
Maîtrise Universitaire d'Etudes Avancées en Pharmacie Hospitalière

Travail Personnel de Recherche

Implémentation d'alertes médicamenteuses dans un
système d'aide à la décision pharmaceutique et
élaboration d'algorithmes décisionnels pour le
pharmacien clinicien en pédiatrie

Présenté à la
Faculté des sciences de
L'Université de Genève
par

Léa Gérard

Supervision

Prof. Pascal Bonnabry, Pharmacien chef, Pharmacie des HUG
Dre Caroline Fonzo-Christe, Pharmacienne adjointe responsable d'unité,
Pharmacie des HUG

Genève, janvier 2025

RÉSUMÉ

La pharmacie clinique occupe une place centrale dans la sécurisation des traitements médicamenteux, entre autres, grâce à l'essor des systèmes d'aide à la décision pharmaceutique (SADP) intégrés à la prescription informatisée. Ces systèmes, en fournissant des recommandations actualisées, jouent un rôle clé dans la prévention des erreurs médicamenteuses et l'optimisation des traitements, particulièrement en pédiatrie, où les enfants présentent une vulnérabilité accrue aux conséquences de l'iatrogénie.

L'objectif de ce travail était d'optimiser 12 règles informatiques pertinentes implémentées dans le SADP PharmaCheck pour détecter des patients à risque d'iatrogénie et d'élaborer des algorithmes décisionnels destinés à accompagner le raisonnement clinique des pharmaciens cliniciens en pédiatrie.

Le travail a été divisé en deux parties : (1) Une étude rétrospective sur 12 semaines des alertes enclenchées a été réalisée pour évaluer et optimiser les règles implémentées selon trois indicateurs – la faisabilité technique (charge de travail), la validité technique (faux positifs) et la pertinence clinique (valeur prédictive positive de l'intervention). (2) Des algorithmes d'aide à la décision ont été développés pour toutes les règles puis validés par des experts. Une étude prospective sur 9 semaines évaluant la concordance inter-pharmaciens a été menée pour les deux règles informatiques visant à prévenir l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en présence de médicaments néphrotoxiques. L'utilisation d'un algorithme complexe avec plusieurs interventions possibles a été testé auprès de 3 pharmaciens pour mesurer la reproductibilité.

L'étude rétrospective a mis en évidence que 14.5 alertes étaient enclenchées en moyenne chaque jour. L'analyse des indicateurs a identifié que 10 règles nécessitaient des ajustements mineurs, une règle une révision complète de son champ d'application et une autre était directement opérationnelle.

Onze algorithmes couvrant les 12 situations à risque ont été élaborés et validés par des experts. L'étude prospective évaluant un algorithme pour les deux règles informatiques devant prévenir les IRA a identifié un accord d'intervention entre les trois pharmaciens jugé « passable » selon le coefficient kappa de Fleiss de 0.388. Le type d'intervention pharmaceutique (IP) avec le plus grand degré d'accord était l'IP informant le médecin de la présence d'une IRA. Divers problèmes ont été mis en évidence à l'utilisation de l'algorithme et des améliorations ont été proposées par les trois pharmaciens-juges.

Cette étude a permis d'évaluer la charge de travail et les optimisations nécessaires pour 12 règles informatiques implémentées dans PharmaCheck, avant leur utilisation en routine. Des algorithmes décisionnels aidant le pharmacien clinicien dans son raisonnement clinique lors de l'analyse des situations à risque ont été développés et les limites de leur utilisation mises en évidence. Une étude ultérieure sur leur utilisation en pratique sera nécessaire.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Pascal Bonnabry pour ses précieux conseils, son regard critique et son soutien tout au long de ce travail. Je le remercie également pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer cette enrichissante formation MAS.

Je souhaite aussi remercier chaleureusement la Dre Caroline Fonzo-Christe, superviseuse principale de ce travail, pour sa confiance, sa bienveillance et son investissement dans ce projet. Merci à elle de m'avoir fait découvrir ce monde si particulier qu'est la pharmacie clinique pédiatrique.

Un grand merci également aux Drs Christian Skalafouris et Thomas Rudolf Von Rohr sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Votre aide et vos précieux conseils ont été essentiels à l'avancée de ce projet.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères aux médecins ayant participé à ce projet pour leur collaboration, leur intérêt et leurs retours constructifs qui ont enrichi ce travail. Merci notamment à la Professeure Paloma Parvex pour cette collaboration et la transmission de projet qui sera, je l'espère, réussie.

Je remercie particulièrement Antoine Poncet, statisticien, pour ses conseils éclairés et son expertise dans l'analyse des données.

Je tiens également à remercier tous mes collègues des HUG pour leur accueil, leur soutien et les excellents moments passés ensemble. Merci à tous les pharmaciens de PCS et de PCG pour vos encouragements et moments de partage tout au long de ces trois années. Je souhaite notamment remercier Thérèse, Liliane, Alexandra, Othilie, Audrey et Laurence pour votre bienveillance et nos moments de partage dans ce bureau parfois bien rempli.

Merci à tous les MAS, Romain, Estel, Alexandra, Camille, Cyril, Alexis, Léa, Marouane et Pauline pour tous ces moments passés ensemble. Un immense merci à Marine, ma binôme, pour ton soutien et ta présence. Ces trois années à tes côtés ont été une source de motivation et de rires inoubliables.

Merci également à Victoria, Emilie, Moritz et Léa, pharmaciens à Sion, pour ces beaux souvenirs créés ensemble.

A ma famille et à mes amis, merci pour votre présence, votre soutien et vos encouragements sans faille. Merci particulièrement à mes parents pour leurs conseils et leurs encouragements dans chaque étape de ma vie.

Enfin, merci à toi Francesco, pour ton amour. Ton appui et ton soutien m'ont permis de garder le cap durant ces trois années. Merci de m'accompagner dans chacun de mes projets.

A toutes et à tous, ayant participé de près ou de loin à ce projet ou à ma formation, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Remerciements	2
Liste des tableaux	5
Liste des figures	6
Abréviations	7
1. INTRODUCTION	8
1.1. Préambule	8
1.2. Pharmacie clinique pédiatrique	8
1.2.1. Définitions et compétences du pharmacien.....	8
1.2.2. Activités de pharmacie clinique.....	9
1.2.3. Impact du pharmacien clinicien en pédiatrie.....	11
1.3. Raisonnement clinique	11
1.3.1. Définition.....	11
1.3.2. Raisonnement clinique du pharmacien.....	13
1.3.3. Stratégies et outils d'aide au raisonnement clinique.....	14
1.4. Outils informatiques d'aide à la décision du pharmacien clinicien	15
1.4.1. Systèmes d'aide à la décision clinique.....	15
1.4.2. L'outil du pharmacien clinicien : SADP.....	16
1.4.3. Le SADP en pédiatrie.....	18
2. ELEMENTS DE CONTEXTE ET OBJECTIFS	18
3. PARTIE 1: MISE EN PLACE ET OPTIMISATION DES ALERTES	20
3.1. Introduction	20
3.2. Méthode	20
3.2.1. Design de l'étude.....	20
3.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	20
3.2.3. Mise en place de l'étude.....	21
3.2.4. Processus de l'étude et collecte des données.....	21
3.2.4.1. Récolte quantitative et descriptive des données.....	21
3.2.4.2. Indicateurs d'évaluation des alertes sorties.....	21
3.2.5. Analyse qualitative des alertes déclenchées et optimisation des règles.....	23
3.3. Résultats	23
3.3.1. Données descriptives.....	23
3.3.1.1. Alertes.....	23
3.3.1.2. Population de patients.....	24
3.3.2. Faisabilité pratique.....	25
3.3.2.1. Nombre d'alertes et types de molécules.....	25
3.3.2.2. Durée des alertes.....	26
3.3.2.3. Temps d'analyse.....	26
3.3.3. Validité technique.....	27
3.3.3.1. Erreurs de récolte des informations.....	27
3.3.3.2. Faux positifs techniques.....	27
3.3.4. Pertinence clinique.....	28
3.3.4.1. Valeur prédictive positive.....	28
3.3.4.2. Types d'interventions.....	28
3.3.4.3. Révision des paramètres triggers d'alerte.....	29
3.3.5. Analyse qualitative des alertes déclenchées et optimisation des règles.....	29

3.4. Discussion	30
3.4.1. Données descriptives	30
3.4.2. Types d'interventions	31
3.4.3. Evaluation des indicateurs	32
3.4.4. Optimisation des règles.....	35
3.4.5. Limites de l'étude	35
3.5. Conclusion	36
4. PARTIE 2 : ELABORATION ET VALIDATION DES ALGORITHMES	36
4.1. Introduction	36
4.2. Méthode	37
4.2.1. Création d'algorithmes décisionnels	37
4.2.2. Validation des algorithmes par les experts	37
4.2.3. Évaluation de la concordance inter-juge pour les règles NIKITAG 1 et 2.....	37
4.2.3.1. <i>Critères de l'étude</i>	37
4.2.3.2. <i>Processus de l'étude</i>	38
4.2.3.3. <i>Collecte et analyse des données</i>	38
4.2.3.4. <i>Réunion – bilan post-étude</i>	40
4.2.4. Modélisation du raisonnement clinique lié à l'algorithme NIKITAG	40
4.3. Résultats	40
4.3.1. Elaboration des algorithmes décisionnels	40
4.3.2. Evaluation de la concordance inter-juges.....	41
4.3.2.1. <i>Etude de la concordance entre pharmaciens</i>	41
4.3.2.2. <i>Réunion – bilan</i>	46
4.3.3. Algorithme et raisonnement clinique	47
4.4. Discussion	49
4.4.1. Elaboration des algorithmes décisionnels	49
4.4.2. Evaluation de la concordance inter-juge.....	50
4.4.2.1. <i>Etude de la concordance</i>	50
4.4.2.2. <i>Réunion post-étude</i>	54
4.4.3. Algorithme et raisonnement clinique	55
4.4.4. Limitations.....	55
4.5. Conclusion	56
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	56
6. BIBLIOGRAPHIE	58
7. ANNEXES	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indicateurs évalués lors d'activités de pharmacie clinique.....	p.11
Tableau 2 : Avantages des CDSS, potentiels préjudices et solutions d'atténuation	p. 16
Tableau 3 : Notions de sensibilité, spécificité, VPP et VPN.....	p. 18
Tableau 4 : Nombre total d'alertes enclenchées durant l'étude rétrospective (12 semaines)	p. 24
Tableau 5 : Durée moyenne des alertes enclenchées.....	p. 26
Tableau 6 : Temps d'analyse des dossiers – résultats globaux.....	p. 26
Tableau 7 : Nombre et taux de faux positifs de chacune des alertes.....	p. 27-28
Tableau 8 : Nombre d'interventions et valeur prédictive positive.....	p. 28
Tableau 9 : Nombre d'interventions pharmaceutiques.....	p. 34
Tableau 10 : Nombre d'interventions réalisées ou non pour chacun des juges (n=57)	p. 42
Tableau 11 : Nombre d'interventions réalisées ou non pour chaque type d'IP proposée	p. 42
Tableau 12 : Scores kappa de Fleiss (degré d'accord entre les 3 juges).....	p. 43
Tableau 13 : Scores kappa de Cohen (degré d'accord entre les 3 paires de juges).....	p. 44
Tableau 14 : Etapes de raisonnement clinique lors de l'analyse d'une alerte PharmaCheck	p.47

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification de 15 activités de pharmacie clinique pour les patients pédiatriques hospitalisés.....	p. 9
Figure 2 : Deux types de processus de raisonnement clinique.....	p. 12
Figure 3 : Principales tâches cognitives du raisonnement clinique.....	p. 13
Figure 4 : Processus général d'utilisation d'un SADP.....	p. 17
Figure 5 : Projet global d'implémentation d'alertes PharmaCheck en pédiatrie.....	p.19
Figure 6 : Processus de chronométrage du temps d'analyse de chaque alerte.....	p. 22
Figure 7 : Processus de gestion des nouvelles alertes.....	p. 22
Figure 8 : Pourcentage de patients dans chacune des unités de soins.....	p. 25
Figure 9 : Temps d'analyse pour le premier jour d'analyse et les jours suivants.....	p. 27
Figure 10 : Type d'interventions proposées selon la grille GSASA.....	p. 29
Figure 11 : Description des toutes les interventions (oui/non) selon les différents juges.....	p. 42
Figure 12 : Type et nombre d'interventions pour chaque pharmacien (NIKITAG.1).....	p. 44
Figure 13 : Type et nombre d'interventions pour chaque pharmacien (NIKITAG.2).....	p. 45
Figure 14 : Modèle de raisonnement clinique avec l'aide de l'algorithme NIKITAG.....	p. 48

ABRÉVIATIONS

ACCP :	American College of Clinical Pharmacy
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
CHU :	Centre hospitalier universitaire
DCI :	Dénomination commune internationale
DFEA :	Département de la femme de l'enfant et de l'adolescent
DPI :	Dossier patient informatisé
EDS :	Episode de soins ou numéro de séjour
EIM :	Effet indésirable médicamenteux
EM :	Erreur médicamenteuse
ETP :	Equivalent temps plein
FN :	Faux négatifs
FP :	Faux positifs
GSASA :	Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
GFR :	<i>Glomerular filtration rate</i> ou débit de filtration glomérulaire
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HNF :	Héparine non fractionnée
HUG :	Hôpitaux Universitaires de Genève
IP :	Intervention pharmaceutique
IRA :	Insuffisance rénale aiguë
IV :	Intra-veineux
MEA :	Maison de l'enfant et de l'adolescent
MN :	Médicament néphrotoxique
MRC :	Maladie rénale chronique
PRP :	Problèmes reliés à la pharmacothérapie
SADP :	Système d'aide à la décision pharmaceutique
SFPC :	Société française de pharmacie clinique
TDM :	<i>Therapeutic drug monitoring</i> ou suivi thérapeutique des médicaments
USI :	Unité de soins intensifs pédiatriques
VG :	Vue graphique
VN :	Vrais négatifs
VP :	Vrais positifs
VPN :	Valeur prédictive négative
VPP :	Valeur prédictive positive

1. INTRODUCTION

1.1. Préambule

La pharmacie clinique joue un rôle essentiel dans l'amélioration de la sécurité et de l'efficacité des traitements médicamenteux, en particulier à une époque où la prescription informatisée connaît un essor significatif. Cette avancée technologique facilite l'intégration de systèmes d'aide à la décision pharmaceutique (SADP), qui fournissent des recommandations basées sur des données actualisées du dossier patient informatisé pour soutenir les pharmaciens cliniciens. Le développement de ces outils contribue directement à la sécurisation des prescriptions, réduisant ainsi le risque d'iatrogénie médicamenteuse. En mettant l'accent sur la prévention des erreurs et l'optimisation des traitements, les SADP renforcent la qualité des soins et la sécurité des patients. Cette sécurisation est particulièrement cruciale en pédiatrie, où les enfants, en raison de leurs particularités physiologiques, sont plus vulnérables aux conséquences d'erreurs médicamenteuses. Dans ce contexte, l'intervention du pharmacien clinicien en pédiatrie devient une composante cruciale de l'amélioration des soins hospitaliers. Ce travail s'inscrit dans la continuité d'un travail de master réalisé en 2021 axé sur le développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux en pédiatrie, dans lequel sont décrits les éléments de théorie concernant les particularités pédiatriques, l'iatrogénie médicamenteuse et le détail des outils informatiques utilisés aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). (1)

1.2. Pharmacie clinique pédiatrique

1.2.1. Définitions et compétences du pharmacien

La Société française de pharmacie clinique (SFPC) définit les soins pharmaceutiques comme l'ensemble des attentions reçues par le patient et résultant de sa relation avec le pharmacien clinicien en collaboration avec l'équipe de soins. Ces attentions peuvent être préventives, curatives ou palliatives. L'objectif des soins pharmaceutiques est d'améliorer la qualité de vie du patient. (2) La pharmacie clinique est une discipline clé pour la mise en œuvre des soins pharmaceutiques, en collaboration étroite avec l'équipe soignante.

Selon l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), la pharmacie clinique est définie comme un domaine de la pharmacie qui vise à promouvoir et développer une utilisation appropriée, sûre et économique des produits thérapeutiques. (3)

Les activités principales du pharmacien clinicien s'organisent selon trois axes :

- 1) **Axe lié au patient** : en collaborant à l'éducation du patient et à la continuité des soins.
- 2) **Axe lié au traitement** : en analysant la thérapie médicamenteuse pour l'optimiser et ainsi limiter toute mauvaise utilisation des médicaments (p. ex. choix du médicament, indication ou contre-indication des traitements, adaptation du traitement, etc.).
- 3) **Axe lié au processus** : en sécurisant le circuit du médicament pour s'assurer que le patient reçoive le bon médicament et au bon moment selon la prescription. C'est notamment au travers de cet axe que le pharmacien clinicien développe des aides à la décision pour les systèmes de prescription et d'administration informatisés.

Les pharmaciens cliniciens à l'hôpital participent également à la formation des médecins, infirmières et pharmaciens et à des activités de recherche et développement. (3)

De plus, selon l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP), les pharmaciens cliniciens devraient développer des compétences dans six domaines essentiels : les soins directs aux patients, les connaissances en matière de pharmacothérapie, la gestion intégrée des soins et la santé de la population, la communication, le professionnalisme et la formation continue. (4)

1.2.2. Activités de pharmacie clinique

Type d'activités

Le pharmacien clinicien en pédiatrie exerce de nombreuses activités dont le but principal est d'assurer la qualité et la sécurité de la thérapie médicamenteuse.

Une revue systématique a identifié 15 activités clés de la pharmacie clinique appliquées aux patients pédiatriques (Figure 1). (5) Parmi celles-ci, l'intervention pharmaceutique (IP) liée aux prescriptions médicales est la plus fréquemment rapportée. (6, 7) Elle consiste en une vérification approfondie des prescriptions pour détecter et résoudre les problèmes liés à la pharmacothérapie (PRP). D'autres activités cliniques largement décrites comprennent la réconciliation médicamenteuse (vérification de la concordance entre les traitements à domicile et ceux administrés à l'hôpital), les interactions avec les équipes médico-soignantes, la participation aux visites médicales, ainsi que l'éducation thérapeutique des patients.

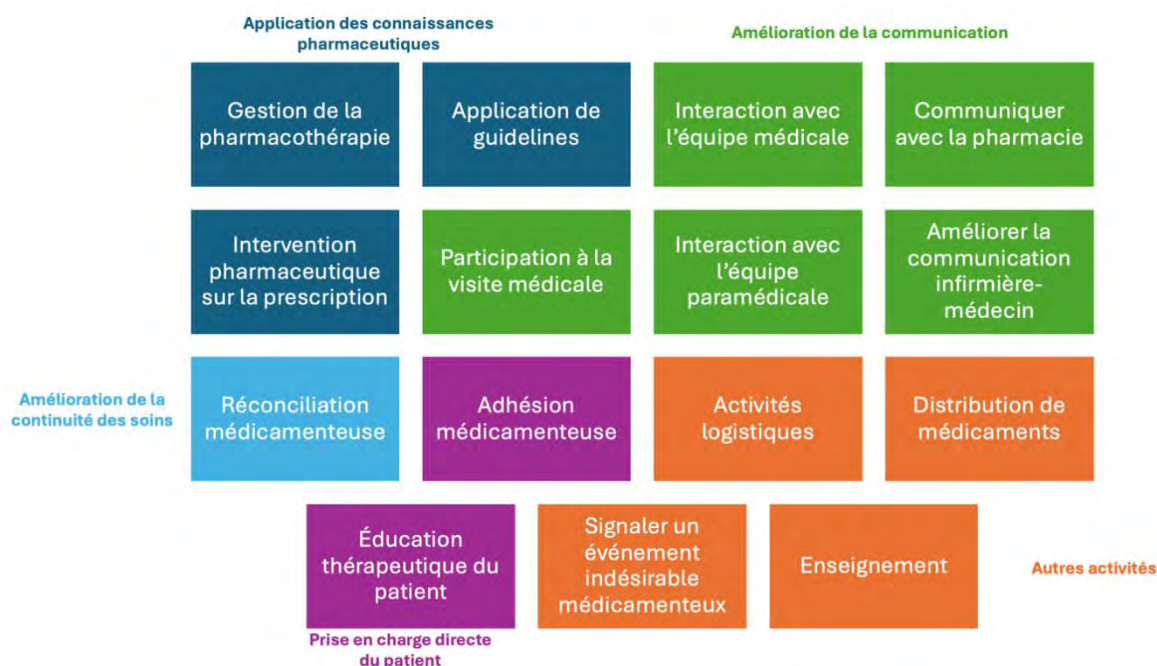


Figure 1. Classification de 15 activités de pharmacie clinique pour les patients pédiatriques hospitalisés (5)

Dans une enquête ayant interrogé différents CHU français, les unités pédiatriques les plus concernées par une activité de pharmacie clinique étaient la pédiatrie générale (13.8 %), l'hémato-oncologie (11.6 %) et la néphrologie (10.9 %). (8)

Le pharmacien clinicien en pédiatrie réalise également des activités autres que cliniques, notamment des activités de dispensation de médicaments dans des situations d'urgence, la vérification des zones de stockage des médicaments ou l'aide au choix de la forme

pharmaceutique la plus adaptée. (9, 10) Selon une autre étude ayant interrogé des pharmaciens cliniciens pédiatriques actifs en néonatalogie, soins intensifs ou soins ambulatoires sur leur perception des activités et compétences nécessaires à leur pratique, il en ressort que les thèmes les plus mentionnés dans le domaine des soins pharmaceutiques en pédiatrie étaient les activités : (11)

- cliniques (vérification des posologies et de l'indication, garantir des données de taille/poids à jour)
- d'information aux soignants/parents (préparation de doses précises, administration des médicaments, risques en lien avec l'utilisation de préparations magistrales)
- favorisant l'adhésion des patients (choix de formulation, palatabilité) et la sécurité des médicaments (choix de concentrations adaptées).

Ces dernières années, le nombre de pharmaciens cliniciens dans les hôpitaux suisses a considérablement augmenté et leurs domaines d'activité ne fait que s'étendre, bien qu'il reste encore limité dans certains contextes. (12) Ceci est particulièrement vrai pour la pédiatrie où aucune spécialisation pédiatrique dédiée en pharmacie clinique n'existe actuellement en Suisse.

Aux HUG, le pharmacien clinicien pédiatrique possède à la fois une activité centralisée à la pharmacie (hotline, rédaction de documents/protocoles) et une activité décentralisée auprès des patients dans les unités de soins (ex. participation aux visites médicales aux soins intensifs pédiatriques).

Type d'interventions

La GSASA définit 12 types d'interventions possibles pour le pharmacien clinicien : initiation/reprise d'un traitement, arrêt d'un traitement, substitution/échange, adaptation posologique, suivi thérapeutique, modification de la voie d'administration, optimisation des modalités d'administration, information au personnel médical/soignant, conseil au patient/éducation, clarification du dossier, annonce de pharmacovigilance et « autre ». (13)

Une revue systématique sur l'impact des pharmaciens cliniciens en pédiatrie a montré que les interventions les plus fréquentes étaient les modifications de la thérapie médicamenteuse, l'identification d'une absence de traitement selon les guidelines, alors qu'une condition médicale est présente, et l'identification de prescriptions de formes médicamenteuses inadaptées aux adolescents. (14)

Selon une autre étude ayant analysé des données françaises, québécoises, suisses et belges, les interventions les plus réalisées en pédiatrie étaient des optimisations du mode d'administration (22%), des ajustements de dose (20%) et des suivis thérapeutiques (11%). (15)

La présence du pharmacien clinicien dans une unité de soins améliore la sécurité en prévenant les erreurs médicamenteuses, en soutenant les médecins dans leurs décisions et en facilitant la communication entre équipes pour une meilleure coordination des soins. (16) De plus, sa participation aux visites médicales lui permet d'identifier et de corriger les erreurs de prescription en temps réel. (14, 16)

Aux HUG, le pharmacien clinicien ne fait pas d'IP ni de validation pharmaceutique pour toutes les prescriptions médicales pédiatriques. En revanche, lors des visites médicales aux soins

intensifs, il effectue une revue des traitements des patients et propose des modifications de la thérapie médicamenteuse ou toute autre intervention jugée pertinente. Cette activité a lieu quatre matinées par semaine environ.

1.2.3. Impact du pharmacien clinicien en pédiatrie

L'impact du pharmacien clinicien en pédiatrie peut être évalué selon différents indicateurs. Les indicateurs retrouvés dans la littérature sont de type processus, clinique, économique et de bien-être (Tableau 1).

