	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	15	3	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
45*	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	3	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	12	2	100
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	12	2	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	12	2	66.7
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	12	3	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	12	3	100
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	12	3	66.7
27	Prescription d'un bêta-bloquant à un patient asthmatique	9	2	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	9	2	100
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	9	2	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	9	2	33.3
37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	3	2	33.3
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	NA	0	0
104	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	NA	0	100
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100

52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	NA	0	66.7
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	NA	0	33.3

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Partie II : Intervenants des USI/Néonatalogie– entretiens de groupe

Néonatalogie – Intervenant 1

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	2	66.7
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	12	2	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	10	2	100
52*	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	9	2	66.7
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	8	2	100
45*	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	8	2	100
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	5	2	0
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	4	2	66.7
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	4	2	33.3
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	4	2	100
46*	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	3	3	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	3	2	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	2	2	33.3
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	2	2	100
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	NA	0	66.7
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	NA	0	100
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	NA	0	33.3
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	NA	0	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	NA	0	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	NA	0	66.7

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

Néonatalogie – Intervenant 2

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	16	1	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	12	1	66.7
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	1	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	12	1	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	12	1	66.7
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	9	1	100
109*	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	9	3	100
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	8	2	33.3
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	6	1	100
7*	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	6	2	66.7
45*	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	6	3	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	6	2	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	4	1	100
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	1	1	0
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	NA	0	66.7
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	NA	0	33.3
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	NA	0	100
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	NA	0	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	NA	0	33.3

USI – Intervenant 1

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
--	--------	------------------	------------------	---------------------

109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	25	2	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	25	2	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	25	2	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	25	2	100
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	20	2	33.3
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	20	2	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	20	2	33.3
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	20	2	66.7
42	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	20	2	66.7
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	20	2	33.3
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	16	2	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	2	66.7
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	16	1	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	15	2	100
20	Prescription concomittante de sels de calcium en IV avec la digoxine	15	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	15	2	66.7
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques (nourrissons pendant la 1ère année de vie : 400UI ; dès la 2ème année de vie : 600UI)	12	2	66.7
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	10	0	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	9	2	33.3
46	Traitement par aminosides (gentamicine, tobramycine ou amikacine) et des taux résiduels supra-thérapeutiques	9	0	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	9	1	100
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	9	2	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	8	2	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	6	0	66.7
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	6	0	100

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

USI – Intervenant 2

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
33*	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	25	3	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	20	3	100
109*	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	20	3	100
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	20	3	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	16	3	100
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	16	2	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	3	66.7
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	16	3	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	16	3	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	16	3	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	12	3	66.7
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	8	3	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	8	3	33.3
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	6	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	6	3	66.7
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	4	0	33.3
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	4	0	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	4	3	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	4	3	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	4	3	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	2	2	66.7
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	NA	0	66.7
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	NA	0	100
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	NA	0	33.3

77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	NA	0	33.3
----	--	----	---	------

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

USI – Intervenant 3

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	16	3	100
9*	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	12	3	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	12	3	100
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	9	3	100
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	9	2	33.3
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	9	3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	9	3	66.7
50*	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	9	3	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	6	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	6	2	100
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	6	2	66.7
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	6	2	66.7
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	4	2	66.7
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	4	2	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	3	2	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	NA	0	100
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	NA	0	33.3
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	NA	0	33.3
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	NA	0	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	NA	0	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	NA	0	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	NA	0	33.3
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	NA	0	66.7

16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	NA	1	66.7
----	--	----	---	------

* Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

NA : non attribué

2 - Annexe 8

Pharmacologie (25 février 2021) :