Tableau 1 : Indicateurs évalués lors d'activités de pharmacie clinique (17)

Source	Type d'étude / Echantillon / Population	Objectif	Indicateur	Résultats
(18)	Revue systématique et méta-analyse / 19 études dans la revue et 6 études dans la méta-analyse (29'291 patients) / Patients pédiatriques	Évaluer qualitativement et quantitativement l'impact des IP sur les taux d'EM chez les patients pédiatriques	Processus : EM	IP la plus fréquente rapportée : dosage inapproprié. Implication des pharmaciens associée à une réduction significative du taux global d'occurrence des EM (OR 0.27 ; IC 95 % 0.15 à 0.49).
(19)	Étude prospective unicentrique / Avant AMS (59 ordonnances de carbapénèmes) - après AMS (404 ordonnances de carbapénèmes) / Patients pédiatriques (âge moyen : 2 ans)	Évaluer l'impact de la mise en œuvre d'un audit prospectif et des informations sur l'utilisation appropriée de carbapénèmes (AMS)	Processus : EM, utilisation des antibiotiques Clinique : Durée de séjour, taux de mortalité, réadmission Économique : Coûts hospitaliers	70.3 % des prescriptions post-AMS appropriées par rapport à celles pré-AMS (55.9 % ; p = 0.027). Réduction significative des DDD pour 100 jours-patients de 55.6 % (p = 0.013). Aucune différence significative dans la durée du séjour à l'hôpital ni le taux de mortalité à 30 jours. Réduction significative des taux de réadmission non planifiée à 30 jours (0.26 contre 0.04 réadmission pour 100 jours-patients, p = 0.006). Coût utilisation des carbapénèmes : de 175 \$ en moyenne pour 100 jours-patients pré-AMS à une moyenne de 149 \$ (p = 0.01) post-AMS.
(20)	Essai randomisé contrôlé / 300 patients dans un service d'urgences pédiatriques à la sortie / Patients avec une prescription PO d'antibiotique (âge moyen : 1.6 ans (GC) et 1.5 ans (GI))	Évaluer l'éducation thérapeutique donnée par un pharmacien qualifié	Bien-être : Satisfaction des parents	Proportion de parents satisfaits des informations sur l'antibiotique reçu significativement plus élevée dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle (96.9% contre 83%, P = 0.002).

EM : erreurs médicamenteuses ; IP : interventions pharmaceutiques ; AMS : antimicrobial stewardship ; DDD : defined daily dose ; PO : per os ; GC : groupe contrôle ; GI : groupe intervention

1.3. Raisonnement clinique

1.3.1. Définition

Le raisonnement clinique est le processus de pensée et de prise de décision qui permet aux cliniciens d'entreprendre les actions les plus appropriées selon le contexte spécifique d'une problématique en santé. (21) Il est considéré comme une compétence essentielle pour les professionnels de santé, y compris les pharmaciens. (22)

Différents modèles décrivent ce processus. (22, 23) Plusieurs d'entre eux détaillent deux approches fondamentales du raisonnement clinique, à savoir le raisonnement intuitif et le raisonnement analytique. (24, 25) Le **raisonnement intuitif** est rapide et sans effort car il s'engage automatiquement, les professionnels de santé agissant sur la base de leur intuition

ou de modèles reconnus (appelés *pattern recognition*). Le **raisonnement analytique** est plus lent et nécessite plus d'effort mental car il implique une réflexion délibérée et systématique (processus hypothético-déductif). (26) La théorie du double processus postule que les systèmes intuitifs et analytiques peuvent être actifs simultanément (Figure 2). (27) Selon la situation, le clinicien utilisera plutôt le système intuitif ou le système analytique. Les situations pour lesquelles le système analytique sera privilégié sont : lorsque le temps le permet, lors d'enjeux importants, de situations complexes, lorsque le clinicien est confronté à des problèmes ambigus ou dans un contexte d'incertitude. (28)

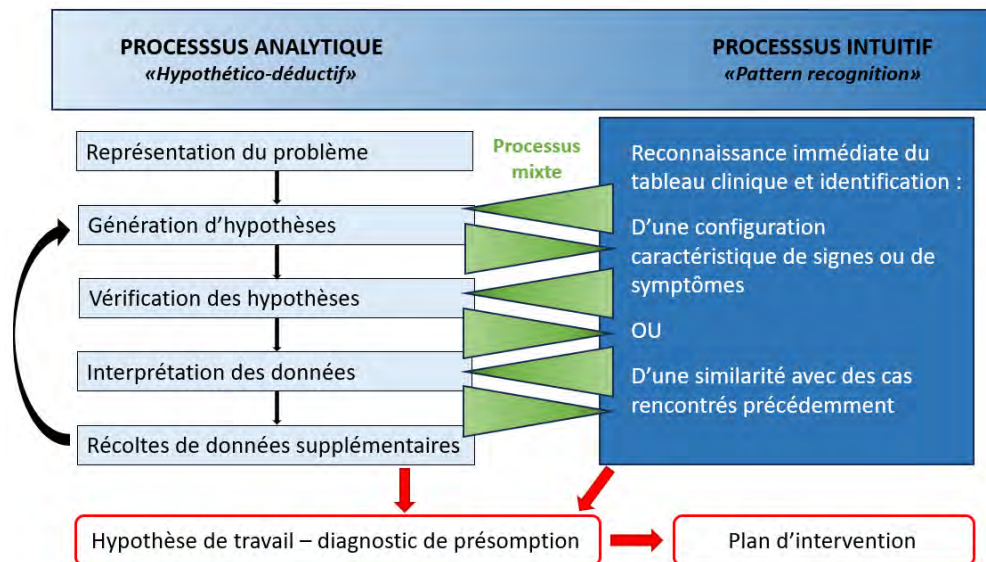


Figure 2. Deux types de processus de raisonnement clinique (29)

Charlin et al. ont développé en 2012 un modèle dynamique décrivant les principales étapes cognitives du raisonnement cliniques pouvant s'appliquer à différents professionnels de santé. (30) Une version simplifiée de ce modèle est illustrée dans la Figure 3. L'axe horizontal représente le raisonnement clinique principal comme une suite dynamique d'actions cognitives allant de l'identification de premiers indices au développement d'une prise de décision clinique. Le processus de métacognition supervise le tout et veille en permanence à ce que le raisonnement clinique soit correct et que les résultats soient satisfaisants. (30)

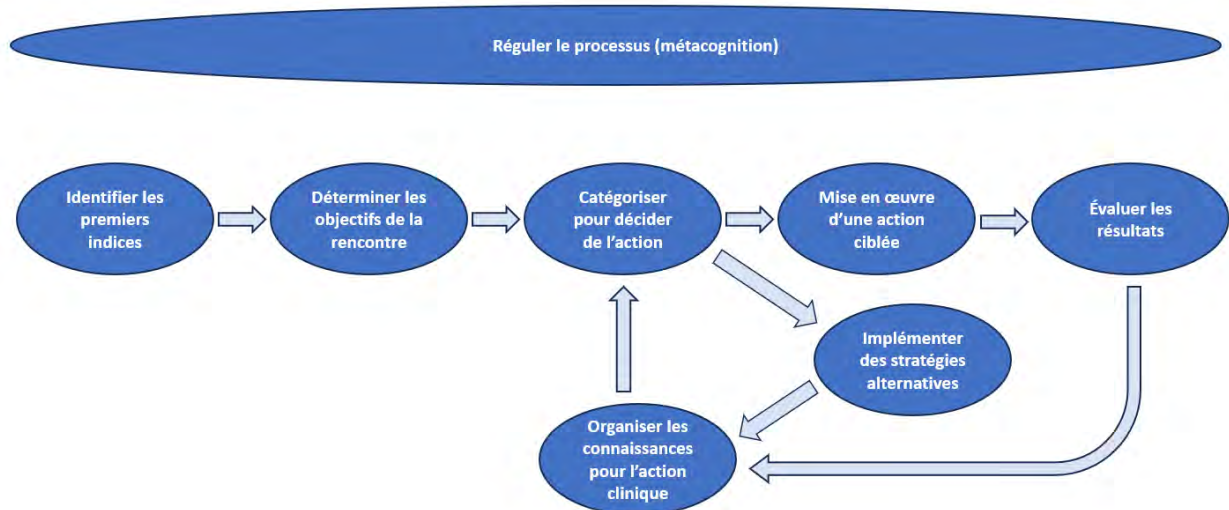


Figure 3. Principales tâches cognitives du raisonnement clinique (29, 30)

1.3.2. Raisonnement clinique du pharmacien

Le raisonnement clinique, souvent étudié dans le milieu médical, se concentre principalement sur le processus menant au diagnostic. Les pharmaciens cliniciens, quant à eux, interagissent généralement avec les patients et les soignants dans un contexte où le diagnostic a déjà été établi, mais où les options thérapeutiques peuvent nécessiter des ajustements pour être optimales. (31)

La plupart des processus de raisonnement clinique comportent des éléments similaires (collecte, interprétation et évaluation des données) entre médecins et pharmaciens. (31, 32) Les différences reposent principalement sur le type de données collectées selon la pratique de chacun : les médecins collecteront des données pour poser un diagnostic, les pharmaciens cliniciens pour détecter des PRP.

Deux situations principales où le pharmacien utilise le raisonnement clinique sont décrites dans la littérature : lors du diagnostic et lors de la revue de traitements. La première situation concerne le pharmacien d'officine qui peut établir un diagnostic, notamment dans des situations de triage, afin d'identifier les « drapeaux rouges » d'une maladie ou d'une affection. La deuxième situation s'applique davantage aux pharmaciens cliniciens en milieu hospitalier, où le diagnostic n'est pas de leur ressort, cette tâche relevant du médecin. Dans ce contexte, le raisonnement clinique est employé par exemple par le pharmacien clinicien pour revoir et optimiser la prescription médicamenteuse établie par le médecin. (33) Il semble que le pharmacien clinicien utilise une approche à prédominance analytique pour déterminer si un traitement est adéquat. L'expérience clinique permet d'améliorer la reconnaissance de scénarios cliniques et donc d'augmenter la part intuitive du raisonnement clinique. (34)

Peu de modèles existent pour décrire le processus de raisonnement clinique du pharmacien (**Annexe 1**). En 2017, un modèle de prise de décision a été développé par Croft et al. pour la pratique des pharmaciens communautaires. Un processus de raisonnement a été conçu en sept étapes : « considérer la prescription dans son contexte », « récupérer les informations », « identification des problèmes liés aux médicaments », « traitement de l'information », « planification collaborative », « prise de décision » et « réflexion ». Cependant, ce modèle ne

peut pas être appliqué pour les pharmaciens cliniciens du fait de son approche centrée sur la remise de médicaments. (32)

En 2019, un autre modèle proposé par Wright et al. s'est concentré sur les processus cognitifs impliqués dans le raisonnement clinique et la prise de décision. Les étapes de ce modèle comprennent « la collecte d'informations », « le raisonnement clinique », « le jugement clinique » et « la prise de décision ». (31) Dans ce modèle, la collecte de données comprend notamment l'identification des PRP, l'évaluation des résultats de laboratoire, l'évaluation des données du patient et une revue de la littérature pertinente selon le cas. Dans l'étape du raisonnement clinique, les pharmaciens évaluent les informations récoltées à la première étape et développent des propositions pertinentes pour le patient. Cette étape est, selon les auteurs, cruciale et nécessite que le pharmacien utilise ses capacités de pensée critique pour évaluer les informations recueillies et s'assurer que les informations soient solides afin de répondre aux besoins du patient. A la troisième étape, les alternatives générées par le raisonnement clinique sont priorisées, et une évaluation de la balance bénéfice/risque est prise en compte. Enfin, la dernière étape mène à la prise de décision. (31)

Récemment, Guignard et al. ont explicité le raisonnement clinique du pharmacien clinicien en reprenant le modèle de Charlin et al. dans le but de décrire les étapes cognitives du pharmacien lors d'une revue de la médication. (35)

1.3.3. Stratégies et outils d'aide au raisonnement clinique

Une revue de la littérature a identifié trois stratégies pour améliorer le raisonnement clinique et diminuer les erreurs de diagnostic. (36) La première stratégie est axée sur l'amélioration de l'expertise clinique des professionnels de santé. Cette stratégie propose d'utiliser la simulation ou le feedback pour améliorer les connaissances et compétences cliniques. La deuxième approche vise à éviter les erreurs cognitives inhérentes afin de prendre de meilleures décisions. Par exemple, pour améliorer le système intuitif, il est possible d'apprendre et d'accumuler des scénarios cliniques types. Enfin, l'apport d'un soutien cognitif aux cliniciens pour une prise de décision solide constitue la dernière cible stratégique pour la réduction des erreurs de diagnostic. Les différents outils et aides de soutien cognitifs sont : (37)

- Consultation d'experts et apprentissage par ceux-ci
- Utilisation de la prise de décision en groupe (sagesse collective)
- Demande obligatoire d'un 2^{ème} avis pour certaines maladies plus sujettes aux erreurs
- Utilisation de lignes directrices ou d'algorithmes cliniques
- Utilisation de check-list de contrôle pour le diagnostic
- Utilisation de système d'aide à la décision diagnostic
- Augmentation de la disponibilité des accès à des bases de connaissances actuelles
- Utilisation de systèmes de détection informatiques

L'algorithme clinique ou arbre décisionnel

L'algorithme est une procédure utilisant un cheminement en un nombre fini d'étapes comportant chacune un choix, souvent binaire. (38) Dans la pratique clinique, il permet de guider le clinicien dans la prise de décision (diagnostique, thérapeutique, etc.). Souvent utilisé pour guider le médecin dans son diagnostic, il peut également être utile au pharmacien

clinicien dans son raisonnement face à une situation clinique en lien avec la prise médicamenteuse.

Les algorithmes facilitent le raisonnement analytique, particulièrement pour les cliniciens en formation en les aidant à suivre une démarche de raisonnement cohérente. Pour les cliniciens expérimentés, ils sont utiles en cas de difficultés diagnostiques ou d'oublis. Adaptés aux tableaux cliniques simples, les algorithmes bénéficient des outils informatiques et constituent le socle des systèmes d'aide à la décision. (38) Enfin, ils favorisent la reproductibilité de la prise en charge. (39) Cependant, ils ne prennent pas en compte la chronologie, le contexte du patient ou les situations cliniques complexes et peuvent parfois aboutir à une décision erronée. (38) Ainsi, l'utilisation d'algorithmes décisionnels doit s'appuyer sur la capacité des cliniciens à remettre en question leur pertinence face à leur raisonnement clinique. (39)

1.4. Outils informatiques d'aide à la décision du pharmacien clinicien

1.4.1. Systèmes d'aide à la décision clinique

Un système d'aide à la décision clinique (*clinical decision support system*, CDSS) est un logiciel conçu pour aider le clinicien dans sa prise de décision et dans lequel les caractéristiques des patients sont mises en lien avec une base de connaissance informatisée. Ces outils permettent de générer des évaluations ou des recommandations cliniques spécifiques pour chaque patient. (40) Les CDSS ont principalement été développés pour aider le médecin dans sa prise de décision clinique notamment lors de la prescription.

Les CDSS sont construits avec des règles cliniques qui combinent différentes bases de données en utilisant les opérateurs booléens comme « ET, OU, SAUF » ainsi que les opérateurs logiques « SI, ALORS » pour déclencher une alerte. (41) Par exemple : **SI** ((Présence d'une allergie médicamenteuse) **ET** (Présence du médicament en cause)) **ALORS** (Exécution de l'alerte). Les alertes générées sont soit actives (obligeant l'utilisateur à agir sur celles-ci), soit passives (apparaissent sans que l'utilisateur n'agisse dessus). (42)

Les CDSS simples, intégrés dans le dossier patient informatisé (DPI), liés aux systèmes de prescription informatisés et les plus couramment utilisés sont les logiciels de vérification des allergies médicamenteuses, des doublons de prescription ou encore d'interactions médicamenteuses. (43, 44) D'autres logiciels plus complexes intègrent des notions de contexte clinique, comme les systèmes de détermination des posologies, qui peuvent notamment alerter sur des valeurs seuils dépassées en lien avec les caractéristiques des patients. (43, 44)

Les CDSS, bien qu'efficaces pour réduire les erreurs médicamenteuses, présentent certains inconvénients (Tableau 2). (45) La fatigue aux alertes est le principal désavantage. Cette dernière est décrite comme l'état mental résultant du fait que les alertes consomment trop de temps et d'énergie mentale, ce qui amène les cliniciens à ignorer les alertes qu'elles soient pertinentes ou non. (46) Ce phénomène est notamment dû au manque de spécificité de ces alertes. La valeur prédictive positive (VPP) de ces systèmes varie habituellement entre 20% et 40% selon une revue de la littérature. (47) Cette fatigue peut être diminuée en priorisant et sélectionnant les alertes qui auront le plus grand impact ainsi qu'en les adaptant à des spécialités et des niveaux de gravité spécifiques. (48)

Les pharmaciens cliniciens peuvent contribuer à limiter la fatigue aux alertes en développant des CDSS interfacés avec le système de prescription informatique et en rendant le système plus efficace. (49, 50)

Tableau 2 : Avantages des CDSS, potentiels préjudices et solutions d'atténuation (45)

Fonction et avantages	Potentiels désavantages	Solutions possibles
Sécurité des patients : Réduction de l'incidence des erreurs de médication et des événements indésirables	Fatigue aux alertes : Trop d'alertes insignifiantes ou de recommandations du CDSS rejetées par les utilisateurs	Prioriser les alertes critiques Minimiser l'utilisation d'alertes actives pour les indications non critiques
Gestion clinique : Respect des directives cliniques, suivi et rappels de traitement, etc.	Impact négatif sur les compétences utilisateurs : Confiance excessive dans l'exactitude du système	Évaluer l'impact du système de manière continue
Maîtrise des coûts : Réduction des doublons de tests de laboratoire, suggestion de médicaments moins chers, automatisation des étapes fastidieuses, etc.	Défis financiers : La mise en place d'un système peut être coûteuse et la rentabilité à long terme n'est pas garantie	Concevoir et planifier l'analyse longitudinale des coûts dès le départ
Assistance au diagnostic : Suggestions de diagnostic basées sur les données du patient	Méfiance des utilisateurs envers le CDSS : Les utilisateurs peuvent ne pas être d'accord avec les directives fournies	Référencer les connaissances d'experts Inclure des références scientifiques dans les messages
Amélioration du flux de travail : Amélioration et accélération du flux de travail clinique grâce à une meilleure récupération et présentation des données	Flux de travail perturbé / fragmenté : Perturbation des flux de travail existants si besoin d'une connexion externe au DPI	Évaluer l'utilisabilité Modéliser le flux de travail

Le CDSS, intégré au DPI et à la prescription informatisée, permet de détecter des situations à risque en lien avec les erreurs médicamenteuses. (50) De plus en plus de CDSS sont actuellement développés pour détecter ces situations à risque en lien avec la prescription médicamenteuse et conçus pour le pharmacien clinicien.

1.4.2. L'outil du pharmacien clinicien : SADP

Le système d'aide à la décision pharmaceutique (SADP) est le CDSS aidant le pharmacien dans ses activités cliniques. Celui-ci connaît un essor, depuis la fin des années 2010, dans plusieurs établissements hospitaliers en Suisse et en France. (51)

Les deux principales fonctionnalités des SADP sont le déclenchement d'alertes lorsque des situations à risque d'événements indésirables médicamenteux (EIM) sont identifiées et l'attribution d'un score de risque de survenue d'EIM pour les patients. (51) Un des objectifs des SADP est notamment de réduire les EIM en détectant des PRP permettant au pharmacien clinicien d'intervenir en proposant des modifications de la prescription. (52) Cela permet aussi de réduire le nombre d'alertes transmises directement aux médecins en introduisant un « filtre » par le pharmacien, qui sélectionne uniquement les alertes pertinentes cliniquement.

L'avantage de ces outils est qu'ils permettent une meilleure efficacité du travail et des interventions du pharmacien clinicien en automatisant la détection de situations à risque et la priorisation de patients. En revanche, leur utilisation peut également créer de la fatigue aux alertes pour les pharmaciens utilisateurs.

Les SADP disponibles sont soit des logiciels créés par des entreprises tierces spécialisées (PharmaClass® de Keenturtle, PharmaIA® de Quinten, Vidal Sentinel® de Vidal, etc.) ou soit des solutions propres à une institution élaborées directement par l'unité de pharmacie clinique en collaboration avec le département informatique de l'établissement. (53 – 56)

La Figure 4 illustre le processus d'utilisation par le pharmacien clinicien du SADP alertant sur des situations à risque.

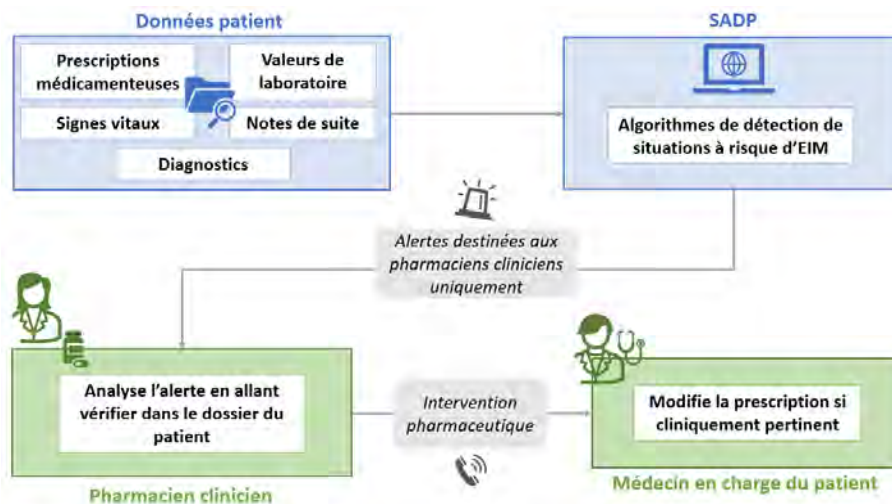


Figure 4. Processus général d'utilisation d'un SADP

Le logiciel va capter différentes données cliniques des patients et déclencher des alertes si des situations à risque sont identifiées selon les règles implémentées dans l'outil. Le pharmacien analyse et traite les alertes. Si celles-ci sont cliniquement pertinentes, il intervient auprès du médecin en charge du patient concerné pour proposer une modification de la prescription.

C'est actuellement le processus d'utilisation de PharmaCheck en routine aux HUG pour la détection de 20 situations à risque concernant des prescriptions inappropriées pour les patients en Médecine Interne et en Gériatrie. (51, 56)

Indicateurs qualité

Le **nombre d'alertes** est un indicateur qui peut être suivi pour estimer la charge de travail. Il varie selon les centres qui utilisent un SADP en routine de 68 à 300 alertes en moyenne par mois. (51) Ce nombre dépend notamment du nombre de règles implémentées dans l'outil, de la taille de la population de patients à analyser ainsi que de la sensibilité du SADP utilisé.

La **performance technique** peut être évaluée par les notions de sensibilité et de spécificité – une appréciation de la validité intrinsèque du SADP (Tableau 3). La **sensibilité** mesure la capacité du SADP à identifier les situations à risque véritables (détecter les vrais positifs), tandis que la **spécificité** reflète sa capacité à éviter le déclenchement d'alertes non pertinentes (réduire les faux positifs). Ces deux éléments sont complétés par les notions de VPP et de valeur prédictive négative (VPN) qui permettent d'apprécier la pertinence des alertes dans un contexte donné. La **VPP** est la probabilité que la situation à risque identifiée soit présente lorsqu'une alerte est enclenchée. La **VPN** est la probabilité qu'une situation à risque ne soit pas présente lorsqu'aucune alerte n'est émise. (57)

Le nombre d'erreurs techniques, ou « KO techniques », reflète la proportion d'alertes injustifiées et qui n'auraient pas dû apparaître pour des raisons techniques. Dans certaines études, ce taux varie de 13 à 27%. (50, 58, 59)

Tableau 3 : Notions de sensibilité, spécificité, VPP et VPN

Alerte / Problème	Oui	Non	
Oui	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)	Sensibilité : $VP / (VP + FN)$ Spécificité : $VN / (VN + FP)$
Non	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)	VPP : $VP / (VP + FP)$ VPN : $VN / (VN + FN)$

Le **nombre d'interventions** faites par le pharmacien clinicien auprès du médecin est un indicateur qui permet d'identifier si l'alerte implémentée est pertinente et qu'il n'y a pas trop de « bruit », à savoir des alertes déclenchées inutilement par manque de spécificité. L'affinage des règles avec l'ajout de conditions nécessitant son déclenchement permet d'augmenter le taux d'intervention, en réduisant les alertes inutiles. (60) Cet indicateur permet également de se questionner sur la fatigue aux alertes qui pourrait survenir pour le pharmacien clinicien lors de son utilisation de l'outil. Le taux d'interventions varie fortement, selon la littérature, allant de 11% à 51%. (50, 58, 59) Aux HUG, le taux d'intervention du pharmacien, lors de l'utilisation de l'outil PharmaCheck, a été mesuré lors d'une étude menée en médecine interne. Ce taux a été nommé $VPP_{intervention}$ et correspond au nombre d'IP par rapport au nombre d'alertes déclenchées par PharmaCheck. Sa valeur est de 20.1%. (56)

Un autre indicateur est le **taux d'acceptation des interventions** du pharmacien par le médecin qui permet de connaître le degré d'adhésion des médecins et la pertinence de l'analyse par les pharmaciens cliniciens. Il varie de 41 à 86%. (50, 58, 59) Le taux d'acceptation retrouvé aux HUG est de 71%. (56)

Enfin, le **type d'interventions** peut aussi être mesuré et suivi. Dans une étude de 2021, les principales interventions du pharmacien clinicien lors de l'utilisation d'un SADP détectant 48 situations à risque étaient la substitution médicamenteuse (32%), le sevrage médicamenteux (30%) et l'ajustement de dose (23%). (50) Dans une autre étude de 2013, utilisant un SADP avec 78 situations à risque ciblées, les principales interventions étaient l'ajustement de la dose (31%), l'adaptation posologique/moment de prise (21%) et l'ajout d'un traitement (17%). (61)

1.4.3. Le SADP en pédiatrie

Nous n'avons retrouvé qu'un travail exploratoire dont le but était de créer dans le SADP PharmaClass® des règles cliniques spécifiques à l'oncologie pédiatrique et d'évaluer leur pertinence. Quarante et une règles ont été créées et concernaient une restriction d'utilisation selon l'âge et/ou le poids (n=9), la posologie d'un médicament (n=14), le bon usage (n=5), des effets indésirables (n=2), des interactions médicamenteuses (n=5), des omissions médicamenteuses (n=3), et une iatrogénie (n=3). Sur la période étudiée de 4 mois, 85% des interventions du pharmacien ont été considérées comme pertinentes. (62)

2. ELEMENTS DE CONTEXTE ET OBJECTIFS

La revue de médication par le pharmacien clinicien permet de prévenir des EIM et d'optimiser les traitements. La détection des PRP est toutefois chronophage et limitée par les ressources en personnel disponibles. En pédiatrie à l'heure actuelle aux HUG, un seul pharmacien

clinicien est présent à 50% aux soins intensifs pédiatriques (USI). Dès 2025, une pharmacienne clinicienne débutera des activités cliniques à 50% en pédiatrie générale. Cette couverture reste insuffisante pour répondre pleinement aux besoins.

Depuis 2020, la pharmacie des HUG utilise en routine le système d'alertes PharmaCheck pour la détection de 20 PRP associés à un risque d'EIM critiques et évitables en médecine interne et gériatrie. Ces alertes contribuent à une surveillance à distance plus large et efficiente et une action préventive sur certains EIM importants pour un nombre conséquent de patients. Un système identique en pédiatrie permettrait de couvrir de manière transversale les patients pédiatriques à risque d'iatrogénie médicamenteuse. L'analyse des alertes doit pouvoir être réalisée par divers pharmaciens de manière aussi standardisée que possible pour assurer la qualité de cette prestation. L'élaboration d'algorithmes décisionnels et leur validation devrait permettre un remplacement fiable entre pharmaciens. Ce travail s'inscrit dans la continuité du travail de master réalisé en 2021 qui avait pour objectif d'identifier et de prioriser les situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie, afin de développer des règles cliniques dans PharmaCheck. Cette étude avait permis de sélectionner 24 situations critiques à implémenter sous forme de règles informatiques pour prévenir les EIM. (1)

Dans la présente étude, il s'agit de tester et d'optimiser 12 règles sur les 24 situations critiques identifiées et implémentées dans l'outil PharmaCheck pour la pédiatrie. Les 12 autres règles n'ont pas été déployées pour cette étude par manque de temps et de ressource technique. Ce projet s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité dans le but de pouvoir utiliser l'outil en routine pour les patients pédiatriques dès 2025 (Figure 5).

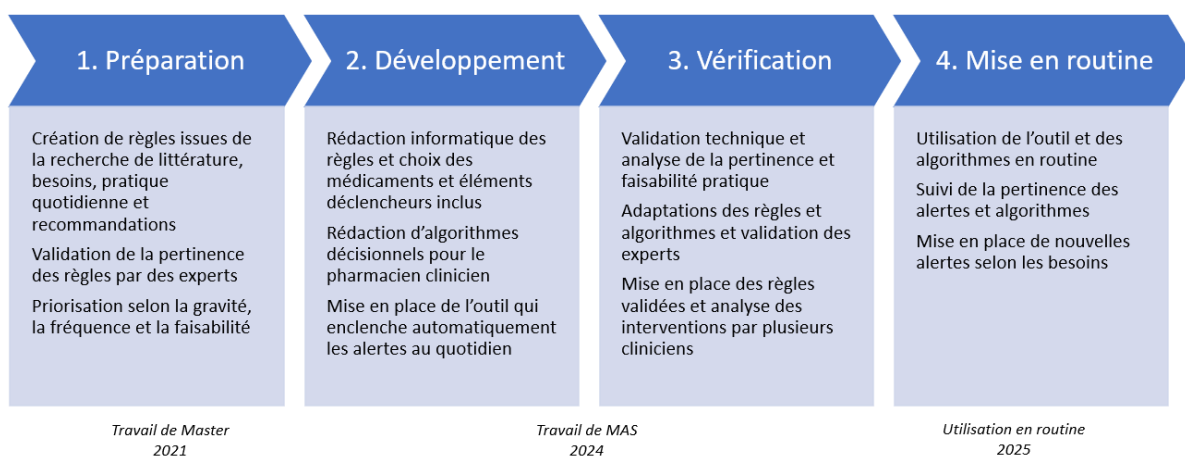


Figure 5. Projet global d'implémentation d'alertes PharmaCheck en pédiatrie

Le projet intègre également le développement d'algorithmes décisionnels pour soutenir le raisonnement clinique du pharmacien. Il est essentiel que la gestion des alertes soit rapide (moins d'une heure) pour ne pas alourdir la charge de travail en routine.

Ce projet comporte deux parties avec des objectifs spécifiques :

Première partie : Évaluation de la faisabilité et optimisation des alertes

- **Objectifs** : Évaluer le temps nécessaire à l'analyse des alertes par le pharmacien clinicien, valider techniquement ces alertes et évaluer leur pertinence clinique. L'objectif final est d'optimiser les règles déclenchant des alertes pour une utilisation quotidienne en pédiatrie.

- Hypothèse : Les 12 règles PharmaCheck nécessitent des ajustements, notamment pour réduire le taux de fausses alertes et améliorer leur spécificité.

Deuxième partie : Élaboration et validation des algorithmes décisionnels

- Objectifs : Développer et valider des algorithmes décisionnels (ou conduites à tenir), en collaboration avec des experts, pour guider les pharmaciens cliniciens dans l'évaluation des 12 situations à risque. Une évaluation du degré d'accord entre les pharmaciens quant à une intervention permettra de mesurer la reproductibilité de la prise en charge.
- Hypothèse : L'utilisation d'algorithmes décisionnels favorise un bon degré d'accord ($\kappa > 0.6$) entre les pharmaciens cliniciens sur l'évaluation des situations à risque.

3. PARTIE 1: MISE EN PLACE ET OPTIMISATION DES ALERTES

3.1. Introduction

Le SADP PharmaCheck est un outil qui permet d'aider le pharmacien clinicien à détecter des patients à risque d'EIM. Cette première étude portait sur l'analyse de données rétrospectives, sur 12 semaines, de 12 règles PharmaCheck implémentées dans l'outil pour la pédiatrie : 10 règles DFEA (Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent) et 2 règles NIKITAG (Nephrotoxic injury in Kids – Tag) ([Annexe 2](#)).

L'objectif était d'évaluer si le déclenchement des 12 règles était **faisable** et gérable dans la pratique quotidienne et que les règles implémentées étaient **valides d'un point de vue technique** et toujours **pertinentes cliniquement**. Une analyse descriptive des alertes déclenchées devait permettre d'évaluer leur fréquence et quels médicaments étaient impliqués. A la suite de ces évaluations, des optimisations ont été apportées en vue de l'utilisation de ces alertes en routine.

3.2. Méthode

3.2.1. Design de l'étude

Une étude rétrospective observationnelle a été mise en place sur 12 semaines, soit du 02.03.2024 au 24.05.2024. Une demande de non-objection a été faite à la Commission cantonale d'éthique de la recherche pour débiter le projet.

3.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour les 12 règles, les patients inclus dans l'étude devaient être hospitalisés aux HUG et leurs prescriptions médicamenteuses figurer dans le DPI. Pour les 10 règles DFEA, les patients devaient être âgés de ≤ 20 ans tandis que pour les 2 règles NIKITAG, les patients devaient être hospitalisés dans les unités pédiatriques du DFEA.

Les patients des unités de néonatalogie et de soins intensifs pédiatriques ont été exclus de l'étude car un logiciel de prescription différent y est utilisé.

Pour chaque alerte, des paramètres déclencheurs ou *triggers* ont été définis, à savoir des éléments qui provoquent l'exécution de la règle informatique lorsqu'ils sont présents chez un patient ([Annexe 2](#)).

3.2.3. Mise en place de l'étude

Les 12 règles ont été implémentées dans l'outil PharmaCheck à la fin du mois de février 2024. Elles ont été paramétrées pour générer automatiquement et quotidiennement des alertes à 14h00. Une requête PharmaCheck permettait d'obtenir les alertes pour les 10 règles « DFEA » et deux autres requêtes indépendantes permettaient d'obtenir les données pour les 2 règles « NIKITAG ».

3.2.4. Processus de l'étude et collecte des données

3.2.4.1. *Récolte quantitative et descriptive des données*

Les alertes générées par PharmaCheck ont été extraites dans un fichier Excel. Les données collectées comprenaient des paramètres relatifs aux alertes : date de génération de chaque alerte, type d'alerte (DFEA.1 à DFEA.10 ou NIKITAG.1 à NIKITAG.2), nombre total d'alertes générées par jour, médicaments impliqués (DCI) ; ainsi que des paramètres relatifs aux patients : âge, sexe, unité d'hospitalisation.

3.2.4.2. *Indicateurs d'évaluation des alertes sorties*

Evaluation de la faisabilité pratique

Pour évaluer l'indicateur de la *faisabilité pratique* quant à la gestion des alertes générées à partir des 12 règles, le nombre et la durée de chaque alerte ainsi que le temps d'analyse des alertes et des dossiers patients ont été mesurés. Ceci devait permettre d'estimer la charge de travail en temps pharmacien et anticiper les besoins pour une utilisation quotidienne ultérieure. Trois critères ont été mesurés :

- **Nombre d'alertes** : Pour chaque type d'alerte, leur nombre et les médicaments impliqués ont été récoltés. La valeur moyenne par jour ainsi que la valeur min. et max. ont été calculées ainsi que le nombre de patients screenés par l'outil.
- **Durée des alertes générées** : La durée a été définie par le temps pendant lequel une alerte restait active (en jours). Si une alerte s'arrêtait et se réactivait en moins de 24 heures, elle était considérée comme étant la même alerte et la durée était calculée en continu. La valeur moyenne ainsi que la valeur min. et max. ont été calculées pour chaque type d'alerte afin de déterminer la persistance des risques signalés.
- **Temps d'analyse des alertes** : Le temps a été mesuré de la réception de l'alerte à la décision d'intervention ou non. Une semaine de travail type (du lundi au vendredi, 5 jours) a été sélectionnée aléatoirement pour mesurer précisément le temps passé par un pharmacien clinicien chaque jour pour l'analyse. La procédure d'analyse a été standardisée et le temps passé mesuré selon un processus établi (Figure 6). Le temps a été déterminé en moyenne par alerte et par journée d'analyse.

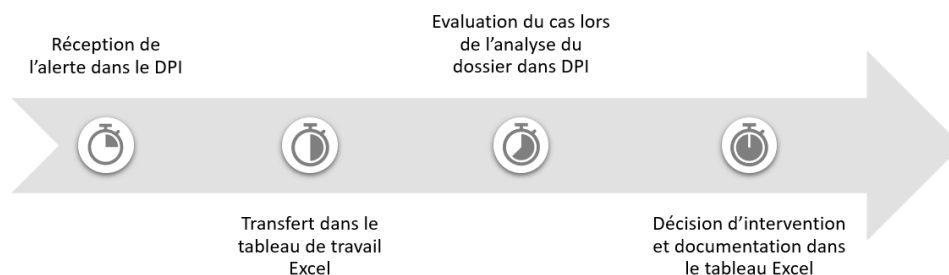


Figure 6. Processus de chronométrage du temps d'analyse de chaque alerte

Evaluation de la validité technique

La *validité technique* des alertes a été évaluée pour identifier la fiabilité du système. Elle consistait à identifier si une alerte se déclenchait mais ne permettait pas d'obtenir des données sur les patients ou le détail de l'alerte ou alors si une alerte ne se déclenchait pas conformément aux règles paramétrées (*triggers*). Les deux critères mesurés étaient :

- **Erreurs de récolte** : Une alerte s'enclenche mais les informations nécessaires à une analyse appropriée ne sont pas accessibles (p. ex. absence d'identification patient).
- **Faux positif technique** : Une alerte est considérée comme faussement positive si elle est déclenchée alors que les *triggers* ne sont pas présents. La proportion de faux positifs techniques a été calculée pour chaque alerte pour vérifier la robustesse de chacune des 12 règles informatiques. Pour les alertes avec un nombre d'occurrence ≤ 10 , toutes les alertes ont été systématiquement vérifiées afin de garantir un volume suffisant pour l'analyse. Pour les alertes dépassant ce seuil (> 10), seules les nouvelles alertes ont été examinées. Les premières alertes ont été définies comme celles associées à un nouveau numéro de séjour (EDS) du patient.

Evaluation de la pertinence clinique

Pour chaque alerte, une analyse du dossier patient a été effectuée. Il a été choisi de n'examiner que les premières alertes, car celles-ci présentaient toutes un processus d'analyse similaire. L'analyse des dossiers patients avait pour objectif de savoir si une intervention aurait été nécessaire lors d'une situation à risque donnée. Le détail du processus de gestion des nouvelles (premières) alertes est décrit dans la Figure 7.

Pour l'alerte DFEA.4, les interactions ont été analysées selon leur niveau de risque identifié par le logiciel UpToDate® (63). Les trois niveaux de risques considérés étaient :

X : association contre-indiquée / D : considérer une modification de la thérapie / C : surveiller la thérapie.

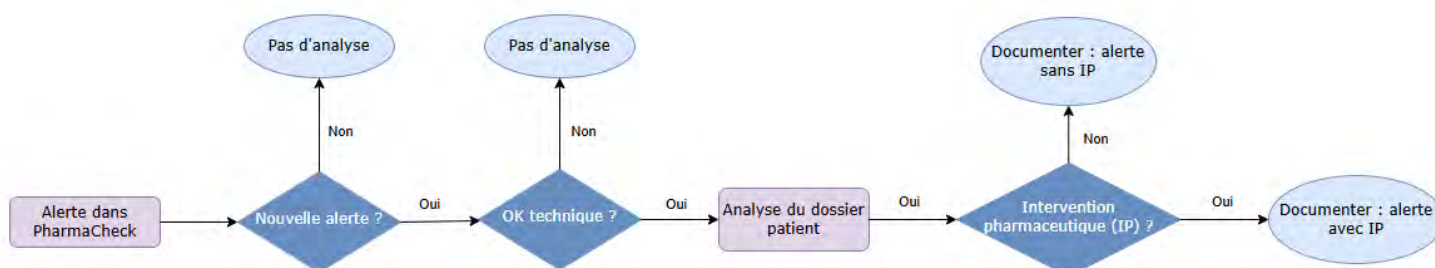


Figure 7. Processus de gestion des nouvelles alertes

Les indicateurs utilisés pour déterminer la *pertinence clinique* de chacune des alertes étaient :

- **Valeur prédictive positive (VPP)** : Calcul de la proportion d'alertes qui aurait conduit à une intervention clinique. Ce calcul se basait sur l'analyse des dossiers patients pour chaque nouvelle alerte.

$$VPP_{intervention} = \frac{\text{nombre d'interventions}}{\text{nombre de nouvelles alertes enclenchées}}$$

- **Type d'intervention** : Catégorisation du type d'intervention selon les recommandations de la GSASA. (13)
- **Pertinence des triggers** : Analyse de la pertinence clinique des critères déclencheurs des alertes (*triggers*) définis selon des recommandations actuelles. Au besoin, la consultation d'un médecin expert était demandée pour validation du nouveau *trigger* choisi.

3.2.5. Analyse qualitative des alertes déclenchées et optimisation des règles

Sur la base des trois indicateurs choisis (faisabilité pratique, validité technique et pertinence clinique), une analyse qualitative de chaque alerte a été effectuée pour identifier les barrières ou éléments facilitateurs qui pourraient influencer l'efficacité de l'analyse des alertes en pratique clinique.

Analyse des indicateurs

- **Faisabilité pratique** : Exploration des contraintes logistiques, comme le volume des alertes, le temps nécessaire à leur gestion et leur persistance.
- **Validité technique** : Examen des sources d'erreurs technique et des limites des paramètres implémentés.
- **Pertinence clinique** : Analyse du taux d'interventions ainsi que de la pertinence des triggers choisis.

Revue des données

Chaque alerte a été étudiée individuellement pour comprendre son fonctionnement en contexte réel, en mettant en lumière les éléments qui facilitent ou entravent son utilité. Un résumé des points forts et des limites a été réalisé pour chaque alerte.

Les alertes ont été classifiées en 3 catégories selon les optimisations à apporter :

- **Alerte optimisée** : Alerte fonctionnelle, sans besoin de modifications.
- **Alerte à optimiser** : Alerte nécessitant des ajustements (ex. révision des *triggers* ou optimisation des paramètres techniques ou cliniques).
- **Alerte à repenser** : Alerte dysfonctionnelle, nécessitant une révision complète de plusieurs paramètres, soit au niveau technique, soit au niveau de la pertinence clinique.

3.3. Résultats

3.3.1. Données descriptives

3.3.1.1. *Alertes*

Les règles PharmaCheck (10 règles DFEA et 2 règles NIKITAG) ont été déclenchées chaque jour (du lundi au dimanche) à 14h00 du 02.03.2024 au 24.05.2024. Au total, 1'218 alertes ont été récoltées et chacune des 12 alertes s'est déclenchée au moins une fois durant la période

(Tableau 4). Les règles générant le plus fréquemment des alertes étaient : Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort (38.7%) ; Nombre médicaments néphrotoxiques ≥ 2 (35.4%) ; Médicament néphrotoxique IV ≥ 3 jours (11.8%) ; Double AINS (8.5%). (Résultats détaillés voir [Annexe 3](#)).

A la suite de problématiques techniques concernant les alertes DFEA (*), le nombre d'alertes récoltées était inférieur au nombre d'alertes enclenchées : les alertes étaient visibles dans PharmaCheck mais aucune donnée de patients à risque n'était extractible (erreur technique). Seules 2 alertes DFEA.2, 454 alertes DFEA.4, 25 alertes DFEA.7 et 99 alertes DFEA.10 ont pu être récoltées, soit un total de 619 alertes DFEA. Seulement 98% du total des alertes enclenchées ont pu être récoltées (1'194/1'218).

Le nombre total de patients analysés par l'outil sur 12 semaines était de 14'752, soit en moyenne 176 ([142 ; 204]) patients chaque jour. Au total, 148 patients différents ont générés une alerte.

Tableau 4 : Nombre total d'alertes enclenchées durant l'étude rétrospective (12 semaines)

Type d'alerte	Nb total d'alertes (%)	Moyenne d'alertes par jour [min ; max]	Nb total de patients (%)	
DFEA.1	Potassium injectable et hyperkaliémie	1 (0.1)	0.01 [0 ; 1]	1 (0.5)
DFEA.2	Potassium IV > concentration maximale	3* (0.2)	0.04 [0 ; 1]	2 (1.0)
DFEA.3	Traitement hypoglycémiant et hypoglycémie	1 (0.1)	0.01 [0 ; 1]	1 (0.5)
DFEA.4	Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort	471* (38.7)	5.6 [2 ; 10]	57 (28.4)
DFEA.5	Fréquence du méthotrexate < 1x/semaine	7 (0.7)	0.08 [0 ; 1]	2 (1.0)
DFEA.6	Aminoside et TDM hors seuil	1 (0.1)	0.01 [0 ; 1]	1 (0.5)
DFEA.7	HBPM et insuffisance rénale	26* (2.1)	0.31 [0 ; 2]	6 (3.0)
DFEA.8	HBPM/HNF et thrombopénie	20 (1.6)	0.24 [0 ; 2]	4 (2.0)
DFEA.9	Vancomycine et insuffisance rénale	9 (0.7)	0.12 [0 ; 1]	2 (1.0)
DFEA.10	Double AINS	104* (8.5)	1.2 [0 ; 5]	47 (23.3)
NIKITAG.1	Nombre médicament néphrotoxique ≥ 2	431 (35.4)	5.1 [2 ; 12]	57 (28.4)
NIKITAG.2	Médicament néphrotoxique IV ≥ 3 jours	144 (11.8)	1.7 [0 ; 5]	21 (10.4)
Sous-total DFEA		643* (52.8)	7.6 [3 ; 14]	123 (61.2)
Sous-total NIKITAG		575 (47.2)	6.8 [2 ; 16]	78 (38.8)
Total		1'218* (100)	14.5 [5 ; 26]	201# (100)

Nb : Nombre ; # : dont 148 patients différents

3.3.1.2. Population de patients

Sur les 1'194 alertes, 49% provenaient de patients qui étaient hospitalisés en MEDA1 (oncologie pédiatrique) (n=586), 16% en CHIRPED (chirurgie pédiatrique) (n=194), 6% en MEDB2 (pédiatrie générale pour les enfants > 24 mois) (n=69) (Figure 8).

Environ 15% des alertes (n=182) ont été déclenchées chez des patients âgés entre 16 et 20 ans et hospitalisés dans des unités adultes. De plus, pour les alertes DFEA, seuls cinq patients âgés de moins de 18 ans (entre 16 et 17 ans) étaient hospitalisés dans des unités adultes, représentant seulement 2.6% des alertes de ce type (16/619).

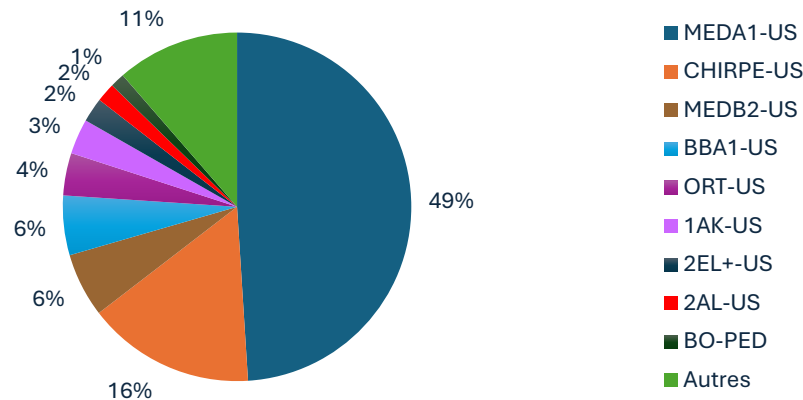


Figure 8. Pourcentage de patients dans chacune des unités de soins

L'âge moyen des patients était de 11 ans [0 – 20 ans]. Plus de la moitié des alertes se sont produites chez des patients de sexe féminin (52%, n=324).

3.3.2. Faisabilité pratique

3.3.2.1. *Nombre d'alertes et types de molécules*

Seules les règles ayant généré un nombre important d'alertes ont été détaillées. Les règles DFEA.1 à DFEA.3 et DFEA.5 à DFEA.9 n'ont généré que peu d'alertes sur la période, ne représentant que 11% du total des alertes DFEA récoltées (66/619).

✚ *DFEA.4 : Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort*

En moyenne, 5.6 alertes étaient enclenchées chaque jour. Un total de 1'855 interactions médicamenteuses à analyser a été identifié, soit en moyenne 4.1 interactions par alerte [1 ; 17].