- a. **Pharmacodynamique type d'effets indésirables :**
- Dépression respiratoire
 - Abaissement du seuil épileptogène
 - Saignements
 - Allongement du QT
 - Troubles électrolytiques
- b. **Pharmacocinétique risque d'interactions fréquent :**
- Azolés : interactions passant par le 3A4
 - Rifampicine : inducteur du 3A4
 - Antiépileptiques et le 2D6
 - Macrolides et le 3A4
 - Dexaméthasone
- c. **Opioides :**
Codéine :
- La codéine ne devrait plus être prescrite chez les enfants < 12 ans
- Tramadol :**
- Règle sur les interactions avec le tramadol : interagit avec les antidépresseurs, le métoprolamide et la rispéridone notamment
- Hydromorphone :**
- Règle à définir sur l'équivalence avec la morphine (5 :1)
- d. **Autres idées :**
- Règle sur l'oubli de la **dé-prescription ou sur la réévaluation de la prescription** : par exemple évaluation après un certain temps de la balance bénéfique/risque des AINS, IPP, opioides ou corticoïdes
 - Interaction des **quinolones et tétracyclines** avec les cations divalents : antiacides à base de magnésium ou d'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate, médicaments à base de fer ou de zinc
 - Règle sur la **duplication** des molécules sédatives (risque de dépression respiratoires) : BZD et opioides
 - Règle sur l'oubli de la **dé-prescription** de la forme iv quand la forme orale est prescrite
 - Règle sur la duplication de la prescription : 1 AINS avec la novalgine
 - Règle sur la **tizanidine** : prescription de la tizanidine avec un opioïde
 - Règle sur les anticholinergiques : notamment il y a eu une consultation pharmaco pour la scopolamine
 - Règle sur les opioïdes et l'oubli de laxatifs
 - **Paracétamol** et inducteur enzymatique ou alors paracétamol et enfant à jeun ou test hépatiques anormaux (dans ce cas on devrait diminuer la posologie)

Commentaire : le projet HUG Riskbase de calcul du risque d'effet indésirable pour chaque patient intégré à la feuille d'ordre 3 de Presco prendra en compte ces éléments hormis les troubles électrolytiques. A évaluer si ce projet sera également pertinent pour l'enfant. Détection des interactions entre médicaments est active dans PrescoPed pour le prescripteur. Règle éventuelle pour cas très à risque.

Pédiatrie générale (8 mars 2021) :

Aminoglycosides / glycopeptides :

- Taux supra-thérapeutiques : tout taux devrait être réévalué peu importe le type de patient

Clexane :

- Enfant alité (lit strict, immobilisation) et âge pubère > 11 ans : ne pas oublier de mettre une anticoagulation en place (prophylaxie thromboembolique par Clexane)
- Échelle de puberté : classification de Tanner
- Alitement : indiqué dans certaines prescriptions

Phénytoïne :

- Filtre doit être mis en place (c'est rare donc souvent oublié)

Antibiotiques antianaérobies :

- Double prescription d'antibiotiques antianaérobies (p.ex. carbapénems et métronidazole)

Commentaire : projet Compass Kids pour prévention des résistances aux antibiotiques en cours de développement. Réévaluer si double prescription prise en compte par ce projet

Soins infirmiers QO (9 mars 2021) :

Rappel : Au DFEA, 10 à 14% des incidents sont en lien avec les médicaments : administration et prescription notamment

Différents EIG survenus :

- Choix de médicament inapproprié :
 - Récemment : Corticoïdes (par exemple, incident survenu en MedA1 sur la confusion entre la **Dexaméthasone** et la **Mephamesone (forme sel base)**)
 - Autre : **Facteurs de coagulation confusion Haemate et Haemoctin**
- Identitovigilance : erreur d'administration d'un médicament lorsque 2 patients ont le même prénom
- Prescriptions médicales faites par les anesthésistes : prescription papier avant et après la chirurgie → problème important surtout lors du changement d'unité
- Deux EIG sont survenus lors de la prescription faite par des consultants : prescription orale au médecin de l'unité et erreur de compréhension
- Ambulatoire : problème lors des prescriptions papiers
- EIG survenus lors de prescription par des intérimaires en pédiatrie par manque de connaissances pédiatriques
- Au niveau du matériel : il y a eu des administrations de **Ventolin** alors que l'aérosol était vide
- Erreur dans les doubles doses : préparation des doubles doses chez les bébés et il est arrivé d'administrer 2 fois le médicament
- **Vaccin** : mauvaise reconstitution du vaccin, une seule partie du vaccin administré
- Cartographie des risques :
 - Focus sur les calculs non ajustés par rapport aux poids
 - Lieux de préparation des médicaments non adaptés
- Prescription des produits sanguins labiles (commande et non pas prescription)
- Prescription des stupéfiants (en lien avec les PCA)
- Mode de préparation des médicaments injectables dans DPI (PresCo perfusion, DPI onco sont attendus)
- Problèmes survenus lors des **transferts de patients** : divergence entre la prescription à la sortie des USI et la prescription à l'admission dans PresCo.
- **Réconciliation et continuité des soins**
- Médicaments adultes prescrits en pédiatrie **sans dose max** (dose selon poids)
- **Clexane** thérapeutique :
 - A donner 1 fois toutes les 12h et pas 1 fois toutes les 24h
 - EIG survenu mais on ne l'a remarqué qu'un mois plus tard que l'infirmier donnait aux 24h et pas aux 12h
 - Il faudrait pouvoir matcher la fréquence prescrite avec la fréquence administrée
- Confusions lors de changements de nom de marque

Idées d'alertes possibles sur les thématiques :

- Fréquences de prescription et les planifications infirmières

- État des lieux sur les médicaments adultes prescrits en pédiatrie
- Sound-alike : confusion entre noms médicaments ou de substances actives
- Transition et continuité de soins entre interfaces aux HUG : réconciliation

Autre discussion : Comment trouver dans le dossier patient la mention « alité » ?

- Lit strict : c'est une prescription
- Alitement : est mentionné dans l'anamnèse

Commentaire : problèmes d'administration de médicaments ne peuvent être résolus par une règle Pharmacheck. A réévaluer lors d'activités cliniques sur site avec les soignants. Divers projets PrescoPed en cours pour sécuriser la prescription des PCA et des produits sanguins labiles. A réévaluer selon développement si apport de Pharmacheck utile.

Pneumologie (22 mars 2021) :

- Les prescriptions en ambulatoire ont tendance à augmenter mais celles des patients hospitalisés à baisser
- Au niveau de la prescription ambulatoire, les prescriptions se font dans « ordonnance de sortie »
 - Questionnement sur comment pouvoir réaliser une carte de traitement
- Au niveau de la sortie d'un patient hospitalisé, il y a différentes façons de prescrire :
 - Via PresCo domicile
 - Via l'onglet « à la sortie »
 - Existe-t-il des bonnes pratiques de prescription ?

Mucoviscidose :

- Bonne connaissance des médicaments par les parents, ils vont donc surveiller ce qui va se passer à l'hôpital (souvent un traitement compliqué à gérer, parfois les infirmières s'y connaissent moins bien)
- Plusieurs intervenants sur patients mucoviscidose et plusieurs façons de prescrire les médicaments à la sortie. Polymédication
- Alerte sur les doublons :
 - Si on a des **macrolides** 3x/semaine pour leur action anti-inflammatoire (**azithromycine**), faire attention si introduction pour le traitement d'une autre pathologie lors de l'hospitalisation
 - Si on a des **aminosides** en IV, on ne devrait pas avoir le traitement également par nébulisation. Traitement au long cours, effets indésirables type ototoxicité souvent oublié
- Interactions médicamenteuses : **Modulateurs du CFTR** (thérapies assez nouvelles : Kalydeko, Orkambi dès 2 ans, Symbeko dès 12 ans, Trikafta prévu dès 6 ans)
 - Passe par le CYP 3A4 → Molécules susceptibles d'interagir : itraconazole (parfois le voriconazole est aussi donné comme antifongique) ; dompéridone ; esoméprazole
 - Attention aussi pour les substrats de la P-gP à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus (les patients avec mucoviscidose pouvant être transplantés. Greffe pulmonaire immunosuppression plus forte que pour greffe hépatique ou rénale)
 - Quel est l'impact clinique de ces interactions ?
- Réconciliation médicamenteuse importante pour ces patients : on a une trentaine de patients muco suivis aux HUG (Genève + Valais)

Commentaire : problème de prescription pour enfant ambulatoire (besoin de carte de traitement, nombreux traitements à retranscrire) -> feuille d'ordre 3 de PrescoPed en cours de déploiement devrait faciliter la prescription et l'harmoniser

Chirurgie (22 mars 2021) :

Clexane :

- Personne à risque de thromboses des membres inférieurs : filles plâtrées (encore plus si sous contraceptif oral) ; personnes avec hémopathies ; mobilisation ou non ; opération pendant un certain nombre d'heures minimum

Plâtre :

- Il existe un ordre médical pour les plâtres : JP, CP (cruro-pédieux)