Parmi les interactions les plus rencontrées (**Annexe 4**), une seule comportait un risque « D » soit l'interaction entre la nifédipine et le posaconazole (10%). Quatre autres alertes peu fréquentes étaient également de niveau « D » : tacrolimus – posaconazole (n=12) ; dexaméthasone – aprépitant (n=7) ; midazolam – fluconazole (n=2) ; midazolam – fluconazole (n=1). Une autre interaction notable (risque « D »), celle entre la ciclosporine et le posaconazole, n'a été identifiée qu'à postériori lors de l'analyse technique, dans 92 cas (5% des interactions retrouvées, 92/1'855). PharmaCheck détectait séparément la ciclosporine et le posaconazole mais n'a pas détecté une interaction entre les deux molécules.

✚ *DFEA.10 : Double AINS*

En moyenne, 1.2 alertes étaient enclenchées chaque jour. Les deux combinaisons d'AINS les plus fréquentes étaient l'acide acétylsalicylique (resp. lysine acétylsalicylate) + ibuprofène (40.4%) et le kétorolac + ibuprofène (27.3%) (**Annexe 4**). Sept pourcents des alertes d'AINS comprenaient une association de 3 molécules. Le nombre de prescriptions d'AINS en réserve était de 35% (n=72).

✚ *NIKITAG.1 : Nombre médicaments néphrotoxiques ≥ 2*

En moyenne, 5.1 alertes étaient enclenchées chaque jour. Ceci correspondait à un total de 1'061 médicaments néphrotoxiques (MN) à analyser, soit en moyenne 2.5 MN par alerte [2 ;

5]. Les MN les plus fréquents étaient les immunosuppresseurs (p. ex. ciclosporine, 63%) et les antiviraux (p. ex. valaciclovir, 34%) (**Annexe 4**).

✚ **NIKITAG.2 : Médicament néphrotoxique IV ≥ 3 jours**

En moyenne, 1.7 alertes étaient enclenchées chaque jour. Les MN administrés en intraveineux (IV) les plus concernés par une alerte étaient principalement l'amphotéricine B liposomale (34%) et la vancomycine (27%) (**Annexe 4**).

3.3.2.2. *Durée des alertes*

L'alerte sur les interactions médicamenteuses avait la durée la plus importante (durée moyenne 6.8 jours), suivie par l'alerte sur la présence de MN ≥ 2 (6.1 jours) (Tableau 5).

Tableau 5 : Durée moyenne des alertes enclenchées

	Durée moyenne (en jours) [min ; max]
DFEA.4 Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort	6.8 [1 ; 61]
DFEA.7 HBPM et insuffisance rénale	2.3 [1 ; 5]
DFEA.8 HBPM/HNF et thrombopénie	3.3 [1 ; 9]
DFEA.9 Vancomycine et insuffisance rénale	4.5 [2 ; 7]
DFEA.10 Double AINS	2.0 [1 ; 8]
NIKITAG.1 Nombre médicaments néphrotoxiques ≥ 2	6.1 [1 ; 62]
NIKITAG.2 Médicament néphrotoxique IV ≥ 3 jours	4.6 [1 ; 21]

3.3.2.3. *Temps d'analyse*

La durée totale d'analyse mesurée pendant une semaine de 5 jours était de 6 heures et 45 minutes pour 100 alertes (Tableau 6). Sur les 12 règles actives, 6 ont généré des alertes pendant la semaine d'évaluation (4 règles DFEA, 2 règles NIKITAG).

La première analyse d'une alerte (patient inconnu) prenait 3 à 4 fois plus de temps que lorsque le patient était connu (alertes suivantes). Pour les alertes DFEA, la première analyse durait en moyenne 6 minutes [1min 27sec ; 18min 26sec] et les suivantes en moyenne 2 minutes [0min 35sec ; 4min 22sec]. Pour les alertes NIKITAG, le temps d'analyse était supérieur, soit de 9 minutes [2min 28sec ; 19min 03sec] pour la première alerte et 2 minutes [0min 20sec ; 4min 33sec] pour les suivantes.

Tableau 6 : Temps d'analyse des dossiers – résultats globaux

Semaine du 18 au 22 mars	Résultats globaux				
	Nombre d'alertes		Temps d'analyse		
	<i>DFEA</i>	<i>NIKITAG</i>	<i>DFEA</i>	<i>NIKITAG</i>	<i>Total</i>
Jour 1	10	7	1h 07min	1h 21min	2h 28min
Jour 2	12	8	0h 38min	0h 28min	1h 06min
Jour 3	12	5	0h 36min	0h 12min	0h 48min
Jour 4	14	10	0h 51min	0h 28min	1h 19min
Jour 5	13	9	0h 30min	0h 34min	1h 04min
Total de la semaine	100		3h 42min	3h 03min	6h 45min

L'alerte DFEA.8 (prescription d'une HBPM/HNF et thrombopénie) suivie par l'alerte NIKITAG 2 (médicament néphrotoxique IV >= 3 jours) prenaient le plus de temps de consultation du dossier, lors du premier jour d'analyse (Figure 9).

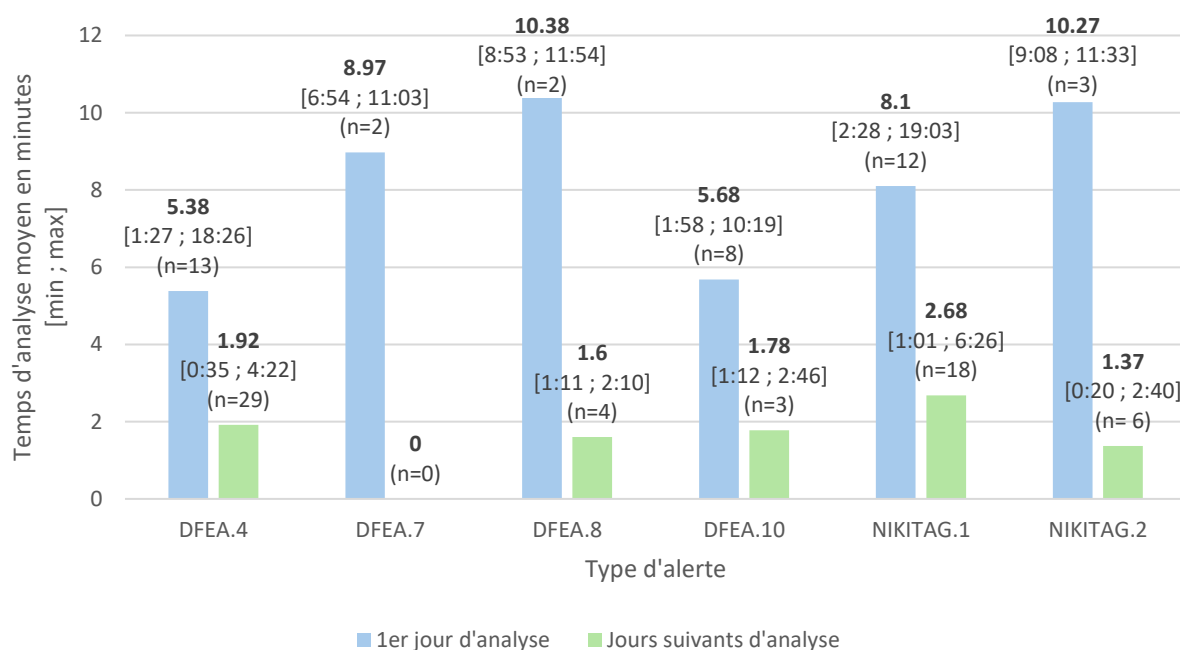


Figure 9. Temps d'analyse pour le premier jour d'analyse et les jours suivants

3.3.3. Validité technique

3.3.3.1. Erreurs de récolte des informations

Durant les 12 semaines d'analyse des alertes, seulement 3 journées ont posé des problèmes pour la récolte des alertes de type DFEA, soit un taux d'erreur technique de 4% (3/84). Les données de 24 alertes n'ont pas pu être récupérées. Au total, 619 alertes sur 643 ont pu être exploitées, les erreurs semblant provenir d'un bug informatique lié à l'alerte DFEA.2.

Concernant les alertes NIKITAG, aucune erreur de récolte n'a été observée, avec un taux d'analyse de 100 %.

3.3.3.2. Faux positifs techniques

L'analyse des faux positifs a été effectuée pour chaque type d'alerte. Les alertes DFEA présentaient un taux de faux positifs plus élevé que les alertes NIKITAG (Tableau 7). Quatre types d'alertes ont montré des déclenchements systématiques en dehors des paramètres de *trigger* prédéfinis. Par exemple, l'alerte DFEA.1, qui détecte la présence d'une hyperkaliémie en cas de prescription de potassium, s'est déclenchée pour une kaliémie de 4.7 mmol/L au lieu de la valeur *trigger* de ≥ 5.4 mmol/L.

Tableau 7 : Nombre et taux de faux positifs de chacune des alertes

Type de règle	Nombre de FP	Nombre d'alertes analysées	Taux de FP
DFEA.1	1	1	100 %
DFEA.2	0	3	0 %
DFEA.3	1	1	100 %
DFEA.4 *	7	65	11 %

Type de règle	Nombre de FP	Nombre d'alertes analysées	Taux de FP
DFEA.5	0	7	0 %
DFEA.6	1	1	100 %
DFEA.7 *	0	9	0 %
DFEA.8 *	0	4	0 %
DFEA.9	9	9	100 %
DFEA.10 *	2	49	4 %
NIKITAG.1 *	1	66	2 %
NIKITAG.2 *	1	23	4 %
Sous-total DFEA	21	149	14 %
Sous-total NIKITAG	2	88	2 %
Total	23	238	10 %

FP : faux positifs ; * : règles pour lesquelles seules les 1^{ère} alertes ont été analysées

3.3.4. Pertinence clinique

3.3.4.1. *Valeur prédictive positive*

La VPP a été calculée pour chaque nouvelle alerte après avoir évalué si la situation à risque identifiée nécessiterait l'intervention du pharmacien clinicien (Tableau 8). Un total de 48 IP aurait été réalisée, représentant 21% des premières alertes déclenchées. La VPP la plus élevée (67%) a été observée pour l'alerte concernant l'HBPM en cas d'insuffisance rénale. Les deux alertes NIKITAG auraient généré le plus grand nombre d'interventions (25/48 (52%)). Pour les alertes NIKITAG, la VPP était de 27-30 %, un peu en dessous des 39 % d'interventions relevés dans une autre étude impliquant des néphrologues pédiatres.

Tableau 8 : Nombre d'interventions et valeur prédictive positive

Type d'alerte	Nombre d'alertes récoltées	Nombre de 1ères alertes	Nombre d'Interventions (IP)	Valeur prédictive positive (VPP)
DFEA.1	1	1	0	0 %
DFEA.2	2	2	1	50 %
DFEA.3	1	1	0	0 %
DFEA.4	454	65	3	5 %
DFEA.5	7	2	0	0 %
DFEA.6	1	1	0	0 %
DFEA.7	25	9	6	67 %
DFEA.8	20	4	1	25 %
DFEA.9	9	2	1	50 %
DFEA.10	99	49	11	22 %
NIKITAG.1	431	66	18	27 %
NIKITAG.2	144	23	7	30 %

3.3.4.2. *Types d'interventions*

Les 48 IP ont été classifiées selon la grille GSASA. Pour 7 IP, deux types de propositions auraient été faites après l'analyse de la situation à risque (total 55 types d'IP) (Figure 10). Le type d'intervention le plus fréquent était le suivi thérapeutique (51%), suivi par l'arrêt de traitement (20%) et l'adaptation posologique (15%). Dans 75% des interventions de type suivi

thérapeutique, un suivi biologique a été proposé (p. ex. taux de créatinine sanguine) et dans un quart des cas un suivi thérapeutique des médicaments a été proposé.

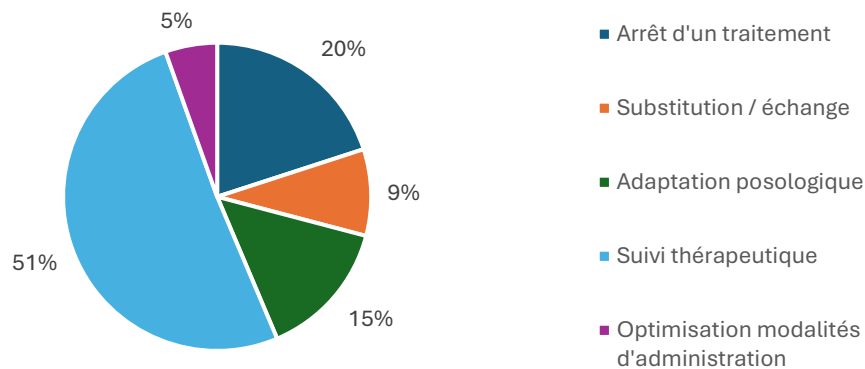


Figure 10. Type d'interventions proposées selon la grille GSASA

Les trois règles avec le plus grand nombre d'interventions étaient NIKITAG.1 (n=18), DFEA.10 (n=11) et NIKITAG.2 (n=7).

3.3.4.3. Révision des paramètres triggers d'alerte

Les modifications suivantes ont été apportées à la suite de l'analyse rétrospective :

- DFEA.1 : Modification de la valeur de 5.4 mmol/L à **5.5 mmol/L** (selon les nouvelles recommandations HUG)
- DFEA.7 : Modification du *trigger* : de la définition de l'IRA (ratio entre la créatinine actuelle et la créatinine min. ≥ 1.5 ou différence entre la créatinine actuelle et la créatinine min. $\geq 26 \mu\text{mol/L}$) vers la valeur de **GFR** (débit de filtration glomérulaire) calculé selon Schwartz **à 30 mL/min** (selon avis de l'expert interrogé)
- DFEA.9 : Modifications des valeurs limites du **GFR** (de 20 mL/min à 30 mL/min, selon les recommandations HUG) :
 - Si **30 mL/min** < GFR < 50 mL/min et fréquence < 2x/jour
 - Si GFR < **30 mL/min** et fréquence < 1x/jour
- DFEA.10 : Elimination des molécules antiinflammatoires **mésalazine** et **sulfasalazine** (selon avis de l'expert interrogé)

3.3.5. Analyse qualitative des alertes déclenchées et optimisation des règles

L'analyse qualitative selon les trois indicateurs choisis a permis de déterminer que sur les 12 règles, 11 (92%) sont à modifier. Une seule règle est optimisée (DFEA.5), 10 nécessitent des modifications mineures et une nécessite une refonte importante (DFEA.4) (**Annexe 5**).

Une optimisation des 10 règles a été élaborée et une révision totale de la règle DFEA.4 a été effectuée après consultation d'un expert en Pharmacologie clinique. La nouvelle version se concentre sur la situation à risque suivante : Prescription d'un immunosuppresseur substrat du CYP3A4 et d'un antifongique azolé ou macrolide (inhibiteurs puissants du CYP3A4). Cette optimisation restreint l'alerte à quelques situations à risque pertinentes en pédiatrie.

Des améliorations plus générales concernant l'extraction des données patient ont été identifiées. L'ajout de l'information du poids et de la taille sera intégré pour faciliter l'analyse des alertes. Pour les règles DFEA, la recherche de tous les patients ayant un âge de 20 ans ou moins sera remplacée par le *trigger* suivant : « Présence dans une des unités de soins du

DFEA pédiatrique et de la MEA, hors soins intensifs et néonatalogie ». Ceci permettra de réduire d'environ un tiers les patients screenés par PharmaCheck. (**Annexe 6**).

3.4. Discussion

De manière générale, l'analyse rétrospective sur 12 semaines a permis de tester 12 règles implémentées dans PharmaCheck visant à prévenir des événements iatrogènes médicamenteux en pédiatrie. L'étude a permis d'évaluer le temps nécessaire à l'analyse des alertes par le pharmacien clinicien et de valider techniquement ces alertes. L'analyse des indicateurs dans une perspective d'optimisation a mis en évidence que dix règles nécessitaient des ajustements mineurs sur certains paramètres, tandis qu'une règle spécifique (DFEA.4) nécessitait une révision complète de son champ d'application. Cette évaluation rigoureuse, fondée sur trois indicateurs principaux (faisabilité pratique, validité technique et pertinence clinique), a permis de catégoriser les alertes et de hiérarchiser les modifications à prioriser.

Le système a généré environ 400 alertes par mois, un volume supérieur à celui rapporté dans une étude où les SADP produisaient en moyenne 76 alertes par mois, variant entre 68 et 300 alertes. (51) L'ajustement de la règle DFEA.4, qui a généré un nombre conséquent d'alertes cliniquement non pertinentes, devrait permettre de réduire le nombre d'alertes à un niveau plus acceptable, comparable à ce qui est observé dans la littérature. Les temps d'analyse journaliers, de l'ordre de 1h à 2h30, sont supérieurs à la limite visée d'une heure par jour. L'optimisation des règles, en particulier de la règle DFEA.4 devrait réduire la charge de travail des pharmaciens. Par ailleurs, une VPP d'intervention supérieure à celle observée dans notre institution chez l'adulte (20%) a été relevée pour toutes les règles pour lesquelles le calcul de cet indicateur était possible, à l'exception de la règle DFEA.4, jugée non pertinente. (56)

En termes d'interventions, les suivis thérapeutiques constituaient environ 50% des cas, tandis que les arrêts de traitement représentaient 20% des IP. Ces résultats soulignent l'importance du rôle des alertes dans la détection de situations à risque nécessitant une intervention ciblée et pertinente.

3.4.1. Données descriptives

Au cours de la période d'étude, le système a généré en moyenne 14.5 alertes par jour. Ce volume important met en évidence une charge de travail quotidienne significative, largement supérieure aux données rapportées dans la littérature. Notre système génère actuellement environ 400 alertes par mois. A titre de comparaison, l'utilisation de PharmaCheck en routine chez les patients adultes engendre une moyenne de 76 alertes par mois. (51) Ces disparités justifient en partie la nécessité de réduire le volume d'alertes. En médecine interne et gériatrie aux HUG, sept pharmaciens cliniciens, équivalent collectivement à 0.5 ETP pour cette activité, partagent cette charge de travail à côté de leurs autres activités cliniques. En revanche, en pharmacie clinique pédiatrique, cette répartition sera plus compliquée, car la gestion des alertes repose uniquement sur trois pharmaciens cliniciens, rendant la charge de travail plus lourde et moins compatible avec leurs autres missions.

Concernant les alertes DFEA, les patients étaient filtrés uniquement en fonction de leur âge, sans distinction de l'unité d'hospitalisation. Cette approche a permis de confirmer que la

majorité des enfants (âgés de moins ou ayant 18 ans) sont pris en charge dans les unités pédiatriques.

Contrairement à nos attentes, très peu d'adolescents (n=5) étaient hospitalisés dans des unités adultes, représentant seulement 2.6% des alertes DFEA. Ces cinq patients étaient hospitalisés au bloc opératoire ou dans une unité de chirurgie adulte, mais aucune alerte n'était pertinente. Ainsi, restreindre l'outil aux unités pédiatriques semble justifié, car cette adaptation pourrait réduire la charge de travail d'environ 30% tout en ne perdant qu'une faible proportion (3%) de patients pédiatriques (âgés de moins ou ayant 18 ans) hospitalisés en dehors des unités du DFEA, la majorité des alertes dans ces unités provenant de patients entre 18 à 20 ans (adultes).

Enfin, les règles s'appliqueront également aux unités de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie, quand le déploiement du nouveau logiciel de prescription Grimoires sera effectif et que les données de prescription seront rapatriées dans l'outil PharmaCheck. Le suivi de ces unités apportera une charge de travail supplémentaire, toutefois justifiée étant donné la fragilité de cette population et la prévalence des erreurs médicamenteuses dans les unités intensives. (64)

3.4.2. Types d'interventions

Toutes les interventions potentielles relevées au cours de l'étude ont été codifiées à l'aide de la grille GSASA. Cependant, cette grille s'est révélée insuffisamment précise pour différencier les propositions de suivi thérapeutique, entre des suivis de type biologique et de type monitoring thérapeutique de médicaments.

La codification a permis d'identifier que seules cinq catégories d'interventions, sur les 12 proposées par la GSASA, ont été utilisées. Ce constat peut s'expliquer par le choix des alertes conçues pour cibler des risques spécifiques. En 2021, dans le travail de master initial, nous avons classé les alertes potentielles en plusieurs catégories de risque. Les 12 alertes actuellement analysées se répartissent dans quatre de ces catégories :

- Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale (DFEA.1, DFEA.3, DFEA.6, DFEA.7, DFEA.8 et DFEA.9),
- Médication contre-indiquée ou à utiliser avec précaution (NIKITAG.1 et NIKITAG.2),
- Interaction médicamenteuse (DFEA.4 et DFEA.10),
- Mode d'administration inadéquat (DFEA.2 et DFEA.5).

Six alertes étant liées à des valeurs de laboratoire anormales, il peut être attendu qu'une intervention inclut un suivi thérapeutique.

Ainsi, les cinq types d'interventions identifiés – suivi thérapeutique (51%), arrêt d'un traitement (20%), adaptation posologique (15%), substitution/échange (9%) et optimisation des modalités d'administration (5%) – correspondent bien aux situations à risque à éviter.

Les types d'interventions observés dans cette étude sont similaires à ceux identifiés dans une précédente étude pédiatrique, où les problématiques de modalité d'administration (22%), d'ajustement de doses (20%) et de suivi thérapeutique (16%) étaient également rencontrés. (15) Ils s'alignent également avec les résultats d'une étude menée dans des unités d'hospitalisation adultes en Valais lors de l'utilisation d'un SADP, où une codification basée

sur la grille GSASA a également été utilisée. Les mêmes types d'interventions y ont été rapportés, bien que dans des proportions différentes – 36% des IP concernaient l'arrêt d'un traitement, 26% une adaptation posologique et 14% un suivi thérapeutique. (59) Une distinction notable réside dans les proportions d'interventions d'une initiation ou une reprise de traitement, fréquentes chez l'adulte, mais absentes dans notre étude. Cette différence s'explique par le fait que certaines alertes adultes étaient déclenchées par des omissions de prescription (par exemple, l'absence d'une prescription d'acide folique en présence de méthotrexate), un type d'alerte que nous n'avons pas développé à l'heure actuelle pour notre population pédiatrique.

Cette étude a permis d'identifier des types d'IP spontanées qu'un pharmacien clinicien en pédiatrie serait amené à proposer face à des situations iatrogéniques. Ces résultats ouvrent des perspectives pour le développement d'algorithmes décisionnels, intégrant des propositions d'interventions adaptées, qui seront élaborés dans la suite de ce travail.

3.4.3. Evaluation des indicateurs

Évaluation de la faisabilité pratique

En termes de charge de travail, l'analyse des alertes déclenchées par les 12 règles a révélé que le temps d'analyse dépassait le temps maximal visé pour une intégration en routine. Cette évaluation ne prend pas en compte les tâches logistiques post-évaluation, telles que la prise de contact avec le médecin ou la documentation des IP dans le tableau de suivi des alertes ou dans le dossier patient. Par conséquent, en routine, chaque alerte engendrera certainement une charge de travail de plusieurs minutes supplémentaires.

Pour réduire la charge de travail, une modification de l'alerte DFEA.4 a été envisagée. Au lieu de couvrir toutes les interactions impliquant le CYP3A4, elle sera restreinte aux interactions entre certains immunosuppresseurs prescrits en pédiatrie ainsi que des antiinfectieux pouvant interagir avec ceux-ci. Selon les données de cette étude, cette modification permettrait de réduire de 67% le nombre d'alertes générées par cette alerte (148/454). Cette réduction contribuerait ainsi à diminuer significativement le volume global d'alertes et améliorer la performance de la règle DFEA.4, dont la pertinence clinique des alertes devrait augmenter. Seules cinq alertes DFEA.4 sorties dans PharmaCheck étaient de niveau « D » selon UpToDate®. Parmi celles-ci, une seule a été jugée pertinente par le pharmacien clinicien, à savoir l'interaction entre le tacrolimus et le posaconazole. Cette interaction est particulièrement intéressante à suivre, car les taux sanguins de tacrolimus peuvent être mesurés et suivis, ce qui relève de la compétence du pharmacien clinicien dans son domaine de compétence en pharmacologie. (65, 66) En revanche, l'interaction notable, celle entre la ciclosporine et le posaconazole, n'a été identifiée qu'à posteriori dans 92 cas, PharmaCheck n'ayant pas réussi à l'identifier. Ces observations soulignent l'importance de développer une alerte ciblée sur les interactions médicamenteuses impliquant des immunosuppresseurs. Les antiinfectieux étant très souvent prescrits en pédiatrie et à risque d'erreurs médicamenteuses, il nous a semblé pertinent de prioriser ceux inhibant fortement le CYP3A4 et donc à haut risque d'interaction. (16) Par la suite, selon la charge de travail et la pertinence de cette alerte, des molécules interagissant ou d'autres substrats pourront être ajoutés.

Concernant la règle DFEA.10, la combinaison d'AINS entre le kétorolac et l'ibuprofène apparaissait souvent (22%). Cependant, cette alerte s'avérait rarement pertinente, car de nombreux relais du kétorolac IV vers l'ibuprofène PO sont effectués en post-opératoire. L'administration n'était donc pas concomitante et il serait pertinent de garantir que PharmaCheck différencie ces situations, afin d'éviter de générer des alertes inutiles. De plus, environ un tiers des prescriptions concernaient des médicaments en réserve, ce qui réduit encore la pertinence de cette alerte. Une optimisation serait possible en limitant l'alerte aux médicaments réellement administrés.

Pour l'alerte NIKITAG.2, l'amphotéricine B liposomale a été identifiée comme la molécule néphrotoxique prescrite en intra-veineux la plus fréquemment retrouvée. Cependant, dans chaque cas, elle n'était prescrite que deux fois par semaine en prophylaxie. La littérature montre que la néphrotoxicité de l'amphotéricine B est dose-dépendante. (67, 68) Elle dépend également de la formulation – la forme désoxycholate (Fungizone®), non retrouvée dans cette étude, étant plus néphrotoxique que la forme liposomale (Ambisome®). (69) Pour réduire la charge de travail, il pourrait donc être utile d'introduire une stratification du risque dans l'outil, distinguant les prescriptions quotidiennes des prescriptions prophylactiques bi-hebdomadaires et du type de formulation. Une prescription seule d'amphotéricine B liposomale bi-hebdomadaire en intra-veineux ne serait ainsi pas suffisante pour déclencher une alerte.

Le temps d'analyse varie selon le type d'alerte et la connaissance du dossier patient. Les alertes NIKITAG ont un temps d'analyse moyen plus long que les alertes DFEA. Ceci peut s'expliquer par la complexité des situations identifiées par les alertes NIKITAG. L'analyse des données patients demande donc plus de temps pour pouvoir se prononcer sur le risque d'une atteinte rénale. Cette même réflexion peut s'appliquer à l'alerte DFEA.8 dont la chronologie des données de laboratoire et de l'historique du patient est primordiale pour déterminer si une thrombopénie induite par l'héparine est réellement présente.

Ainsi, ces résultats mettent en évidence l'impact du volume et de la nature des alertes sur le temps d'analyse, ainsi que l'importance de réduire le nombre d'alertes non pertinentes.

Évaluation de la validité technique

La validité technique des alertes générées a montré un taux d'erreurs technique pour les règles DFEA de 4% pour la récolte des informations nécessaires à l'analyse des alertes et de 14% pour le taux de faux positifs. En revanche, les deux alertes NIKITAG ont, elles, montré une absence d'erreur de récolte d'informations et un taux de faux positifs plus faible atteignant en moyenne 2% des alertes. Cette disparité entre les deux types d'alertes met en évidence la nécessité de réévaluer les aspects techniques des alertes DFEA pour assurer une exploitation complète des données à l'avenir ainsi que de mieux calibrer ces dernières pour qu'elles soient conformes aux *triggers* définis. L'erreur concernant la récolte d'informations proviendrait probablement de l'alerte DFEA.2 et celle-ci sera revue en priorité pour ne plus engendrer d'alertes pour lesquelles aucune donnée n'est disponible et ainsi perdre l'identification de plusieurs autres situations potentiellement à risque.

Le taux global de faux positifs est de 10% pour l'ensemble des alertes, indiquant une bonne performance technique, selon une étude analogue. (60)

Les taux de faux positifs calculés sont très hétérogènes entre les différentes alertes. Quatre alertes ont un taux de faux positifs de 100%. Ces déclenchements systématiques inappropriés

réduisent l'utilité clinique de ces alertes et peuvent entraîner une « fatigue aux alertes » des pharmaciens analysant ces dernières. (70) Ainsi, le recalibrage technique de ces alertes sera réalisé en priorité. A l'inverse, quatre autres alertes n'ont généré aucun faux positif. Malgré tout, cette absence de faux positifs pourrait également être liée au faible nombre d'occurrence de ces alertes, limitant l'évaluation de la validité technique. Un suivi sur une période prolongée permettant une augmentation du nombre d'alertes analysées sera nécessaire pour confirmer leur robustesse technique.

Enfin, pour les alertes DFEA.4, DFEA.10, NIKITAG.1 et NIKITAG.2, l'analyse des faux positifs a été volontairement limitée aux premières occurrences en raison du volume important des alertes générées. Les faibles taux de faux positifs observés pour ces alertes (entre 2% et 11%) traduisent une performance technique acceptable.

Évaluation de la pertinence clinique

Les résultats montrent une VPP d'intervention variable selon les différentes alertes, découlant principalement du nombre et de la pertinence de celles-ci. Des alertes peu nombreuses ou non pertinentes entraînent le plus souvent des VPP faibles à nulles.

Les VPP les plus élevées sont celles des règles DFEA.7, DFEA.2 et DFEA.9 avec des VPP allant de 50% à 67%. Ce sont trois règles simples, basées sur une valeur seuil, bien paramétrée et générant des alertes pertinentes. En revanche, il est difficile de prédire si ces valeurs perdureront dans le temps, le volume de ces alertes étant trop faible pour représenter une tendance sur le long terme.

Pour les règles NIKITAG, les alertes déclenchées se distinguent par leur contribution majeure au nombre total d'interventions, représentant 52% des interventions réalisées (25/48). La VPP oscille entre 27 et 30%, légèrement inférieure aux 39% rapportés dans l'étude NIKITAG réalisée par les néphrologues pédiatres sur la base des mêmes règles, étude en cours de publication. Les règles NIKITAG sont complexes, divers aspects de la prise en charge devant être évalués avant l'intervention chez les patients avec des médicaments néphrotoxiques. On peut supposer que les aspects évalués par les néphrologues (orientés sur la prise en charge du patient) diffèrent de ceux évalués par le pharmacien clinicien (orientés sur les médicaments). Dans la littérature, le taux d'intervention varie fortement (11% à 51%) selon le SADP implémenté. (50, 58, 59) La charge de travail d'analyse des alertes est conséquente mais il est probablement préférable dans cette situation visant à prévenir une insuffisance rénale aigüe de rester suffisamment sensible pour ne pas louper de cas. Une intervention dans environ 30% des alertes semble raisonnable.

La règle DFEA.4 a montré un faible taux d'IP de 5%. Ceci est principalement dû à la sélection non pertinente des médicaments *triggers* de cette alerte. En effet, les substrats et molécules à risque d'interaction ont été tirées de la carte des cytochromes du Service de pharmacologie et toxicologie clinique des HUG. (71) Aucune priorisation ou sélection n'a été faite, hormis celle d'avoir sélectionné les molécules substrat du CYP3A4 avec les inhibiteurs et inducteurs puissants. Nous nous attendions donc à avoir une faible pertinence clinique. Néanmoins, cette étude a permis d'identifier les interactions médicamenteuses intéressantes à cibler. Ces ajustements devraient permettre d'augmenter la VPP de la règle avec des alertes cliniquement plus pertinentes.

Par ailleurs, les règles DFEA.1, DFEA.3, DFEA.5 et DFEA.6 ont une VPP de 0% soit en lien avec un taux de faux positif de 100%, soit parce que l'incidence est trop rare et aucune alerte ne s'est déclenchée (DFEA.5). (1) Cette situation est ce que l'on appelle un *never event* – événement qui ne devrait jamais survenir. (72) Cette alerte, malgré une VPP nulle, possède une criticité telle qu'elle est pertinente malgré un taux d'intervention qui sera faible voire n'arrivera jamais.

Seuls 4 *triggers* sur les 12 règles implémentées ont dû être revus. Ces améliorations découlent à la fois de recommandations faites par les experts interrogés, de modifications des guidelines depuis l'étude de 2021 ainsi que d'une mise en conformité avec les recommandations institutionnelles qui n'étaient pas entièrement suivies.

3.4.4. Optimisation des règles

L'analyse des alertes déclenchées a mis en évidence la nécessité de revoir 92% des règles paramétrées dans PharmaCheck.

La seule règle directement utilisable est l'alerte DFEA.5 qui, comme discuté plus haut est une règle basée sur un *never event*, et qui est par ailleurs déjà implémentée dans toute l'institution pour éviter un risque majeur d'erreur d'administration du méthotrexate.

Cette évaluation est à réitérer à intervalles réguliers pour corriger les problématiques et faire évoluer les règles informatiques en fonction des nouvelles pratiques cliniques. Une précédente étude a notamment fait cette réévaluation après un minimum de 3 mois d'utilisation de chacune des alertes d'un SADP – dont environ 70% (17/25) des règles avaient abouti à une modification – ce que nous pourrions également envisager de mettre en place pour l'amélioration continue de nos alertes. (73)

3.4.5. Limites de l'étude

La principale limitation de notre étude découle de son caractère rétrospectif. Les interventions pharmaceutiques proposées n'ont pas été réalisées auprès des médecins. Ainsi, le taux d'acceptation de celles-ci n'a pas pu être déterminé bien que celui-ci soit un élément intéressant qui permettrait de connaître le taux d'adoption selon le type d'alerte et le type d'IP. Par ailleurs, le manque de certaines informations lors de l'analyse de dossiers patients en rétrospectif entraîne parfois une absence d'intervention uniquement due au manque d'informations. En routine, si une situation nécessite un éclaircissement, l'appel au médecin en charge permet de confirmer ou non un doute et ainsi d'améliorer la compréhension de la situation clinique.

Une autre limitation est le nombre d'alertes récoltées. La majorité de celles-ci avaient une incidence trop faible pour tirer des conclusions valides tandis que d'autres comprenaient de trop nombreuses alertes, parfois impossibles à analyser dans leur ensemble. En effet, l'analyse des faux positifs n'a été faite que sur les premières alertes pour certaines règles (p. ex. DFEA.4, DFEA.10). L'analyse de chaque élément pour déterminer si une alerte est un vrai positif ou non est chronophage et il nous était impossible d'aller vérifier les 1'194 alertes récoltées dans cette étude. Notre objectif d'avoir un nombre limité d'alertes pertinentes au quotidien, pour limiter la charge de travail et garantir l'efficacité de nos activités, entraîne également une difficulté d'analyse sur 12 semaines des règles avec une faible incidence.

Une autre limitation de l'étude réside dans l'absence du calcul de la sensibilité et de la spécificité des alertes PharmaCheck en pédiatrie. Ces paramètres sont des caractéristiques intrinsèques au SADP évalué et intéressants pour connaître sa performance. Pour les calculer, il faudrait connaître la vérité sur la présence ou l'absence de situations à risque d'erreurs médicamenteuses et donc avoir un « gold standard » avec lequel comparer. Notre « gold standard » aurait pu être un expert qui analyse tous les dossiers des patients hospitalisés de moins de 20 ans, ce qui dans la réalité n'était pas faisable. Ainsi, nous ne connaissons pas les caractéristiques intrinsèques de notre outil mais nous avons pu calculer la VPP d'intervention pour chacune de nos alertes, ce qui reflète la spécificité de notre test pour la population étudiée. Plus la VPP est élevée, plus l'alerte est spécifique et moins d'alertes faussement positives, cliniquement non pertinentes, se déclenchent. Pour plusieurs règles, les VPP obtenues sont satisfaisantes d'un point de vue clinique, pour garantir une sensibilité suffisante et éviter la non-détection de cas réels.

La VPN n'a pas été calculée, ce qui aurait également été chronophage car aurait nécessité de revoir tous les dossiers manuellement. Cependant, nous nous attendons à ce que celle-ci soit élevée du fait que notre outil cible des données structurées (patients hospitalisés actuellement, codes ATC de médicaments, valeurs biologiques, taux de médicaments, etc.) présentes dans notre système informatique, ce qui n'entraîne probablement que peu de faux négatifs.

3.5. Conclusion

L'analyse sur 12 semaines du SADP PharmaCheck a montré qu'il n'était pas optimisé pour une utilisation en routine. L'évaluation de critères techniques, cliniques et liés à la charge de travail des 12 règles implémentées dans l'outil a identifié de nombreuses optimisations à mettre en place. La priorisation établie donnera une structure pour planifier ces modifications.

L'analyse des dossiers patients et des situations à risque a permis de proposer des interventions. Les règles nécessitant une exploration étendue du dossier pour l'analyse des alertes et sujettes à des interprétations quant à la prise en charge du patient pourraient bénéficier d'outils type algorithmes pour faciliter le travail du pharmacien clinicien et standardiser les interventions. Ceci sera évalué et transposé dans des algorithmes de prise de décision dans la suite de ce travail.

4. PARTIE 2: ELABORATION & VALIDATION DES ALGORITHMES

4.1. Introduction

Les algorithmes décisionnels apportent un soutien précieux au raisonnement clinique des pharmaciens en standardisant la recherche et l'analyse des informations cliniques pertinentes.

L'objectif de cette deuxième partie était de développer et de valider des algorithmes d'aide à la décision pour le pharmacien clinicien pour les 12 règles intégrées à PharmaCheck. Le degré d'accord inter-pharmaciens lors de l'utilisation d'un algorithme a été évalué pour les alertes NIKITAG et son apport au raisonnement clinique du pharmacien a été évalué.

4.2. Méthode

4.2.1. Création d'algorithmes décisionnels

Le développement des algorithmes a été réalisé pour les 12 règles implémentées dans PharmaCheck (10 règles DFEA et 2 règles NIKITAG) dans le but de fournir les informations importantes dont le pharmacien clinicien aurait besoin pour l'analyse des alertes déclenchées et décider d'une intervention auprès du médecin en charge du patient.

Afin de structurer le développement des algorithmes décisionnels et de garantir une base solide et fondée sur les pratiques actuelles, une recherche de différentes sources (documents et recommandations d'utilisation pharmacie HUG, Livre Bleu (guidelines internes au Service de pédiatrie générale), SwissPedDose[®], Micromedex[®] et UpToDate[®]) a été effectuée en complément d'une analyse des interventions effectuées durant l'analyse rétrospective. (63, 74 – 76) En complément, la littérature scientifique a été consultée pour garantir l'actualité et la pertinence des critères de décision et définir des propositions d'interventions spécifiques aux situations identifiées.

4.2.2. Validation des algorithmes par les experts

Les algorithmes ont été revus par un pharmacien senior en pharmacie clinique pédiatrique pour validation initiale. Une deuxième version a ensuite été transmise à huit experts pour validation et propositions d'améliorations. Une pharmacienne experte en pharmacie clinique pédiatrique a été contactée ainsi que sept experts médecins pédiatries dans les spécialités d'intérêt (infectiologie, néphrologie, maladies métaboliques, chirurgie, pharmacologie, hématologie et oncologie).

4.2.3. Évaluation de la concordance inter-juge pour les règles NIKITAG 1 et 2

4.2.3.1. *Critères de l'étude*

Type d'étude

Cette étude était de type observationnelle prospective. Aucune intervention réelle auprès des médecins prescripteurs n'a été réalisée.

Participants

Trois pharmaciens cliniciens en pédiatrie ont traité les alertes et analysé indépendamment les dossiers des patients :

- Pharmacien 1 : Pharmacien senior (> 10 ans d'expérience)
- Pharmacien 2 : Pharmacien confirmé (2 – 10 ans d'expérience)
- Pharmacien 3 : Pharmacien junior (< 2 ans d'expérience)

Critère d'inclusion et d'exclusion

Pour chaque type de règle (NIKITAG.1 ou NIKITAG.2), seule la première alerte déclenchée a été analysée par les 3 pharmaciens cliniciens. La notion de « première alerte » a été définie comme toute alerte pour laquelle un nouvel EDS (épisode de soin) était présent. Si un patient avait plusieurs numéros d'EDS, chaque première alerte du nouvel EDS était évaluée, même si le patient avait déjà été analysé auparavant.

Dans le cas où un même EDS était concerné par les deux types de règles (NIKITAG.1 et NIKITAG.2), les premières alertes de chaque type étaient analysées séparément, car ces règles concernaient des situations à risque différentes. Toutes les alertes ultérieures avec le même EDS étaient exclues de l'analyse.

4.2.3.2. *Processus de l'étude*

Chaque jour, les alertes NIKITAG.1 (prescription de ≥ 2 MN concomitants) et NIKITAG.2 (prescription de MN IV > à une durée de 3 jours) enclenchées à 14h00 ont été récoltées et compilées dans un tableau Excel. Chaque pharmacien avait à sa disposition un fichier Excel avec un accès par mot de passe.

L'analyse des alertes a été faite, si possible, au plus proche de la date et de l'heure d'enclenchement des alertes. Une tolérance était acceptée et une analyse rétrospective des alertes pouvait être réalisée.

L'analyse de chaque alerte a été faite sur la base de l'algorithme décisionnel et du dossier patient dans DPI. Aucune consigne détaillée sur l'utilisation de celui-ci n'a été apportée.

Le pharmacien clinicien a évalué les alertes et décidé :

- S'il souhaitait intervenir (OUI/NON)
- Le type d'intervention (IP) qu'il aurait aimé faire (plusieurs choix possibles), à savoir :
 - Proposer un suivi/surveillance (1)
 - Signaler une IRA ou un GFR anormal (2)
 - Signaler un TDM inadéquat (3)
 - Proposer une alternative thérapeutique (4)
 - Proposer une diminution de la dose ou durée (5)
 - Alerter sur une autre problématique (6)

Trois espaces commentaires ont permis de récolter les informations suivantes :

- Détail de la proposition d'IP (avec la raison si possible)
- Problématiques ou situations complexes rencontrées
- Propositions d'améliorations (algorithme, PharmaCheck, etc.)

4.2.3.3. *Collecte et analyse des données*

Collecte des données

A la fin de l'étude, les 3 documents de travail Excel ont été compilés et anonymisés.

Pour chacune des deux types de règles étudiées, une VPP d'intervention d'environ 30% avait été calculée dans l'étude rétrospective (*cf. 3.3.4.1. Valeur prédictive positive*).

Afin de démontrer que le coefficient kappa est supérieur à 0.6, et en supposant que le score kappa soit en réalité de 0.9 et que le taux d'intervention pharmaceutique est de 30%, il fallait analyser un minimum de 66 alertes pour obtenir une puissance de 80% au seuil alpha bilatéral de 5%.

Sur la base de l'analyse des alertes de la première étude, il a été estimé que 9 semaines permettraient la récolte d'un minimum de 66 alertes.

Analyse de la concordance

La reproductibilité inter-juges a été évaluée entre les trois pharmaciens à l'aide du kappa de Fleiss pour les deux modèles décisionnels suivants :

- Prise de décision d'intervention pharmaceutique (oui/non)
- Type d'intervention pharmaceutique (6 types possibles)

La fiabilité entre juges deux par deux a également été évaluée à l'aide de tableaux croisés et du coefficient kappa de Cohen pour chaque paire de juges.

Le kappa de Cohen ou de Fleiss peuvent être calculés avec cette équation (77) :

$$k = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

P_0 = accord observé ; P_e = accord attendu si jugement aléatoire (hasard)

Le k peut aller de -1 à +1, où le 0 représente le degré d'accord qui peut être attendu sous le hasard. La valeur de 1 représente l'accord parfait entre les évaluateurs.

Pour interpréter cette valeur, nous nous sommes basés sur l'échelle de degré d'accord de Landis et Koch (78) :

- Kappa < 0.0 : aucun accord
- $0.0 \leq \text{kappa} \leq 0.2$: accord faible
- $0.21 \leq \text{kappa} \leq 0.4$: accord passable (*fair*)
- $0.41 \leq \text{kappa} \leq 0.6$: accord modéré
- $0.61 \leq \text{kappa} \leq 0.8$: accord substantiel
- $0.81 \leq \text{kappa} \leq 1.0$: accord presque parfait

Analyse des commentaires

Le détail des interventions (type et raison) ainsi que les commentaires associés (difficultés rencontrées et propositions d'améliorations) ont été analysés de manière qualitative afin d'identifier les points faibles et les aspects perfectibles de l'algorithme. Cette démarche s'est articulée ainsi :

Type et raison d'intervention

1. **Analyse des types d'interventions** : Chaque type d'intervention a été classifié selon le type de règles (NIKITAG.1 ou NIKITAG.2) et par pharmacien l'ayant proposée. Une analyse sur les similitudes et divergences a été proposée.
2. **Codification des raisons d'intervention** : Les commentaires ont été retranscrits et codifiés selon les cinq types d'interventions possibles pour l'IP. Pour l'intervention 6 de type « autre proposition », les commentaires ont été catégorisés selon la thématique ou le type d'IP réalisée.

Problématiques rencontrées et propositions d'amélioration

1. **Codification des commentaires** : Les commentaires ont été retranscrits et classés principalement en deux thématiques, « PharmaCheck » ou « Algorithme ».
2. **Analyse des problématiques** : Une analyse du type et du nombre de problématiques rencontrées a été faite. Des convergences et des divergences d'opinions ont été recherchées entre les 3 pharmaciens.

3. **Analyse des propositions d'amélioration** : Une analyse du type et du nombre de solutions proposées a été faite. Des convergences et des divergences d'opinions ont été recherchées entre les 3 pharmaciens.

3.2.3.4. Réunion – bilan post-étude

Une réunion de synthèse d'une heure et demie a été organisée avec les trois pharmaciens ayant participé à l'analyse de concordance une semaine après la fin de l'étude, afin de recueillir des retours détaillés sur l'utilisation de l'algorithme décisionnel et d'explorer des pistes d'amélioration. Cette réunion s'est déroulée selon les étapes suivantes :

1. Tour de table : Temps où chacun a pu s'exprimer sur son ressenti du déroulement de l'étude, notamment sur l'utilisation de l'algorithme et de l'analyse des cas à risque.
2. Discussion structurée : La discussion a été divisée en trois parties sur les thématiques suivantes :
 - a) Analyse des cas et documentation ;
 - b) Utilisation de PharmaCheck ;
 - c) Utilisation de l'algorithme.

Les évaluateurs ont été invités à exprimer leurs problématiques et propositions d'améliorations sur ces trois thèmes. Pour chaque problématique rencontrée, des suggestions d'améliorations ont été émises. Un tour de table a permis à chacun d'exprimer ses propositions, stimulant ainsi une réflexion collective.

3. Autres discussions : Un temps a également été dédié aux autres propositions spontanément apportées à la discussion.
4. Mise en commun et analyse en groupe des commentaires : Les commentaires ont été présentés aux trois pharmaciens et discutés avec des propositions d'ajouts ou de précisions à apporter.
5. Synthèse : En clôture de la session, les principaux points soulevés ont été récapitulés et les solutions identifiées et actions à entreprendre ont été validées par les pharmaciens.

4.2.4. Modélisation du raisonnement clinique lié à l'algorithme NIKITAG

Le processus de réflexion du pharmacien clinicien analysant l'algorithme NIKITAG a été confronté au modèle du raisonnement clinique de Charlin B. (29, 30) Les étapes clés, où l'algorithme renforçait le raisonnement clinique, ont été déterminées, tout en identifiant d'éventuelles lacunes à combler dans l'algorithme.

4.3. Résultats

4.3.1. Elaboration des algorithmes décisionnels

Dix algorithmes décisionnels ont été élaborés pour les alertes DFEA et un algorithme décisionnel multi-étapes pour les alertes NIKITAG. Les interventions réalisées précédemment dans l'étude rétrospective ont servi de base de travail pour élaborer les algorithmes. Pour huit types de règles, des propositions d'intervention ont été réalisées et compilées en « types d'IP » (**Annexe 7**).

Les algorithmes des règles DFEA.1, DFEA.2, DFEA.3, DFEA.5, DFEA.6, DFEA.9 ont été validés par mail par des experts (néphrologie, pharmacie clinique, endocrinologie et

diabétologie, oncohématologie et infectiologie). Les algorithmes des règles DFEA.4, DFEA.7, DFEA.8 et DFEA.10 ont été validés lors de réunions d'échange d'environ 20 – 30 minutes, dans les domaines respectivement de la pharmacologie clinique, de l'hématologie et de la chirurgie. L'algorithme NIKITAG a été validé lors d'une réunion d'une heure avec 2 médecins experts en néphrologie pédiatrique et deux pharmaciens cliniciens.

Deux versions ont été développées, la première (**Annexe 8**) plus complète à visée des nouveaux collaborateurs et la seconde, plus synthétique, pour l'usage en routine (**Annexe 9**).

Une introduction a été rédigée avant chaque algorithme permettant de comprendre la situation à risque détectée par PharmaCheck, les risques associés, les connaissances à avoir en tant que pharmacien utilisant l'outil et la documentation associée. Des liens redirigeant vers des sources en ligne ou des documents internes ont été ajoutés pour faciliter l'utilisation de l'algorithme en pratique.