AINS : Kétorolac, Algifor, Aspirine à visée AAP

- Éviter d'avoir des AINS à double
- Interdire les AINS chez les < 6 mois (fréquemment prescrits après la sortie du bloc opératoire), risque d'hémorragie digestive
- Si AINS pendant > un certain temps, mettre en place un IPP

Héparine, Clexane :

- Inutilité de l'héparine dosée faiblement dosée, < 10 UI /kg/h
- CHEST : recommandations très claires sur les adaptations de doses

Tramadol :

- Interdit en dessous de 2 ans d'âge

Iso-G5 et Iso-G10 :

- Règle de suivi de la natrémie en fonction de l'âge gestationnel (> 3 mois et 6kg) : protocole de surveillance à mettre en place (hyperosmolarité -> risque extravasation)
- En chirurgie : il y a principalement une VVP (sauf pour les transplantés qui ont une VVC)

Commentaire : Prise en charge des extravasations -> protocole existant et score dans DPI. A réévaluer lors d'activités cliniques dans l'unité

USI soins intensifs (22 mars 2021) :

I. Focus group (4 médecins) :

a. Type de patients les plus à risque :

- Post-transplantation hépatique (interactions médicamenteuses, inducteurs/inhibiteurs, tacrolimus, hépatotoxicité, ...)
- Patients avec insuffisance multi-organique : IH, sepsis, IRA (choix du médicament, ...) -> choix thérapeutique, adaptation doses
- Patients hémato-oncologie (interactions médicamenteuses, inducteurs/inhibiteurs, tacrolimus, myélotoxicité, chimiothérapie peu connue, ...)
- Patients en acido-cétose -> fluctuations électrolytes et glycémie
- < 3 mois ou > 17 ans (adaptation de la dose dans les âges extrêmes, risque mg/kg vs dose max adulte...)

b. Médicaments ou classe de médicaments les plus à risque :

- Néphrotoxiques
- Anticoagulants : héparines, AVK, antiplaquettaires (doubles traitements (AC et AAP), croiser le suivi de l'anti-Xa et les doses d'héparine)
- Allongement du QT (plusieurs médicaments allongeant le QT, patients polymédiqués et greffés, > 2-3 médicaments) -> choix du traitement le moins à risque
- Antiarythmiques : amiodarone, sotalol, digoxine (marge thérapeutique étroite, surdosages, confusion mg/kg, mg/m², dose PO / IV)
- Antibiotiques- anti-infectieux (toxicité rénale amphotericin B, inducteurs (rifampicine)/inhibiteurs (fluconazole), Bactrim et myélotoxicité)

c. Situations cliniques ou moment dans le parcours patient les plus à risque :

- Circuits extracorporels : ECMO, dialyse (adaptation des doses, fentanyl/morphine, choix du traitement le moins à risque de variabilité)
- Multidisciplinarité : greffés hépatique, patients oncologiques
- Réconciliation médicamenteuse entre USI et DPI lors de transition des soins (SAUP, bloc, étages), risque d'oubli de traitement chronique
- Nuits et weekend
- Situations urgentes / Réanimation (surdosage en réa, ordre oral)
- Changements des internes et des chefs de clinique (tous les 4 mois pour les internes)
- Arrêt d'amine sans compléter le relais (alerte si nouvelle prescription d'amine)
- Durée de traitement à réévaluer : antibiotiques et risque résistance, benzodiazépines/opiacés et risque sevrage, corticoïdes et risque suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Médicaments à risque si bolus : levosimendan, dexmedetomidine

II. Idées d'alertes possibles :

- **Tacrolimus** et inducteur ou inhibiteur enzymatique
- Association de plusieurs médicaments responsables de l'allongement du **QTc**
- Avoir une alerte quand on dépasse les 5 jours puis les 10 jours de traitement avec : **opiacés / midazolam / agonistes alpha-2** (permettre d'être plus vigilants)
- **Morphine** et insuffisance rénale aigue
- Système d'alerte quand > 2 médicaments **néphrotoxiques**
- Système d'alerte quand dose dépasse dose max adulte (tous les médicaments)
- Système d'alerte quand posologie doit être adaptée au poids idéal et non effectif
 - Patients obèses, patients dénutris, pour les > 50kg (différencier le surpoids du profil adulte)
 - Exemple de molécules : héparines
 - Choix de la formule pour calculer le poids ?
- Mauvaise dose de noradrénaline
- Durées des **antibiotiques** à réévaluer
- Durée de **corticoides** et suppression de l'axe HHS

Commentaire : durée de traitement des antibiotiques éventuellement pris en charge par projet Compass Kids. Mais déploiement pour USI ? Médicaments ne devant pas être administrés en bolus -> réévaluer utilité des bibliothèques médicaments (SmartPumps). Compatibilité entre médicaments -> réévaluer avec projet SIMAAP si attribution des médicaments par voie IV et possibilité de détection. Problèmes de transition des soins également à réévaluer dans le cadre de SIMAAP.

Néonatalogie (25 mars 2021) :

III. Focus group (3 médecins) :

a. Type de patients les plus à risque :

- Prématurés extrêmes (< 28 semaines ou < 1000g)
- Patients ultra-malades (multitudes de médicaments pouvant interagir) & patients avec défaillance multi-organique et support respiratoire
- Patient avec insuffisance rénale
- Patients asphyxiques (en hypoxémie), gros sepsis et état de choc (organes fragilisés et notamment le rein qui ne fait pas bien son travail)

b. Médicaments ou classe de médicaments les plus à risque :

- Inotropes (DA, NA, vasopressine) :
 - NA et vasopressine ont des courtes demi-vies avec effets bolus (à risque)
 - Vasopressine utilisée très rarement qui est exceptionnellement prescrite (problématique de la prescription en UI/kg/min avec quadruple zéro)
- Dexmédétomidine : risques inconnus chez les prématurés
- Opioides (morphine, fentanyl) et risque de syndrome de sevrage
- Morphine : intoxication / globes urinaires et IR
- Toxicité particulière ou médicament rarement utilisé (marge thérapeutique étroite)
- Médicaments néphrotoxiques (antibiotiques, AINS et canal artériel)
- Paracétamol (antalgique, canal artériel)
- Propofol
- Amphotéricine B : confusion Ambisome et Fungizone
- Médicaments et poids :
 - Poids de naissance vs patients œdématisés (prise de poids) vs poids réel
 - Calcul des médicaments sur le poids réel / Apports selon le poids sec
 - Clinisoft donne l'opportunité de choisir un poids mais pas de le documenter
- Ibuprofène : diminution de la diurèse (néphrotoxicité en plus de vancomycine et gentamicine notamment)
- Lipides : passés trop vite (erreur de débit x 10)
- Insuline :
 - Imprégnation matériel de perfusion en plastique, délai d'action différent selon le pH (acidose métabolique), le délai du steady-state est plus long que celui du plus grand enfant
 - Risque d'hypoglycémie massive (< 2.5 mmol/l) ; les apports de glucose sont souvent négligés
 - Démarrage trop lent car croyance de besoins hyper faibles puis augmentation rapide par agacement puis dépassement de la cible thérapeutique
- Pompe sous-cutanée (accidents, hématomes)
- Vitamines : mauvaise quantification et mauvais suivi (sur/sous-dosage), multiplication des sources d'apport et pas d'outils pour calculer

c. Situations cliniques ou moment dans le parcours patient les plus à risque :

- Diurèse variable :
 - Oligurie : Canal artériel, AINS qui altèrent la diurèse, morphine et globe urinaire
 - Polyurie
 - Swap oligurie vers polyurie : modification rapide des taux
- Blocs en chambres :
 - Situations rares, inconvénient de travail, charge mentale ++, conditions techniques complexes (pas accès rampes médicaments)
 - Les médicaments a priori inoffensifs peuvent poser problème dans ces situations, comme par exemple le glucose ; ne pas oublier les antibiotiques qui exposent à des risques également
 - Les véhicules (solvants/diluants) posent des problèmes (apports ajoutés) -> vont impacter les apports hydroélectriques
 - Les erreurs de x10 pourraient arriver dans cette situation
- Situation urgence :
 - Salle de réa NN (multitâches, surveillances, équipement, monitoring, OM oraux)
 - Prise en charge arrêt CR, maladies graves (nouveau protocole intu contrario de procédures très spécifiques qui sont bien codifiées comme intubation)

Idees d'alertes possibles :

a. Dérivées du projet Néo-Check : (en italique, réponse des néonatalogues)