Un seul algorithme a été élaboré pour les deux règles NIKITAG, structuré de manière à intégrer les besoins spécifiques de l'étude évaluant l'accord inter-pharmaciens et intégrant une démarche générale à suivre pendant l'étude. Les propositions d'interventions pharmaceutiques ont été catégorisées selon six types d'IP : (1) Proposition d'une surveillance ou d'un suivi ; (2) Information sur une IRA ou un GFR anormal ; (3) Proposition suite à un TDM inadéquat ; (4) Proposition d'une alternative thérapeutique ; (5) Proposition de diminution de dose ou de durée d'un traitement néphrotoxique ; (6) Toute autre intervention. Un sous-algorithme a été élaboré pour chaque type d'intervention (**Annexe 9**).

4.3.2. Evaluation de la concordance inter-juges

4.3.2.1. *Etude de la concordance entre pharmaciens*

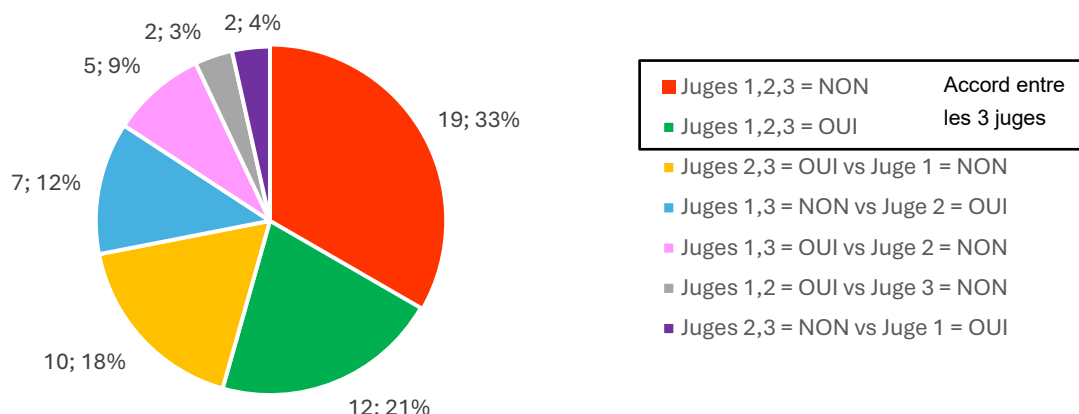
Analyse descriptive

L'étude s'est déroulée, sur une période de 9 semaines, du lundi 9 septembre 2024 au dimanche 10 novembre 2024. Les trois pharmaciens cliniciens ont analysé, indépendamment les uns des autres, 57 premières alertes (38 alertes de type NIKITAG.1 et 19 alertes NIKITAG.2).

La valeur prédictive positive d'intervention a été calculée pour chacun des pharmaciens évaluateurs (juges). La VPP pour la règle NIKITAG.1 était de 26% (10/38) pour le juge 1 et de 50% (19/38) pour les juges 2 et 3. La VPP pour la règle NIKITAG.2 était de 58% (11/19) pour le juge 1, de 63% (12/19) pour le juge 2 et de 42% (8/19) pour le juge 3. La VPP moyenne était de 42% pour NIKITAG.1 et de 54% pour NIKITAG.2.

De manière globale, pour les 57 alertes, les 3 juges étaient en accord pour ne pas intervenir dans 33% des cas (19/57), et pour intervenir dans 21% des cas (12/57) (Figure 11).

Dans 12 cas, les pharmaciens 1 et 3 étaient d'accord sur la nécessité d'une intervention ou non alors que le pharmacien 2 ne l'était pas. Ceci était similaire si l'on comparait les pharmaciens 2 et 3 qui n'étaient également d'accord dans 12 cas quand le pharmacien 1 ne l'était pas. Il n'est jamais arrivé que le pharmacien 3 n'intervienne alors que les pharmaciens 1 et 2 s'abstenaient.



Légende : OUI = intervention pharmaceutique ; NON = absence d'intervention pharmaceutique

Figure 11. Description des toutes les interventions (oui/non) selon les différents juges

Lors de l'analyse des cas de patients à risque de néphrotoxicité, la principale question à laquelle répondre était : « Est-ce que cette alerte nécessite une intervention ? ». Le juge 2 intervenait le plus fréquemment dans 54% des cas (Tableau 10).

Tableau 10 : Nombre d'interventions réalisées ou non pour chacun des juges (n=57)

Intervention	Juge 1 (%)	Juge 2 (%)	Juge 3 (%)
Non	36 (63)	26 (46)	30 (53)
Oui	21 (37)	31 (54)	27 (47)

Pour tout type d'intervention (1 à 6), le taux d'intervention a été calculé pour chaque pharmacien clinicien (Tableau 11). Les proportions d'interventions étaient faibles pour tous les types d'interventions, à l'exception de l'intervention sur le suivi/surveillance des paramètres rénaux.

Tableau 11 : Nombre d'interventions réalisées ou non pour chaque type d'IP proposée

Type (numéro)	Intervention	Juge 1 (%)	Juge 2 (%)	Juge 3 (%)
Suivi/surveillance (1)	Non	50 (88)	31 (54)	41 (72)
	Oui	7 (12)	26 (46)	16 (28)
IRA ou GFR anormal (2)	Non	50 (88)	53 (93)	49 (86)
	Oui	7 (12)	4 (7)	8 (14)
TDM inadéquat (3)	Non	50 (88)	54 (95)	51 (89)
	Oui	7 (12)	3 (5)	6 (11)
Alternative thérapeutique (4)	Non	57 (100)	54 (95)	55 (96)
	Oui	0 (0)	3 (5)	2 (4)
Diminution de dose ou durée (5)	Non	54 (95)	51 (89)	51 (89)
	Oui	3 (5)	6 (11)	3 (5)
Autre problématique (6)	Non	54 (95)	51 (89)	54 (95)
	Oui	3 (5)	6 (11)	3 (5)

Les juges 2 et 3 seraient le plus souvent intervenus pour proposer un suivi ou une surveillance (respectivement dans 46% et 28% des cas).

Les interventions les plus réalisées pour le juge 1 étaient des propositions de suivi/surveillance (12%), un complément d'information à réaliser au vu d'une insuffisance rénale aigüe ou d'un

débit de filtration glomérulaire anormal (12%) et un suivi pharmacologique des médicament inadéquat (12%). Le juge 1 n'est jamais intervenu pour suggérer une alternative thérapeutique. C'était également la raison d'intervention la moins retrouvée chez le juge 3.

Mesure du degré d'accord

Le détail de toutes les évaluations du degré d'accord pour le kappa de Fleiss et le kappa de Cohen est documenté en annexe ([Annexe 10](#)).

Kappa de Fleiss (3 juges)

Le score kappa entre les 3 juges, pour la prise de décision s'il faut intervenir ou non lorsqu'une alerte NIKITAG.1 ou NIKITAG.2 s'enclenche, montrait un accord passable (kappa = 0.388) (Tableau 12). Concernant les types d'interventions, l'intervention (2) « Signaler une IRA ou un GFR anormal » a obtenu le meilleur degré d'accord. Les trois interventions (4) « Proposer une alternative thérapeutique », (5) « Proposer une diminution de la dose ou durée de traitement » et (6) « Autre type d'intervention » ne montraient aucun accord entre les trois pharmaciens.

Tableau 12 : Scores kappa de Fleiss (degré d'accord entre les 3 juges)

Type d'intervention	Kappa	IC 95%
Intervention oui/non	0.388	[0.238 ; 0.538]
Proposer un suivi/surveillance (1)	0.371	[0.221 ; 0.521]
Signaler une IRA ou un GFR anormal (2)	0.526	[0.376 ; 0.676]
Signaler un TDM inadéquat (3)	0.448	[0.299 ; 0.598]
Proposer une alternative thérapeutique (4)	0.176	[0.026 ; 0.326]
Proposer une diminution de la dose ou durée (5)	0.193	[0.044 ; 0.343]
Alerte sur une autre problématique (6)	0.086	[-0.064 ; 0.235]

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Kappa de Cohen (2 juges)

Concernant la nécessité d'intervenir ou non lors d'une situation à risque identifiée par PharmaCheck, le degré d'accord était modéré entre les juges 1 et 3 (kappa = 0.502) et entre les juges 2 et 3 (kappa = 0.511) (Tableau 13). Il n'y avait pas d'accord entre les juges 1 et 2. La concordance observée entre les trois juges pour cette décision d'intervention était de 75% entre les juges 1 et 3 et entre les juges 2 et 3 et elle n'était que de 58% pour les juges 1 et 2.

De manière globale sur les différentes IP, le degré d'accord était le plus important entre les juges 2 et 3, sauf pour les IP (2) et (3). L'IP (2) sur le signalement d'une IRA a montré le meilleur degré d'accord de tout type d'intervention, avec un accord substantiel (kappa = 0.770) et une concordance observée à 95% entre les juges 1 et 3. Concernant l'IP (1) « Proposer un suivi/surveillance », le meilleur degré d'accord était celui entre les juges 2 et 3, avec un degré d'accord jugé modéré et une concordance à 79%. Pour l'IP (3) concernant un suivi thérapeutique des médicaments inadéquats, une concordance observée élevée entre les 3 paires de juges a été retrouvée, allant de 89% à 91%.

Le juge 1 n'a pas proposé d'alternative thérapeutique (IP 4). L'accord entre les juges 2 et 3 était passable pour cette IP (kappa = 0.374). L'intervention (5) « Proposer une diminution de la dose ou de la durée de traitement » n'a pas montré un degré d'accord élevé entre les différentes paires de juges, le meilleur coefficient kappa retrouvé étant celui entre les juges 2

et 3 (kappa = 0.403). Aucun degré d'accord n'a été observée pour l'IP (6) « Alerte sur une autre problématique » entre aucune paire de juges.

Tableau 13 : Scores kappa de Cohen (degré d'accord entre les 3 paires de juges)

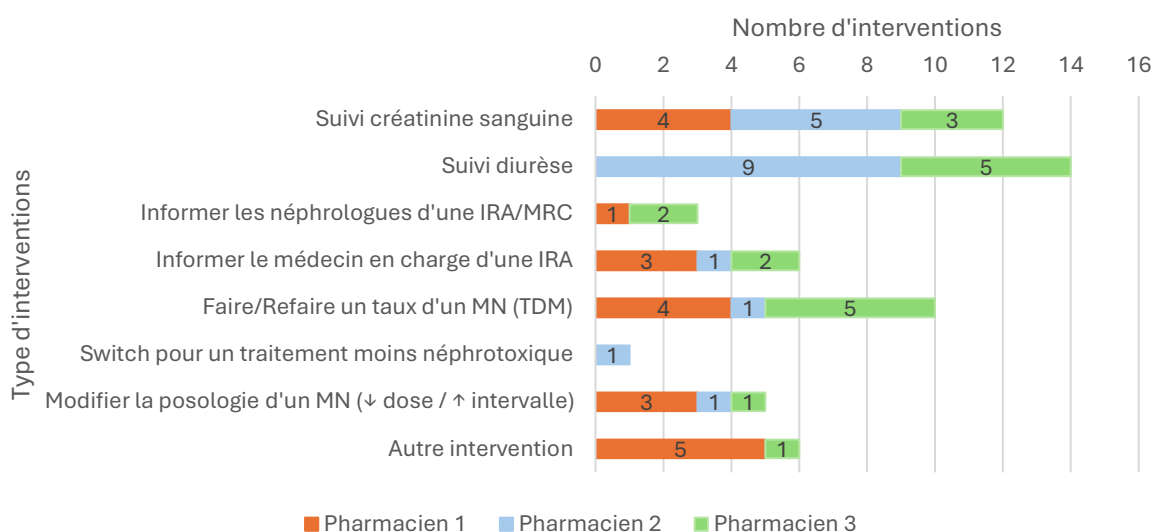
Intervention	Juge 1 vs. Juge 2 [IC95%]	Juge 1 vs. Juge 3 [IC95%]	Juge 2 vs. Juge 3 [IC95%]
Intervention oui/non	0.177 [-0.061 ; 0.415]	0.502 [0.281 ; 0.723]	0.511 [0.291 ; 0.731]
Proposer un suivi/surveillance (1)	0.211 [0.025 ; 0.396]	0.423 [0.161 ; 0.685]	0.562 [0.357 ; 0.767]
Signaler une IRA ou un GFR anormal (2)	0.301 [-0.079 ; 0.682]	0.770 [0.521 ; 1.000]	0.448 [0.087 ; 0.809]
Signaler un TDM inadéquat (3)	0.352 [-0.039 ; 0.744]	0.566 [0.227 ; 0.906]	0.403 [-0.014 ; 0.819]
Proposer une alternative thérapeutique (4)	0.000 [0.000 ; 0.000]	0.000 [0.000 ; 0.000]	0.374 [-0.183 ; 0.930]
Proposer une diminution de la dose / durée (5)	-0.075 [-0.137 ; -0.014]	0.296 [-0.207 ; 0.800]	0.403 [-0.014 ; 0.819]
Alerter sur une autre problématique (6)	-0.080 [-0.147 ; -0.013]	0.186 [-0.152 ; 0.523]	0.136 [-0.203 ; 0.476]

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Analyse des commentaires

Types d'interventions

Les différentes propositions d'interventions ont été récoltées et compilées pour les alertes des règles NIKITAG.1 (Figure 12) et NIKITAG.2 (Figure 13). Au total, 82 interventions ont été proposées pour la règle NIKITAG.1. Le pharmacien 2 est celui ayant effectué le plus d'interventions (n=34), suivi du pharmacien 3 (n=31). Le pharmacien 1 n'a réalisé que 21 % de toutes les interventions retrouvées dans l'espace commentaire (17/82).

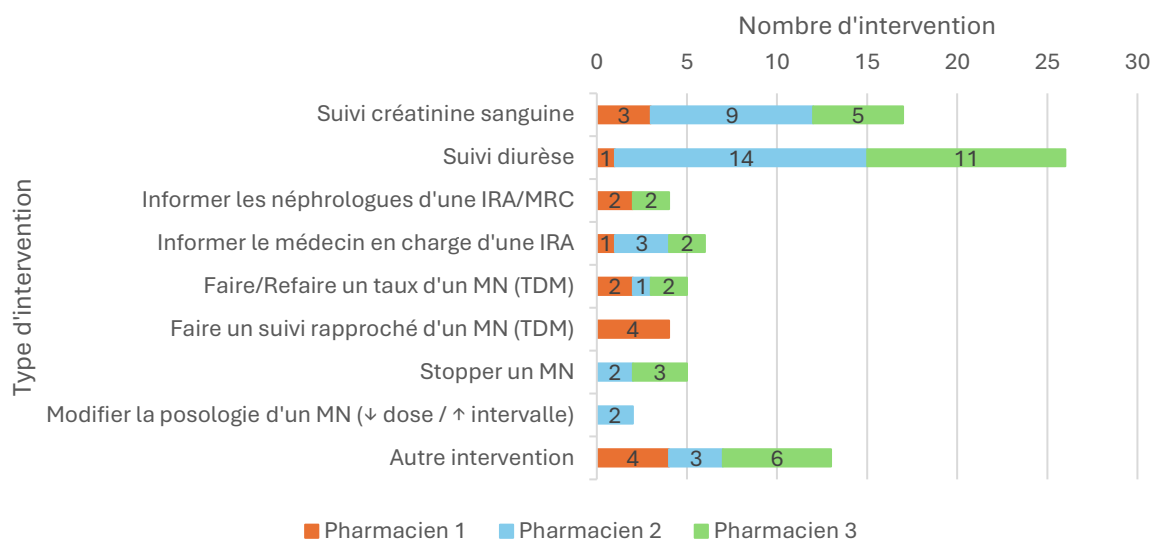


Légende : IRA : insuffisance rénale aiguë ; MRC : maladie rénale chronique ; MN : médicament néphrotoxique ; TDM : suivi thérapeutique d'un médicament

Figure 12. Type et nombre d'interventions pour chaque pharmacien (NIKITAG.1)

Les interventions les plus réalisées étaient des propositions de suivi de la diurèse du patient. Moins d'interventions ont été faites concernant l'information aux médecins à propos d'une IRA ou maladie rénale chronique (MRC), des modifications de suivi TDM des médicaments et des arrêts de traitements ou adaptations posologiques.

Un total de 57 interventions a été proposé pour l’alerte NIKITAG.2. Les trois pharmaciens ont effectué un nombre d’IP assez similaire, allant de 20 pour le premier pharmacien, 18 pour le deuxième et 19 pour le troisième.



Légende : IRA : insuffisance rénale aiguë ; MRC : maladie rénale chronique ; MN : médicament néphrotoxique ; TDM : suivi thérapeutique d’un médicament

Figure 13. Type et nombre d'interventions pour chaque pharmacien (NIKITAG.2)

L’intervention la plus réalisée était la proposition d’effectuer un suivi de la diurèse. Le double de propositions concernant un taux à refaire d’un médicament néphrotoxique a été réalisé pour les alertes NIKITAG.2 que pour la précédente alerte. Seul le pharmacien 2 a proposé un switch d’un médicament néphrotoxique vers un autre médicament moins néphrotoxique (vancomycine à teicoplanine).

Concernant les interventions « Autre », pour les deux types d’alertes, les propositions ont été : des signalements concernant des interactions médicamenteuses (n=3), des augmentations de dose (n=3), un décalage de l’administration de deux médicaments (n=3), des diminutions de doses (n=2), des arrêts d’un traitement (n=2), une substitution d’un médicament par autre (n=2), une information sur l’impossibilité d’effectuer un taux de médicament (n=1), un besoin de clarification d’une posologie (n=1), une information sur un effet indésirable (n=1) et une annonce de pharmacovigilance (n=1).

🚩 Problématiques et améliorations identifiées

Le nombre total de problématiques relevées par les 3 pharmaciens s’élevait à 18 pour la règle NIKITAG.1 et 12 pour NIKITAG.2. Les commentaires ont été compilés et catégorisés dans 3 catégories : DPI / PharmaCheck / Algorithme ([Annexe 11](#)).

Les principales problématiques identifiées pour l’outil PharmaCheck concernaient des erreurs de rapatriement des valeurs ou des erreurs dans l’enclenchement de l’alerte alors que pour l’utilisation de l’algorithme, des incompréhensions ou des désaccords étaient discutés.

Quelques exemples de problématiques sont détaillés ci-dessous :

- **DPI** : « médicament prescrit (kétorolac) mais non visible dans l’onglet ‘VG’ (vue graphique) »

- PharmaCheck : « calcul erroné d'une IRA par l'outil » / « alerte enclenchée alors qu'une prescription est faite pour une date ultérieure » ;
- Algorithme : « difficulté dans le choix de l'intervention car les types d'IP 4 et 5 proposent d'arrêter les AINS » / « ne traite pas des patients dont les traitements néphrotoxiques sont des traitements habituels à domicile ».

Au total, 12 propositions d'amélioration différentes ont été faites pour l'alerte NIKITAG.1 et 6 pour NIKITAG.2. Les propositions réalisées concernaient des idées d'implémentation dans PharmaCheck et des améliorations et clarifications de l'algorithme.

Le détail de quelques améliorations proposées est développé ci-après :

- PharmaCheck : « enlever de l'alerte le *trigger* 'Ambisome 2x/semaine' comme néphrotoxique » / « coder les relais d'AINS pour qu'ils n'apparaissent plus dans l'alerte » ;
- Algorithme : « ajouter les informations pour les taux d'évérolimus et de sirolimus sur l'algorithme » / « algorithme devrait proposer de ne pas intervenir si pas de risque récent pour le patient avec des traitements néphrotoxiques au long cours ».

4.3.2.2. Réunion – bilan

La synthèse des éléments abordés est disponible dans l'**Annexe 11**. Le ressenti du déroulement de l'étude et de l'utilisation de l'algorithme par les 3 pharmaciens est positif, mettant en avant l'intérêt global de la nouvelle activité et les avantages de disposer d'un algorithme pour standardiser l'analyse des cas.

Une des principales thématiques abordées était les différences de préférences pour la documentation des cas. Deux juges souhaiteraient avoir une documentation papier lors de l'analyse des cas, le dernier n'a pas eu ce même besoin. Une discussion sur la documentation d'analyse des alertes a été abordée pour la suite de l'utilisation de PharmaCheck en routine.

De nouvelles idées d'amélioration des algorithmes ont émergé durant la discussion. Les modifications discutées étaient :

- **Algorithme 2** : Une clarification des critères d'entrée de l'algorithme (valeur d'IRA et de GFR) doit être apportée pour éviter d'alerter les médecins sur une situation clinique en l'absence de fonction rénale altérée.
- **Algorithme 3** : Il faudra ajouter des taux seuils pour certaines associations thérapeutiques (p. ex. ciclosporine – évérolimus) et intégrer des liens vers des outils de référence (p. ex. carte de TDM des HUG).
- **Algorithme 4** : Une réévaluation devra être faite concernant la place des opioïdes et du métamizole comme alternative à d'autres AINS. Une recherche de la littérature sera effectuée.

Les divergences dans l'application de l'algorithme ont aussi été discutées. Le juge 1 privilégiait un raisonnement clinique plus intuitif, selon son expérience, tandis que les juges 2 et 3 suivaient d'avantage l'algorithme.

Enfin, les commentaires ont été présentés et revus. Quelques points manquants ont été apportés. Certaines recherches ou approfondissements futurs ont été abordés comme une revue de la littérature concernant la place du métamizole en tant qu'AINS ou encore la réelle néphrotoxicité des prophylaxies antifongiques ou de l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante.

4.3.3. Algorithme et raisonnement clinique

Les étapes clés du modèle de Charlin B., où l'algorithme renforçait le raisonnement clinique, ont été déterminées pour un cas clinique de type arrêt de traitement par AINS, tout en identifiant d'éventuelles lacunes à combler dans l'algorithme (Figure 14). Le détail du cas clinique est présenté dans l'**Annexe 12**.