- Enfant à J60, J90 ou J120 et pas de prescription à ce jour pour le vaccin DTPa-IPV/Hib
 - *Alerte comme rappel de vacciner = bonne idée*
- Cardiopathie canal-dépendante (p.ex. atrésie pulmonaire) + prescription ibuprofène et/ou indométacine et/ou paracétamol
 - *Utile pour les intensivistes notamment pour le paracétamol, souvent oublié*
- Apnée du prématuré et pas de prescription de caféine
 - *Pas un problème pour les médecins*
- Enfant prématuré, 35S PMA, caféine en cours
- NEC suspectée ou confirmée (stade I-III) + médicaments PO ou sonde
 - *Pas utile pour les médecins, c'est un réflexe et du pain quotidien*
- T4 libre < norme pour l'âge ou TSH veineuse > 20mU/L et pas de prescription de lévothyroxine en cours
 - *Pas dosé systématiquement, problématique pas courante et non dosé en routine*
- Prescription de triméthoprime – sulfaméthoxazole chez un nouveau-né
 - *Bonne idée, car le Bactrim a déjà été donné par le passé en Neonat*

b. Selon les néonatalogues :

- Néphrotoxicité à partir de 2 médicaments **néphrotoxiques** ou 1 médicament néphrotoxique et insuffisance rénale liée au CAP
- Mettre les doses de **paracétamol** pour traiter un CAP
- Règle par rapport au calcul de médicaments avec le poids de naissance
- Alerte si un Guthrie non effectué
- Réévaluation quotidienne de la durée et du type d'**antibiothérapie**
- Schémas dégressifs de l'**hydrocortisone (plan de sevrage)** : ligne qui saute dans le logiciel, on ne voit plus la ligne, personne ne pense à prescrire la suite
- **Ibuprofène** : liste des CI dans l'indication du CAP, oubli de vérifier les plaquettes

Commentaire : Problèmes de schémas automatisés (hydrocortisone), traçabilité du poids à réévaluer dans le cadre de SIMAAP. Situations à risque bloc en chambre ou salle d'accouchement non gérable par Pharmacheck.

Hépatogastro-entérologie (25 mars 2021) :

Hépatologie :

- Prescription de **Nexium** surdosée
- Switch de l'IPP per os le plus rapidement possible
- Pour l'utilisation de **corticoïdes** > 1 semaine → il faudrait rajouter un IPP
- Dose erronée d'**antibiotiques** (sur- et sous-dosage) : piperacilline-tazobactam, vancomycine, méropénème ; pas d'erreur connue avec la téicoplanine
- Interaction entre les antibiotiques et les **antifongiques** : caspofungine et voriconazole utilisés
- Interactions également des antifongiques avec le **tacrolimus**
- Confusion entre le **valacyclovir** (Valtrex) et le **valganciclovir** (Valcyte) (il n'y a pas de raison que l'on donne les deux à un patient)
- Le ganciclovir pose lui moins de problèmes du fait de la standardisation des doses en seringues et poches prêtes à l'emploi
- Lors d'une insuffisance hépatocellulaire on donne le **ganciclovir** (pour le CMV) d'office dans le protocole
- Oubli du **Simulect** à J4 après la transplantation : ce n'est pas un EI très grave, par contre une alerte pour rappeler cela serait bénéfique

Gastrologie :

MICI : Biologiques

- On donne l'**infliximab (Remicade)** chez les enfants, pour les adolescents, il y a une convention pour les ados de débiter par l'**Inflectra** plutôt
- Ces deux molécules se donnent occasionnellement en hospitalisation (protocoles très bien surveillés) / Pour l'Hôpital de jour : existence de protocoles papiers avec données perfusions séquentielles
- En pratique utilisation de MabThera (rituximab) / IVlg / Entyvio (védelizumab) / Stelara (ustekinumab) (dose 1 IV puis SC), mais il n'y a pas eu de problème avec ces molécules ; idéalement il faudrait faire apparaître le débit (sécurisation ++, amélioration des modalités d'administration) → PresCo perfusion sera un immense atout
- Pour ces anti-TNF on fait des taux → Dose max adulte selon taux anti TNF dans le sang 15 ou 20 mg/kg, à voir si doses adultes max sont atteintes → alerte au moment de la prescription !

Autres idées :

- Prescription différentes → « Domicile » ou « A la sortie » : possiblement un travail à faire sur l'harmonisation des pratiques
- **Fer** : on donne le Venofer avant 12 ans et le Ferinject après 12 ans
- Le calcul du déficit en fer se fait encore à la main → peut-être un moyen informatique pourrait faciliter la prescription
- **Octréotide** (Sandostatine) : il faudrait une dose maximale ; les petits enfants peuvent avoir une dose par kilo plus grande que les plus grands enfants
- Nutrition parentérale : pour les APT à la carte, il y a parfois des oublis de prescription des **lipides** ; il serait intéressant de mettre un menu déroulant avec une alerte pour les choix de lipides
- **Amlodipine** : Pour le traitement de l'hypertension chez un patient sous inhibiteur calcineurine / Swisspeddose : 0.06 à 0.3 mg/kg/dose et dose max/jour 10 mg à intégrer dans prescriptible !
- Alertes de compatibilités sur médicaments IV

Commentaire : Posologies de certains prescriptibles (amlodipine, dose max octreotide, Venofer et Ferinject (dose totale, débit, calcul déficit en fer), dose max adulte anti TNF à régler dans Presco. Programme prescription APT et alertes si absence de lipides ? Problèmes administration AK monoclonaux à régler dans Presco perfusion. Alertes sur compatibilité médicaments non gérables avec Pharmacheck.

Oncohématologie (29 mars 2021) :

- Utilisation de la **vincristine** et des antifongiques azolés → interactions avec risque de neuropathie périphérique
- Pour le, **voriconazole** arrêté 1 semaine avant la vincristine serait souhaitable / Souvent associée avec autres chimiothérapie pour leucémie lymphoblastique → cette situation devrait être prévenue
- Le **méthotrexate** doit être arrêté si association avec le Bactrim ou le Nexium → risque d'EI
- Les **stéroïdes** ne sont pas étiquetés comme de la chimiothérapie et il y a une méconnaissance des différences de puissance entre stéroïdes / Confusion entre médicament au niveau infirmier / Chaque protocole a un type de stéroïdes différents
- **Mephamesone** et erreur de doses / Il y a aussi des problèmes entre la forme sel et la forme base : protocole dose bien défini, ne peut pas être changé
- Stéroïdes : double prescription en principe non (prévention anaphylaxie, ...)
- Médicaments **néphrotoxiques** : Il y a eu dans le passé un problème avec l'Ambisome et le risque d'IRA → diminution de la charge néphrotoxique et suivi de la créatinine régulièrement
- Héparine et taux de thrombocytes < 50 G/L : lors d'une ponction lombaire, il faut minimum 50 G/L de plaquettes (protocole papier ou protocole cyto) → important d'avoir ce taux de plaquettes
- Si < 70 Hb : on fait une transfusion automatiquement → information manuelle donnée au médecin et à l'infirmière
- Pour la chimiothérapie intrathécale : risque de vincristine en intrathécale → beaucoup d'améliorations déjà effectuées à l'hôpital
- **Antibiotiques** : il y a des protocoles pour les aplasies fébriles avec piperacilline-tazobactam puis teicoplanine qui sont écrits et que l'on pourrait entrer dans le système pour être automatisés (si T°C > x -> ad protocole)
- On utilise également les antimicrobiens suivants : vancomycine, posaconazole, Ambisome → Jamais de **Fungizone** en MedA1 ! Il faudrait éventuellement supprimer le prescriptible dans PresCo
- Adaptation à la fonction rénale de **ciclosporine** et **tacrolimus** : selon le taux résiduel, on pourrait éventuellement proposer la dose suivante + adaptation la fonction rénale. Actuellement, on fait une adaptation avec une règle de 3. Si le patient est stable, le taux est fait 1x/semaine, sinon tous les 3 jours.
- Dose TDM de **chimiothérapie**
- **Oméprazole** : IA avec chimiothérapie : les gastro-entérologues mettent des doses énormes, risque d'inhibition de certains traitements, par exemple le posaconazole. Les alertes dans PresCo pour les interactions sont trop fréquentes, pas lues.
- Génotypage TPMT pour la **mercaptopurine** pour éviter aplasie, pour le **busulfan** on génotype le GST. Hôpital St. Jude est une référence pour l'oncologie en pédiatrie. Ils font de larges génotypages à tous leurs patients. Il y a un projet en cours avec cet hôpital.
- Base de données des chimiothérapies avec les effets indésirables à part → quand le nouveau programme sera là, la feuille d'informations sortira avec toutes les infos. Disponible pour règles et le pharmacien clinicien ?
- **Cisplatine** et **Lasix** (Sodium thiosulfate pour diminuer l'ototoxicité, marche très bien réduction de 60% EI)
- DPI ambulatoire pas pour Polionco qui prescrit à la main
- **Anti-vomitifs** et risque d'interactions avec chimiothérapies