Description du processus de raisonnement clinique

Les étapes du raisonnement clinique global de l'analyse des alertes PharmaCheck a été décrit dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Etapes de raisonnement clinique lors de l'analyse d'une alerte PharmaCheck

Etape	Processus de raisonnement
1. Identifier les premiers indices	Réception d'une nouvelle alerte, lecture des données rapatriées par l'outil (âge, poids, médicament, taux, etc.) (1 ^{er} indices). Evaluation de la situation clinique du patient (notes de suites, de l'administration des médicaments, etc.). → étape soutenue par l'algorithme
2. Déterminer les objectifs de la rencontre	Identification et clarification d'une ou plusieurs problématiques et de leur complexité (p. ex. présence d'une IRA, arrêt d'un traitement contre-indiqué). → étape soutenue par l'algorithme
3. Catégoriser pour décider de l'action	Priorisation des problématiques identifiées (p. ex. selon sa gravité, selon le type d'IP). → étape soutenue par l'expérience clinique (système intuitif)
4. Mise en œuvre d'une action ciblée	Synthèse des données et proposition d'IP auprès du médecin en charge (p. ex. arrêt d'un traitement contre-indiqué). → étape soutenue par l'algorithme
5. Evaluer les résultats	Discussion de l'IP avec le médecin et prise de décision de celui-ci (p.ex. IP acceptée ou non). → étape dépendant du contexte du patient / du médecin en charge
6. Implémenter des stratégies alternatives	Consultation d'un pharmacien sénior, d'un spécialiste (p. ex. référent de néphrologie, pharmacologie, etc.), d'autres ressources disponibles. → étape de soutien par des pairs, de la littérature, etc.
7. Organiser les connaissances pour l'action clinique	Scripts cliniques reconnus aidant à l'interprétation et à l'analyse du cas. → étape soutenue par l'expérience clinique (système intuitif)

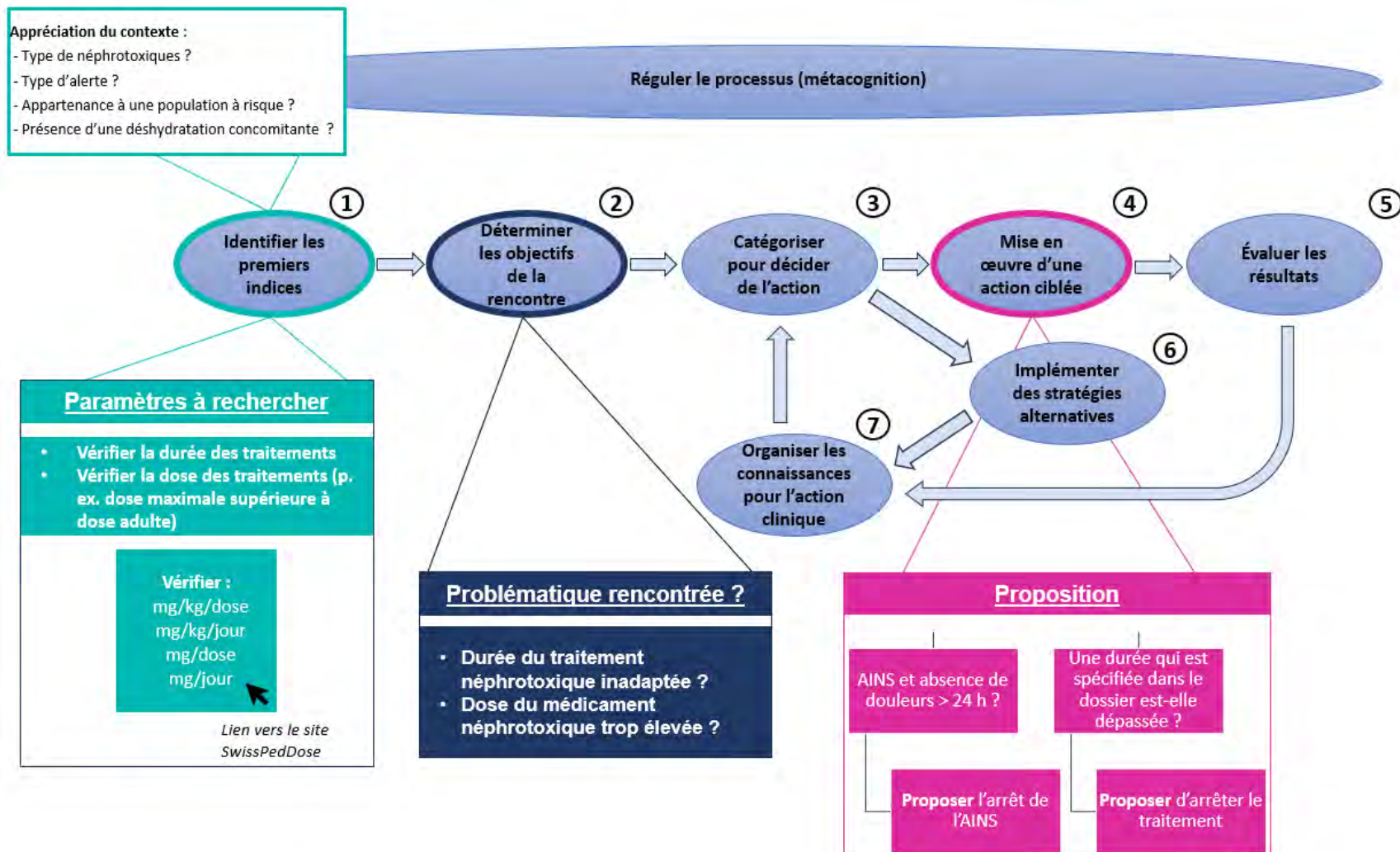


Figure 14. Modèle de raisonnement clinique avec l'aide de l'algorithme NIKITAG

4.4. Discussion

Cette étude a permis de développer et de valider onze algorithmes d'aide à la décision, pour le pharmacien clinicien pour l'analyse de 12 règles PharmaCheck identifiant des situations à risque d'erreurs médicamenteuses en pédiatrie.

Une analyse de la concordance entre trois pharmaciens lors de l'analyse de 57 situations à risque de néphrotoxicité avec l'aide de l'algorithme décisionnel a montré une concordance inter-juge passable avec un coefficient kappa de Fleiss pour la décision d'intervention de 0.388. Le plus grand degré d'accord entre les trois pharmaciens a été déterminé pour informer le médecin d'une insuffisance rénale aiguë ou d'un débit de filtration glomérulaire anormal ou pour effectuer un suivi de TDM, avec un accord catégorisé comme modéré.

De nombreuses informations sur le ressenti de l'utilisation de l'algorithme par les 3 pharmaciens ont été récoltées, mettant en évidence l'intérêt global de la nouvelle activité et les avantages de disposer d'un algorithme pour standardiser l'analyse des cas. Des attitudes différentes entre juges ont toutefois été évoquées dans certaines situations.

La confrontation du processus d'analyse des alertes NIKITAG par les trois pharmaciens avec un modèle de raisonnement clinique a permis d'identifier quelles étapes du processus cognitif étaient soutenues par l'algorithme dans un contexte de risque de néphrotoxicité médicamenteuse.

4.4.1. Elaboration des algorithmes décisionnels

L'élaboration et la validation des algorithmes décisionnels a soulevé plusieurs défis. Une difficulté majeure résidait dans la représentation, au sein d'un algorithme, des multiples situations cliniques pouvant être rencontrées en pratique. Bien que les algorithmes aient été construits sur la base de la littérature scientifique, de guidelines internes et d'avis d'experts, il demeurait complexe de concevoir des outils capables de couvrir de manière exhaustive toutes les variabilités et spécificités individuelles. Cette limitation était intrinsèque à l'utilisation d'un algorithme. Une trop grande complexification péjorerait l'utilisabilité d'un tel outil si chaque situation avec ses particularités devait être traitée.

L'absence d'échanges en direct avec la majorité des experts a constitué une contrainte importante. Bien que des validations aient été obtenues à distance, la possibilité de dialoguer directement avec les experts aurait permis de clarifier certains points, de recueillir des suggestions plus détaillées et d'améliorer la pertinence des algorithmes. Les réunions organisées avec les quelques experts ont démontré la richesse de ces interactions, renforçant l'idée que des validations en présentiel pourraient optimiser ce type de processus et être intéressantes à réaliser par la suite.

Le développement technique des règles informatiques liées aux algorithmes n'étant pas encore optimisé pour la majorité d'entre-elles, il n'a pas été possible de procéder à une étude de fiabilité pour les algorithmes DFEA. Une étude sur l'accord inter-pharmaciens pourrait être envisagée pour identifier des zones d'amélioration, affiner les algorithmes et garantir la meilleure reproductibilité possible entre pharmaciens en pratique.

Deux versions des algorithmes ont été développées, chacune ayant des objectifs distincts. La 1^{ère} version, plus détaillée, permettait de contextualiser chaque alerte et d'offrir un outil de référence. La 2^{ème} version, plus succincte et opérationnelle, visait à être utilisée en pratique quotidienne. Cette distinction a permis de répondre à des besoins variés, mais il conviendrait de vérifier l'adhésion des utilisateurs à ces formats lors d'une étude ultérieure.

Pour l'algorithme NIKITAG, la démarche a été spécifiquement orientée pour l'évaluation de l'accord inter-pharmaciens. Ce travail a permis une structuration des propositions d'interventions, les classant en six catégories distinctes. Cette catégorisation a non seulement facilité l'analyse des résultats mais a également permis une approche plus standardisée pour évaluer l'utilisation de l'algorithme.

4.4.2. Evaluation de la concordance inter-juge

4.4.2.1. *Etude de la concordance*

Analyse descriptive

La valeur prédictive positive moyenne retrouvée dans cette seconde étude a été supérieure à ce qui avait été trouvé dans l'analyse rétrospective de 12 semaines, à savoir des VPP de 42% (contre 27%) pour NIKITAG.1 et de 54% (contre 30%) pour NIKITAG.2. Une hypothèse à cette augmentation est liée à l'utilisation de l'algorithme. En effet, celui-ci avait tendance à inciter le pharmacien à intervenir lors de plusieurs situations à risque. Par exemple, si une créatinine n'était pas réalisée depuis plus de 48 heures, si une IRA se manifestait ou encore si un AINS était présent en absence de douleurs, l'algorithme proposait d'intervenir. De plus, l'algorithme permettait également d'intervenir en ne proposant pas directement une IP mais en proposant de contacter un spécialiste. Enfin, d'autres interventions pharmaceutiques pouvaient être envisagées (IP 6) par l'algorithme, ceci augmentait donc le taux d'interventions et la VPP. On peut supposer que l'algorithme permet ainsi de ne rien oublier alors qu'en son absence, le pharmacien intervient sur des points qu'il a repérés, avec un spectre plus étroit.

Les résultats ont révélé un taux de concordance moyen de 54% (31/57) entre les trois juges concernant la nécessité d'une intervention. Dans la moitié des cas, au moins un des juges était en désaccord avec les autres. Une étude ultérieure est envisagée pour analyser plus en détail les situations qui ont divergé, en réunissant les trois pharmaciens, afin d'identifier précisément les points de désaccord et les pistes d'amélioration.

L'intervention de type 1 de suivi et surveillance de la fonction rénale était, de loin, la catégorie la plus fréquente, représentant la majorité des interventions. Cela reflétait la conception de l'algorithme réalisé avec les néphrologues pédiatres, d'intervenir dès une absence de suivi de cette fonction rénale pour pouvoir détecter une péjoration de cette dernière.

Le pharmacien 2 s'est distingué par un taux d'intervention global plus élevé (54%) et une implication plus fréquente dans d'autres types d'interventions comme les ajustements de dose ou de durée (IP 5). Ceci pourrait refléter une interprétation différente de l'algorithme ou des cas cliniques par rapport aux autres pharmaciens. C'est également le seul pharmacien ayant une activité clinique régulière au contact des médecins. A l'inverse, le pharmacien 1 présentait une tendance plus conservatrice, avec une abstention d'intervention fréquente.

Ces résultats ont mis en évidence un besoin d'harmonisation des pratiques et, potentiellement une formation à l'utilisation de l'algorithme, pour réduire les divergences entre les juges et standardiser les critères d'intervention. Toutefois, cette étape n'a volontairement pas été réalisée dans cette étude afin de permettre une libre interprétation de l'algorithme et d'identifier les points d'incompréhension ou de désaccord entre les juges.

Analyse statistique de la concordance

Afin de démontrer que le coefficient kappa était supérieur à 0.6, nous avons supposé que le score kappa réel serait de 0.9 avec un taux d'intervention pharmaceutique de 30 %. Une taille d'échantillon minimale de 66 alertes était requise pour garantir une puissance de 80 % au seuil bilatéral de 5 %. Dans notre étude, le taux d'IP observé était en réalité, en moyenne, de 48%, supérieur à nos données initiales. Cela a permis de recalculer une taille d'échantillon nécessaire de 56 alertes, rendant notre échantillon de 57 alertes suffisant pour atteindre la puissance statistique attendue. Ainsi la taille de l'échantillon semble suffisante pour évaluer l'accord inter-juges dans cette étude.

Les analyses statistiques de la concordance inter-juges permettent de mesurer la fiabilité entre différents évaluateurs. Le coefficient kappa est une mesure couramment utilisée dans les études d'accord. Il est intéressant à utiliser car il corrige le degré d'accord qui peut être attendu du seul fait du hasard. (79)

Dans cette étude, un degré d'accord « passable » lors de la décision d'intervention a été retrouvé pour les trois pharmaciens avec un coefficient kappa de Fleiss de 0.388. Les coefficients kappa de Cohen calculés par paires de pharmaciens ont montré des résultats similaires ou légèrement supérieurs, atteignant un maximum de 0.511 entre les pharmaciens 2 et 3, ce qui correspondait à un accord modéré.

Différents facteurs peuvent contribuer à cette faible concordance. Premièrement, la subjectivité inhérente au jugement clinique couplée à une variabilité et une complexité des situations rencontrées ont pu jouer un rôle majeur dans ce résultat. Les différences d'expérience et de formation pouvaient aussi influencer ces décisions. Le jugement personnel a pris part également à cette discordance. Enfin, la précision des algorithmes a également pu contribuer à ce résultat. Plus ces derniers sont précis sur les paramètres décisionnels, meilleure est la concordance, à l'inverse, plus ils laissent place à l'interprétation clinique, plus la concordance diminue.

Contrairement à ce que nous avons trouvé, une étude sur l'outil POPI, détectant des prescriptions inappropriées ou des omissions de prescription en pédiatrie, a démontré une bonne reproductibilité inter-juges et donc une fiabilité de cet outil. Pour les prescriptions inappropriées un coefficient kappa médian de 0.80 a été retrouvé et pour les omissions le kappa était de 0.71. (80) Une différence majeure avec la présente étude était que la concordance a été évaluée en fonction de la capacité à retrouver un item POPI (p. ex. utilisation de deux AINS) dans un cas clinique présenté. Notre étude a évalué l'utilisation d'un l'algorithme pour aiguiller le pharmacien clinicien à intervenir ou non et quel type d'IP effectuer pour des situations cliniques complexes avec plusieurs niveaux d'intervention possible.

Dans une autre étude, une analyse de la fiabilité inter-évaluateurs a été réalisée en comparant les évaluations de deux pharmaciens pédiatriques expérimentés selon un manuel de procédures standardisées. Les résultats ont montré un accord modéré ($\kappa = 0.476$) sur la présence ou non d'erreurs dans les prescriptions, un accord parfait ($\kappa = 1.000$) sur les causes des erreurs, mais un accord jugé faible ($\kappa = 0.158$) sur la gravité de ces dommages. (81) Cela nous a amené donc à penser que, tout comme dans notre étude, où l'accord entre les pharmaciens s'est révélé passable – voire modéré dans le meilleur des cas – il serait nécessaire d'améliorer les manuels de procédures ou les algorithmes pour renforcer la cohérence dans l'identification des erreurs de prescription ou, dans notre contexte, des situations cliniques à risque nécessitant une IP. Toutefois, ces limites pourraient également refléter une caractéristique intrinsèque aux algorithmes eux-mêmes, qui ne peuvent pas totalement se substituer à l'expertise humaine (par exemple de demander l'avis à d'autres pharmaciens plus expérimentés) pour des cas complexes ou ambigus.

Par ailleurs, une forte concordance a souvent été observée pour plusieurs paires de nos pharmaciens alors qu'une valeur de κ faible a été retrouvée. Ce phénomène, qui était présent dans les résultats de notre étude, se nomme le « paradoxe de κ » et peut être causé par la distribution déséquilibrée des cas et des réponses associées. (82, 83) Dans notre étude, la majorité des jugements tombaient dans une seule catégorie (intervention non nécessaire), ce qui a pu biaiser le score κ . Bien que la concordance observée soit élevée et que les juges soient d'accord entre eux, le déséquilibre de cas a pu entraîner un pourcentage de concordance due au hasard plus élevé que prévu. Ainsi, une prévalence élevée pour un certain type de réponses ou IP a pu diminuer la valeur de κ dans notre étude même si l'accord global entre les trois pharmaciens était important.

Par ailleurs, une prévalence élevée de non-intervention a été constatée, particulièrement pour les interventions **2 à 6**. Par exemple, pour l'IP **5**, on a obtenu seulement entre 5% et 11% de taux d'intervention. Ainsi, la distribution des réponses était inégale et a fait chuter le coefficient κ (-0.075 ; 0.296 et 0.403) alors que la concordance observée était excellente (entre 84 % et 93%).

Certains auteurs expliquent que ce paradoxe n'est pas une faiblesse statistique mais plutôt une conséquence logique de son objectif d'interpréter correctement l'accord en tenant compte du hasard. Pour garantir que le degré de concordance lié au hasard soit le plus faible possible, la distribution des cas devrait être rééquilibrée, garantissant ainsi que le coefficient κ se rapproche du pourcentage de concordance observée. (84)

Ainsi, pour améliorer ces résultats, il faudrait sélectionner les cas en amont, afin de déterminer à l'avance la proportion d'interventions et les types d'IP attendus par les juges. Une autre approche serait d'augmenter la spécificité de l'alerte NIKITAG. Cela permettrait de réduire le nombre d'alertes non pertinentes présentées aux évaluateurs et d'obtenir une répartition plus équilibrée des réponses oui/non. Toutefois, cette démarche entraînerait une diminution du nombre de cas à évaluer, ce qui réduirait la taille de notre population.

L'analyse statistique a également permis d'identifier deux paires de juges plus concordants que la troisième. En effet, les juges 1 et 2 semblaient très discordants dans la majorité des situations, en particulier pour les suivis de la diurèse. Le κ de Cohen le plus élevé pour

cette paire de pharmaciens était lors de l'intervention (3) sur le suivi du TDM avec un kappa de 0.352. Un très faible accord entre ces deux juges a donc été démontré.

La faible taille de l'échantillon d'alertes analysées a entraîné des intervalles de confiance autour des valeurs de kappa souvent très étendues. Plus de données récoltées auraient permis de diminuer l'intervalle.

Analyse des commentaires

L'IP la plus fréquemment réalisée pour les deux alertes était le suivi de la diurèse. Cette prédominance a reflété le faible suivi de ce paramètre en pratique et potentiellement un renforcement des messages à transmettre aux médecins sur l'importance de son suivi quantitatif. Le pharmacien 2 a davantage proposé des interventions de ce type, ce qui pourrait suggérer une approche plus systématique de l'algorithme ou une sensibilité particulière envers ce paramètre.

Peu d'interventions concernaient directement les médicaments, la majorité portant sur des surveillances manquantes ou des notifications d'IRA aux médecins. Cette observation peut sembler paradoxale au regard du rôle principal du pharmacien, qui consiste à identifier et corriger des problématiques médicamenteuses (PRP). Une explication possible réside dans le fait que l'algorithme a été conçu à partir d'une étude menée par des médecins, puis validé lors d'une réunion de groupe incluant ces derniers.

Pour les deux types d'alertes, une large variété d'interventions a été observée, notamment des ajustements posologiques, des modifications de suivi thérapeutique et des propositions de substitution médicamenteuse (comme le switch vancomycine – teicoplanine). Cette diversité témoigne de la complexité des situations cliniques rencontrées et de l'importance d'un algorithme suffisamment souple pour permettre aux pharmaciens de s'adapter aux besoins spécifiques de chaque patient.

Les interventions regroupées sous la catégorie "Autres" révèlent une capacité des pharmaciens à identifier et gérer des situations à risque non explicitement prévues par l'algorithme. Ces interventions ouvrent la voie à de potentielles futures alertes sur ces nouveaux risques identifiés.

L'analyse des commentaires recueillis au cours de l'étude a permis d'identifier de nombreuses problématiques qui étaient principalement liées à des dysfonctionnements de PharmaCheck et à des désaccords avec l'algorithme. Ces retours ont été essentiels pour faire un état des lieux précis sur ce qui ne fonctionnait pas dans l'outil et dans l'algorithme et pour mettre en lumière les limites actuelles du système.

Parallèlement, les propositions d'améliorations issues des commentaires étaient également intéressantes. Différentes idées ont émergé durant l'étude pour améliorer les alertes ou l'algorithme. Ces suggestions, souvent liées aux problématiques identifiées, mais parfois également formulées spontanément par les pharmaciens, ont offert des pistes concrètes pour perfectionner les règles et optimiser l'algorithme. Ces idées ont témoigné de l'implication des utilisateurs et de leur volonté d'améliorer ces deux outils pour en maximiser l'efficacité et l'adaptabilité, avant une utilisation en routine.

4.4.2.2. Réunion post-étude

Cette réunion a permis d'obtenir des retours qualitatifs riches et une vision consensuelle des pistes d'amélioration, ajoutant une dimension collaborative à l'évaluation de l'algorithme.

Une explication retrouvée à la suite d'échanges sur la discordance entre les différents pharmaciens a mis en lumière que ces derniers n'ont pas tous utilisé l'algorithme de la même manière. Le juge 1 ne l'utilisait pas beaucoup pour décider d'une intervention ou non alors que le juge 2 était plus enclin à le suivre, même si pas toujours d'accord avec celui-ci. Le juge 3 avait une position intermédiaire. Certaines données présentes dans l'algorithme ont été interprétées différemment entre les juges 1 et 2, ceux-ci n'avaient parfois pas réellement saisi ce qu'il leur était demandé de vérifier.

De plus, le juge 1, ayant le plus d'expérience, a été celui qui a le plus utilisé son raisonnement intuitif. Il a donc été pour lui plus difficile de suivre précisément une ligne de conduite. Ceci pourrait expliquer la VPP plus faible de ce pharmacien, ayant plus dérogé aux lignes de conduites de l'algorithme.

La réunion a également permis de prendre connaissance des commentaires laissés par chacun, ce qui a favorisé des discussions enrichissantes sur les problématiques identifiées et les propositions formulées. Ces échanges ont permis de compléter et d'affiner certaines idées. Par exemple, l'idée d'intégrer dans PharmaCheck le rapatriement automatique du calcul de la diurèse selon le volume récolté (en [mL/kg/24h]) a émergé lors de cette réunion. De même, la suggestion de substituer la vancomycine par de la daptomycine a été discutée.

Après discussion, il s'avère que l'algorithme a été appliqué à la lettre par le juge 2 si un suivi quantitatif des urines n'était pas réalisé au contraire du juge 1, qui a jugé la mesure disproportionnée dans de nombreux cas. Une discussion avec les néphrologues devra avoir lieu pour reclarifier la proposition d'effectuer un bilan hydro-urinaire ou une diurèse sur 24h, en pondérant les bénéfices cliniques avec la charge de travail à réaliser par les soignants.

Différentes activités pourraient être proposées pour harmoniser les jugements des trois pharmaciens. Tout d'abord, il faudra simplifier et éclaircir les algorithmes d'intervention pour éviter les ambiguïtés, notamment en définissant clairement les seuils et critères spécifiques. Par exemple, une hésitation entre intervenir ou non dans le cas des patients présentant un antécédent de maladie rénale chronique a fréquemment été observé. De plus, l'IP proposant d'arrêter un AINS était retrouvée à la fois dans la proposition d'intervention 4 et 5, ce qui a apporté de la confusion aux évaluateurs, ne sachant pas comment codifier leur IP. Des exemples concrets pourraient être intégrés aux algorithmes pour aider au raisonnement.

Une formation, par exemple sous forme de simulation de situations pratiques en groupe, pourrait également être envisagée pour comparer les décisions et discuter des divergences, afin de développer une vision partagée. Une étude systématique des divergences pourrait également être envisagée et des points de situations réguliers sur les problématiques de PharmaCheck ou de l'algorithme pourrait être réalisé. Une mise à jour régulière des algorithmes devra également être réalisée pour correspondre à l'évolution des pratiques cliniques.

4.4.3. Algorithme et raisonnement clinique

Une proposition de raisonnement clinique a été développée avec l'utilisation de l'algorithme décisionnel comme support. Les étapes cognitives les plus supportées par l'algorithme étaient les étapes d'identification des premiers indices, les objectifs de la rencontre et la mise en œuvre d'actions ciblées. Ces résultats semblent cohérents avec ce qui avait été retrouvé dans la littérature où les algorithmes décisionnels sont utiles aux étapes analytiques du raisonnement clinique, comme dans la recherche de certaines informations clés. (38) Le modèle intuitif utilisant des scripts cliniques pour renforcer le processus de raisonnement, ceux-ci seraient difficilement implémentables dans un algorithme car appartenant à l'expérience du pharmacien. (29)

L'étape impliquant des stratégies alternatives n'a pas été développée dans cet algorithme dans son ensemble. Bien que des propositions de contacter des spécialistes quand la situation dépasse les compétences pharmaceutiques étaient suggérées pour certaines IP, chaque algorithme devrait intégrer les situations pour lesquelles d'autres spécialistes ou ressources devraient être contactés.

4.4.4. Limitations

La première limitation de cette étude est l'absence d'étude concrète de l'utilisation des algorithmes pour les règles DFEA par manque de reproductibilité technique au moment de l'étude et par manque de temps. L'applicabilité en routine devra également être évaluée pour connaître les défaillances potentielles de cet outil et pouvoir réajuster le cas échéant.

La variabilité des taux d'intervention entre les juges représente une autre limitation importante. Bien que la VPP moyenne soit globalement acceptable, elle masque des disparités importantes selon les juges. Par exemple, certains juges ont systématiquement proposé des interventions plus souvent que d'autres, ce qui pourrait refléter des différences dans l'interprétation de l'algorithme ou des cas cliniques. Cette hétérogénéité met en évidence la nécessité d'une formation plus homogène et d'une harmonisation des pratiques pour réduire ces écarts.

L'échantillon peu important d'alertes et la VPP variable entre les pharmaciens limite la représentativité des données et, par extension, la généralisation de celles-ci à d'autres contextes cliniques ou types d'alertes. En particulier, certaines variations cliniques spécifiques ou des sous-groupes de patients susceptibles de générer des alertes n'ont peut-être pas été suffisamment représentés. Les résultats de cette étude doivent être considérés comme pilotes ou exploratoires, soulignant la nécessité de réaliser une étude future avec un plus grand nombre de cas pour obtenir des conclusions solides et généralisables.