Commentaire : Néphrotoxicité des médicaments et risque d'interactions à évaluer par Pharmacheck. DPI Onco en cours déploiement, revoir si données médicament intégrées dans le système utilisables pour Pharmacheck. Automatisation de certains protocoles à évaluer (aplasie fébrile). Revoir prescription en PoliOnco et risques.

Cardiologie 30 mars 2021 :

- Médicaments **allongeant le QT** : Patient à risque lorsqu'il y a une hypokaliémie et 1 ou 2 médicaments qui allongent le QT. Le plus souvent il y a un QT long sur médicament mais pas de torsade de pointes. Attention si QT long congénital, on peut être très iatrogène.
- Pour le cardiologue, il faudrait classer dans cet ordre le risque de problème de QT → 1. QT long congénital 2. Troubles électrolytiques 3. Médicaments
- Documentation du QT : peu d'ECG spontanés sous amiodarone et ondansétron ; ECG de base surtout aux USI
- **Amiodarone** : antiarythmique avec le plus de problèmes. Parfois un problème en IV car possible décompensation cardiaque (inotrope négatif → cardioversion plutôt en per os pour éviter ce souci). Peu de patients sous amiodarone à long terme (risque d'hypothyroïdie). Le sotalol est utilisé chez les plus petits pour éviter ce souci.
- **Diurétiques** : IRA et troubles électrolytiques avec ces molécules. IR pré-rénale sur **furosémide** et **acide étacrinique**. Effet visualisé de ce dernier sur le patient même si son utilisation reste peu claire dans la littérature.
- **Amines** et problème sédation : cercle vicieux besoin de sédation (midazolam, propofol) et besoin d'amines (noradrénaline) → descente difficile. Problème bloc-USI.
- Pas de problème rencontré avec l'énalapril
- **Sildénafil** : toujours donné per os. En général, passe par une prescription des cardiologues. Il y a peu d'EI. Le souci serait plus en néonatalogie, revoir les indications du sildénafil (augmentation effet shunt).
- HTAP : utilisation des inhibiteurs phosphodiésterases, pas de réels soucis, rarement en hospitalisation
- Les néphrologues prennent en charge les antihypertenseurs chroniques PO
- Levosimendan (Simdax) : patients ne tolèrent pas son effet vasodilatateur (et sont déjà à la base peu stabilisés)
- Milrinone : certains patients en post CEC ne tolèrent pas non plus cette molécule
- **Antibiotiques** : les taux de vancomycine ne sont pas toujours pertinents. Il faudrait établir les types de taux que l'on fait selon le médicament (parfois taux résiduels, parfois des pics).

2 - Annexe 9

Règle 108 : Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants

Antibiotiques :	Ketorolac
Amikacine	Mesalazine (5-ASA)
Colistimethate	Sulfasalazine
Daptomycine	Immunosuppresseurs :
Gentamicine	Ciclosporine
Pentamidine	Everolimus
Pipéracilline	Méthotrexate
Pipéracilline/Tazobactam	Sirolimus
PolymyxineB	Tacrolimus
Tobramycine	IECA / Sartans :
Vancomycine	Captopril
Antiviraux :	Enalaprilat
Aciclovir	Enalapril
Cidofovir	Lisinopril
Foscarnet	Losartan
Ganciclovir	Valsartan
Ténofovir	Cytotoxiques :
Valaciclovir	Carboplatine
Valganciclovir	Cisplatine
Antifongiques :	Ifosfamide
Amphotéricine B	Mitomycine
AINS :	Autres :
Aspirine	Deferasirox
Célécoxib	Lithium
Ibuprofène	Topiramate
Indométhacine	Zonisamide

Règle 109 : Prescription de médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours

Antibiotiques :	Antiviraux :
Amikacine	Aciclovir
Gentamicine	Ganciclovir
Tobramycine	Antifongiques :
Vancomycine	Amphotéricine B