Une autre limite de cette étude vient de l'interprétation des résultats concernant la fiabilité inter-juges. Bien que cette mesure permette d'évaluer la cohérence des décisions entre les différents pharmaciens cliniciens, elle ne constitue pas une preuve directe de la validité des réponses ou des interventions proposées. Ainsi, les juges peuvent ne pas être cohérents entre eux tout en adoptant une approche qui pourrait correspondre tout de même à la pratique clinique. Pour évaluer la validité des réponses, il serait nécessaire d'inclure un expert reconnu dans le domaine comme un néphrologue pédiatre. Il pourrait examiner les réponses proposées

par les pharmaciens cliniciens et déterminer si elles sont appropriées d'un point de vue clinique.

Il faut considérer également la possibilité qu'il existe plusieurs réponses cliniquement acceptables à une même situation. Par exemple, un expert pourrait considérer que plusieurs options, comme les réponses **1** ou **4** dans un cas donné, sont toutes deux valables. Cela souligne que la prise de décision clinique repose souvent sur un raisonnement nuancé et adaptatif, qui ne peut pas toujours être réduit à une réponse unique ou rigide.

Ainsi, une évaluation des cas cliniques ayant rencontré un grand désaccord entre les pharmaciens est encore à effectuer pour détecter les causes des désaccords et stimuler la réflexion de groupe pour faire émerger d'autres solutions qui peuvent encore exister.

Enfin, le design de l'étude – observationnelle – limite grandement l'évaluation de l'impact clinique de l'utilisation réelle sur la prévention des erreurs médicamenteuses. Aucune intervention n'ayant été effectuée, il a été impossible de connaître le taux d'acceptation des IP de la part des médecins. Une telle évaluation serait cruciale pour démontrer leur valeur ajoutée en pratique.

4.5. Conclusion

Onze algorithmes ont pu être développés et validés par des experts pour 12 règles PharmaCheck. L'utilisation des algorithmes DFEA comme aide au raisonnement clinique du pharmacien clinicien est encore à évaluer sur des cas cliniques concrets.

L'analyse de la concordance inter-juges pour les règles NIKITAG a montré un taux de concordance élevé pour plusieurs types d'intervention, avec un degré d'accord inter-juges passable à modéré. Des modifications de l'algorithme, des séances de mise en commun des cas de désaccords et une formation ou marche à suivre plus robuste quant à son utilisation seront mises en place pour améliorer l'outil.

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'évaluation systématique des alertes, basée sur trois indicateurs principaux (faisabilité pratique, validité technique et pertinence clinique), a mis en évidence la nécessité de revoir la majorité des règles. Une attention particulière a été portée à la réduction du volume d'alertes non pertinentes, qui contribue à une surcharge cognitive et à une « fatigue aux alertes ». Par exemple, la révision de la règle DFEA.4 permettra de diminuer de manière significative le nombre total d'alertes tout en améliorant considérablement leur pertinence clinique.

Cependant, certaines alertes, bien que techniquement et cliniquement pertinentes, ont généré un volume trop faible pour permettre une évaluation robuste de leur performance. Ce constat souligne l'importance d'un suivi longitudinal de plus longue durée et d'une analyse à plus large échelle pour valider ces résultats. De plus, la nécessité d'augmenter la spécificité des alertes pour éviter les faux positifs reste une priorité majeure, tout en maintenant une sensibilité suffisante pour détecter les cas très à risque.

Les algorithmes développés dans cette étude ont démontré leur potentiel pour structurer et standardiser le raisonnement clinique des pharmaciens. En particulier, ils ont permis de guider les interventions dans des situations complexes, telles que les risques de néphrotoxicité. En identifiant et en soutenant des étapes spécifiques du processus de raisonnement clinique (par exemple, la collecte des indices et la mise en œuvre d'actions ciblées), ces outils renforcent le rôle du pharmacien dans la gestion des risques médicamenteux.

Toutefois, l'évaluation de la concordance inter-juges a révélé des divergences importantes dans l'utilisation de ces algorithmes. Cette variabilité souligne la nécessité d'harmoniser les pratiques à travers des formations ciblées et d'intégrer des exemples concrets pour réduire les ambiguïtés dans les critères d'intervention. De plus, bien que les algorithmes aient soutenu efficacement certaines étapes analytiques, d'autres dimensions cognitives, comme l'évaluation de scripts cliniques, ne pourront pas être supportées par ceux-ci, montrant leur limite. La mise en commun de cas et la discussion devront être maintenues pour garantir la pertinence des interventions pharmaceutiques.

De nouvelles règles informatiques seront à développer dans le futur. Une évaluation de la priorisation de celles à implémenter sera à effectuer entre les 12 règles non encore implémentées découlant du travail de 2021 et de celles identifiées dans cette étude comme potentiellement pertinentes à mettre en place. L'intégration de nouvelles unités (comme les soins intensifs pédiatriques) et le développement de règles pour des problématiques encore non couvertes, comme les omissions de prescriptions, permettront d'élargir la portée de l'outil PharmaCheck.

Une étude prospective interventionnelle sera cruciale pour mesurer l'impact de ces outils sur la prévention des erreurs médicamenteuses, le taux d'acceptation des interventions par les médecins, et les résultats cliniques des patients.

Une adaptation de l'algorithme NIKITAG devra être effectuée pour refléter la complexité clinique, en reconnaissant que plusieurs réponses peuvent être appropriées selon le contexte. L'organisation de sessions de formation et de simulations pratiques devrait permettre de réduire les divergences entre utilisateurs et d'améliorer l'adhésion aux algorithmes. Ces efforts devraient contribuer à uniformiser les décisions et à maximiser l'efficacité de l'outil.

L'évaluation de l'utilisation d'algorithmes décisionnels par des pharmaciens en formation serait intéressante à mener. En effet, les algorithmes sont surtout utiles lors d'un manque d'expérience, pour aider à guider le raisonnement clinique. Il pourrait également être intéressant de développer d'autres aides au raisonnement, comme l'évaluation de certains cas complexes par des pharmaciens plus expérimentés. La sagesse collective pourrait être utilisée dans ce but et permettrait la prise de décisions efficace en combinant les connaissances et perspectives de différents pharmaciens.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Gérard L. Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux en pédiatrie. [Travail de Master]. Genève : Université de Genève, Faculté des sciences pharmaceutiques ; 2021.
2. Allenet B, Roux-Marson C, Juste M, Honoré S. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2021 ;56:119–123.
3. GSASA. Définition de la pharmacie clinique hospitalière selon la GSASA [Internet]. Activités en pharmacie clinique [cité 11 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.gsasa.ch/deliver.cfm.pdf>
4. Saseen JJ, Ripley TL, Bondi D, Burke JM, Cohen LJ, McBane S, et al. ACCP Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy*. 2017 ;37(5):630-6.
5. Maffre I, Leguelinel-Blache G, Soulairol I. A systematic review of clinical pharmacy services in pediatric inpatients. *Drugs Ther Perspect*. 2021 ;37(8):363-75.
6. Ramadaniati HU, Lee YP, Hughes JD. The difference in pharmacists' interventions across the diverse settings in a children's hospital. *PLoS One*. 2014 ;9(10):e110168.
7. Fernández-Llamazares CM, Pozas M, Feal B, Cabañas MJ, Villaronga M, Hernández -Gago Y, et al. Profile of prescribing errors detected by clinical pharmacists in paediatric hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013 ; 35(4):638-46.
8. Dayre M, Roupert-Serzec J, Moreau C. Cartographclin'ped : quelles activités de pharmacie clinique pédiatrique en France en 2023 ? *Le Pharmacien Clinicien*. 2024 ;59(2):e164-5.
9. Shah D, Manzi S. Pharmacist Outpatient Prescription Review in the Emergency Department: A Pediatric Tertiary Hospital Experience. *Pediatr Emerg Care*. 2018 ;34(7):497-500.
10. Echarri-Martinez L, Fernández-Llamazares C, Manrique-Rodríguez S, Garcia-Lopez I, López-Herce J, Sanjurjo-Saez M. Pharmaceutical care in paediatric intensive care unit: Activities and interdisciplinary learning in a Spanish hospital. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012 ;19:416-22.
11. Kelly J, Bengry T, Romanick M, Jupp J, Dersch-Mills D. Pediatric pharmacists' perspectives on essential skills and activities for community pharmacists caring for pediatric patients: A mixed-methods study. *Can Pharm J (Ott)*. 2020 ;153(5):287-93.
12. 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*. 2020 ;8(1):19
13. GSASA. Fiche d'intervention pharmaceutique [Internet]. Activités en pharmacie clinique [cité 11 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.gsasa.ch/deliver.cfm?f=0CD89DA59212A7CBAEDB92D04852B6BD8E2977A394AE38A8831480B294F796683D8EAA6DA8B9ABF6688ADFBBAB4C9BC3A5FCC1A291BBAF8FADAC6DBFA04A8E967646FD0B938CA8BAA10A97A0A1318F4EFC4DB7BF88AE4A49558F8B92C86D4A8658CF7947430B&type=.pdf>
14. Drovandi A, Robertson K, Tucker M, Robinson N, Perks S, Kairuz T. A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. *Eur J Pediatr*. 2018 ;177(8):1139-48.
15. Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussièrès JF, Brion F, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries. *Int J Clin Pharm*. 2013 ;35(2):251-9.

16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001 ;285(16):2114-20.
17. Alcântara TDS, Carvalho GAC, Sanchez JM, Ramos SF, Cunha LC, Araújo-Neto F de C, et al. Quality indicators of hospitalized children influenced by clinical pharmacist services: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2023 ;19(10):1315-30.
18. 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*. 2020 ; 42(4):979-94.
19. Seah Xfv, Ong YLR, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NWH, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Use of Carbapenems in a Tertiary Women's and Children's Hospital, Singapore. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014 ;34(11):1141-50.
20. Angoulvant F, Rouault A, Prot-Labarthe S, Boizeau P, Skurnik D, Morin L, et al. Randomized Controlled Trial of Parent Therapeutic Education on Antibiotics to Improve Parent Satisfaction and Attitudes in a Pediatric Emergency Department. *PLoS One*. 2013 ; 8(9):e75590.
21. Nendaz M, Charlin B, Leblanc V, Bordage G. Le raisonnement clinique : données issues de la recherche et implications pour l'enseignement. *Pédagogie Médicale*. 2005 ;6(4):235-54.
22. Mertens JF, Koster ES, Deneer VHM, Bouvy ML, van Gelder T. Clinical reasoning by pharmacists: A scoping review. *Curr Pharm Teach Learn*. 2022 ;14(10):1326-36.
23. Bowen JL. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *N Engl J Med*. 2006 ;355(21):2217-25.
24. Thammasitboon S, Cutrer WB. Diagnostic decision-making and strategies to improve diagnosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 ;43(9):232-41.
25. Custers EJFM. Medical education and cognitive continuum theory: an alternative perspective on medical problem solving and clinical reasoning. *Acad Med*. 2013 ;88(8):1074-80.
26. Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad Med*. 2009 ;84(8):1022-8.
27. Audétat MC, Laurin S, Dory V, Charlin B, Nendaz M. Diagnostic et prise en charge des difficultés de raisonnement clinique. Guide AMEE n° 117 (version courte) - Seconde partie : gestion des difficultés et stratégies de remédiation. *Pédagogie Médicale*. 2017 ;18(3):139-49.
28. Pelaccia T, Tardif J, Tribby E, Charlin B. An analysis of clinical reasoning through a recent and comprehensive approach: the dual-process theory. *Med Educ Online*. 2011 ;16.
29. Audetat Voirol MC, Caire Fon N. Les difficultés de raisonnement clinique. In : *Démarche clinique : raisonnement clinique, examen physique, entrevue médicale* [Internet]. Presses Universitaires Laval ; 2017 [cité 13 septembre 2024]. p. 592. Disponible sur : <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:101659>
30. Charlin B, Lubarsky S, Millette B, Crevier F, Audétat MC, Charbonneau A, et al. Clinical reasoning processes: unravelling complexity through graphical representation. *Med Educ*. 2012 ;46(5):454-63.

31. Wright DFB, Anakin MG, Duffull SB. Clinical decision-making: An essential skill for 21st century pharmacy practice. *Res Social Adm Pharm.* 2019 ;15(5):600-6.
32. Croft H, Gilligan C, Rasiah R, Levett-Jones T, Schneider J. Thinking in Pharmacy Practice: A Study of Community Pharmacists' Clinical Reasoning in Medication Supply Using the Think-Aloud Method. *Pharmacy (Basel).* 2017 ;6(1):1.
33. Mertens JF, Koster ES, Deneer VHM, Bouvy ML, van Gelder T. Clinical reasoning by pharmacists: A scoping review. *Curr Pharm Teach Learn.* 2022 ;14(10):1326-36.
34. Mallinder A, Martini N. Exploring community pharmacists' clinical decision-making using think aloud and protocol analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2022 ;18(4):2606-14.
35. Guignard B, Crevier F, Charlin B, Audétat MC. A graphical model to make explicit pharmacist clinical reasoning during medication review. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2024 ; 17:S1551-7411(24)00353-X.
36. Graber ML, Kissam S, Payne VL, Meyer AND, Sorensen A, Lenfestey N, et al. Cognitive interventions to reduce diagnostic error: a narrative review. *BMJ Qual Saf.* 2012 ;21(7):535-57.
37. Thammasitboon S, Cutrer WB. Diagnostic decision-making and strategies to improve diagnosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013 ;43(9):232-41.
38. Martinot A, Dubos F. [Clinical decision making algorithms]. *Arch Pediatr.* 2015 ;22(5 Suppl 1):174-5.
39. Clement-Perrin S. Soigner par algorithmes, entre santé et discipline. *Éthique & Santé.* 2023 ;20(3):180-7.
40. Smith TR. Developmental Surveillance and Screening in the Electronic Health Record. *Pediatr Clin North Am.* 2016 ;63(5):933-43.
41. Wright A, Aaron S, McCoy AB, El-Kareh R, Fort D, Kassakian SZ, et al. Algorithmic Detection of Boolean Logic Errors in Clinical Decision Support Statements. *Appl Clin Inform.* 2021 ;12(1):182-9.
42. Black AD, Car J, Pagliari C, Anandan C, Cresswell K, Bokun T, et al. The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. *PLoS Med.* 2011 ;8(1):e1000387.
43. Skalafouris S. Conception, évaluation et impact d'une aide à la décision informatisée destinée aux pharmaciens cliniciens. [Thèse]. Genève : Université de Genève, Faculté des sciences pharmaceutiques ; 2022.
44. 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.* 2007 ;14(1):29-40.
45. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med.* 2020 ;3:17.
46. Wan PK, Satybaldy A, Huang L, Holtskog H, Nowostawski M. Reducing Alert Fatigue by Sharing Low-Level Alerts With Patients and Enhancing Collaborative Decision Making Using Blockchain Technology: Scoping Review and Proposed Framework (MedAlert). *J Med Internet Res.* 2020 ;22(10):e22013.
47. Carli D, Fahrni G, Bonnabry P, Lovis C. Quality of Decision Support in Computerized Provider Order Entry: Systematic Literature Review. *JMIR Med Inform.* 2018 ;6(1):e3.

48. Scheepers-Hoeks AMJW, Grouls RJE, Neef C, Korsten HHM. Strategy for implementation and first results of advanced clinical decision support in hospital pharmacy practice. *Stud Health Technol Inform.* 2009 ;148:142-8.
49. Sola Bonada N, Álvarez Díaz AM, Codina Jané C. The role of the Pharmacist in the design, development and implementation of Medication Prescription Support Systems. *Farm Hosp.* 2016 ;40(n06):457-76.
50. Cuvelier E, Robert L, Musy E, Rousselière C, Marcilly R, Gautier S, et al. The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *Int J Med Inform.* 2021 ;155:104568.
51. Robert L, Rousselière C, Beuscart JB, Gautier S, Delporte L, Lafci G, et al. [First French-speaking days of users of decision support system in clinical pharmacy: Feedback and perspectives]. *Ann Pharm Fr.* 2023 ;81(6):1018-30.
52. Potier A, Mathias A, Huguet A, Pilven P, Jeanjacquot A, Dufay É. Framework to implement a pharmaceutical decision support system: detecting and solving drug related problems. *Journal de Pharmacie Clinique.* 2023 ;42:133-42.
53. Keenturtle. PharmaClass [Internet]. [Cité 13 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.keenturtle.com/pharmaclass-2/>
54. Quinten. PharmIA [Internet]. [Cité 13 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.pharmia.net/>
55. Vidal. Vidal Sentinel. [Internet]. [Cité 13 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.vidalfrance.com/solutions/vidal-sentinel>
56. Skalafouris C, Reny JL, Stirnemann J, Grosgrurin O, Eggimann F, Grauser D, et al. Development and assessment of PharmaCheck: an electronic screening tool for the prevention of twenty major adverse drug events. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022 ;22(1):146.
57. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008 ;56(1):45-50
58. Potier A, Dufay E, Dony A, Divoux E, Arnoux LA, Boschetti E, et al. Pharmaceutical algorithms set in a real time clinical decision support targeting high-alert medications applied to pharmaceutical analysis. *Int J Med Inform.* 2022 ;160:104708.
59. Luyet, AV. Détection électronique des patients à risque de problèmes médicamenteux (MediScreen) : Impact du screening quotidien et validation de règles pour la préparation de visites interdisciplinaires [Travail de diplôme, FPH hôpital]. Sion : Pharmacie de l'Institut Central des Hôpitaux (ICH) ; 2022.
60. Barbier A, Rousselière C, Robert L, Cousein E, Décaudin B. Élaboration d'un guide méthodologique sur l'implantation d'un système d'aide à la décision pharmaceutique : retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire français. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 2023 ;81(1):163-72.
61. Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar HJ, Teepe-Twiss IM. Evaluation of rule effectiveness and positive predictive value of clinical rules in a Dutch clinical decision support system in daily hospital pharmacy practice. *Artif Intell Med.* 2013 ;59(1):15-21.
62. Strobbe G, Cathelineau F, Feutry F, Marliot G. Implémentation de règles pédiatriques adaptées à la cancérologie dans le système d'aide à la décision médicale PHARMACLASS®. *Le Pharmacien Clinicien.* 2022 ;57(4):e29-30.

63. Drug Interactions - UpToDate [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur : https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
64. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Safety*. 2019 ;42(12):1423.
65. Recommandations de bonnes pratiques. – bonnes pratiques de pharmacie clinique. *Pharm Clin*. 2022 ;57(2):108–24.
66. GSASA. Programme de formation postgrade 2023 [Internet]. Annexe 1 – Objectifs de formation [cité 15 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.gsasa.ch/deliver.cfm?f=0CD89DA59212A7CBAEDB92D04851B4A5832A70B0AA8D23BF805ABFB792F7D04C3B8FBB579BB0B6F37A8BD0B9F07A8585E3AD9FE3A69D8EA39F975BBCE618B9A14C48FF1A9B9BB0ABAE0A97A0A11DDA14AD58BFB08EB95E51598DD387E5541EAB5FD03A52544205ACDCCF85B7A9EC982B4518CF9A0BD3F38F517EBD124B839A55649D088E92D9&type=.pdf>
67. Luber AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother*. 1999 ;43(2):267-71.
68. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med*. 2001 ;111(7):528-34.
69. Mistro S, Maciel I de M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaró R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012 ;54(12):1774-7.)
70. Naeem A, Alwadie AF, Alshehri AM, Alharbi LM, Nawaz MU, AlHadidi RA, et al. The Overriding of Computerized Physician Order Entry (CPOE) Drug Safety Alerts Fired by the Clinical Decision Support (CDS) Tool: Evaluation of Appropriate Responses and Alert Fatigue Solutions. *Cureus*. 2022 ;14(11):e31542
71. Pharmacologie et toxicologie cliniques [Internet]. Outils – Carte Cytochromes (CYP) 2020. [cité 24 novembre 2024]. Disponible sur : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf
72. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La liste des « never events » est actualisée [Internet]. Publié le 05/06/2024 – Mis à jour le 25/10/2024 [cité 24 novembre 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>
73. Barbier A, Robert L, Delannoy-Rousselière C, Odou P, Décaudin B. Règles d'alerte dans un système d'aide à la décision pharmaceutique : réévaluer pour mieux cibler. *Le Pharmacien Clinicien*. 2022 ;57(4):e199.
74. Service de pédiatrie générale. Site intranet [Intranet]. Livre bleu : guidelines internes [cité 12 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.intrahug.ch/groupe/service-de-pediatrie-generale/pages/livre-bleu>
75. IBM Corporation. IBM Micromedex [Internet]. Greenwood Village (CO) : IBM Corporation ; 2024 [cité le 25 novembre 2024]. Disponible sur : <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
76. SwissPedDose Association. SwissPedDose – Base de données nationale de posologie pédiatrique [Internet]. Berne : SwissPedDose Association ; 2024 [cité le 25 novembre 2024]. Disponible sur : <https://db.swisspeddose.ch/fr/>
77. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012 ;22(3):276-82.

78. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 ;33:159–74.
79. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960 ; 20: 37–46.
80. Berthe-Aucejo A, Nguyen NPKK, Angoulvant F, Boulkedid R, Bellettre X, Weil T, et al. Interrater reliability of a tool to assess omission of prescription and inappropriate prescriptions in paediatrics. *Int J Clin Pharm*. 2019 ;41(3):734-40.
81. Satir AN, Pfiffner M, Meier CR, Caduff Good A. Prescribing errors in children: what is the impact of a computerized physician order entry? *Eur J Pediatr*. 2023 ;182(6):2567-75.
82. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990 ; 43: 543–549.
83. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990 ; 43: 551–558.
84. Derksen BM, Bruinsma W, Goslings JC, Schep NWL. The Kappa Paradox Explained. *Journal of Hand Surgery*. 2024 ;49(5):482 5.

7. ANNEXES

Annexe 1 : Modèles de raisonnement clinique du pharmacien.....	p. 64
Annexe 2 : Règles implémentées dans PharmaCheck et éléments déclencheurs (triggers)	p. 67
Annexe 3 : Résultats détaillés du nombre d’alertes déclenchées durant les 12 semaines d’étude.....	p. 69
Annexe 4 : Molécules retrouvées dans les alertes sorties (règles DFEA et NIKITAG).....	p. 76
Annexe 5 : Analyse qualitative des alertes déclenchées sur 12 semaines.....	p. 78
Annexe 6 : Règles révisées et optimisées et leurs triggers.....	p. 80
Annexe 7 : Type et détail d’interventions proposées selon la règle.....	p. 83
Annexe 8 : Algorithmes décisionnels PharmaCheck (document complet).....	p. 84
Annexe 9 : Algorithmes décisionnels PharmaCheck (document de travail).....	p. 139
Annexe 10 : Evaluation de l’accord inter-juges pour les alertes NIKITAG.....	p. 179
Annexe 11 : Compte rendu de réunion : Restitution post-étude NIKITAG.....	p. 185
Annexe 12 : Exemple de l’utilisation de l’algorithme NIKITAG avec un cas clinique.....	p. 191

Annexe 1 – Modèles de raisonnement clinique du pharmacien

Tableau 1 : Modèle de raisonnement selon Croft et al. (2017) (32)

Process	Description	Example of Pharmacists' Thinking
1. Consider prescription in context	Review legal and therapeutic aspects of prescribed medicine order Describe patient and context	<i>I can see that an adult female patient is collecting a prescription for a penicillin antibiotic and insulin. I'm just checking the script to see if it is legal and valid—if it's in date and the medication order is signed by the prescriber.</i>
	Gather medication history from patient	<i>Do you have any allergies, particularly to penicillin?</i>
2. Retrieving information	Review dispensing history, laboratory/diagnostic information	<i>"I would establish if these are new medicines for this patient or if they have changed by looking up their dispensing history." "I am asking about BSL levels to ascertain the level of diabetes control and look at medication administration in the context of overall disease management."</i>
	Recall information from past/previous experience	<i>"I have seen diabetic patients with infections have fluctuating and higher than usual blood glucose levels."</i>
	Investigate new information e.g., directed searching in drug information databases	<i>I am just going to check the therapeutic guidelines to see if this is the right duration of antibiotic treatment for a diabetic leg ulcer.</i>
3. Processing information	Recognise the difference between normal and abnormal by comparing information	<i>What I'm looking for is if there is anything unusual or different about this prescription that stands out compared to what I am used to seeing.</i>
	Distinguish between information which is relevant from irrelevant;	<i>The antibiotic prescribed is penicillin, so I need to be looking for allergies but Matilda has no history of penicillin allergy. For this script we don't need be concerned about her morphine allergy.</i>
	Relate information to identify patterns of information	<i>I see that oral hypoglycaemic agents have not achieved optimal [diabetes] control and lifestyle interventions have not helped BSL levels and now there are some complications of high blood sugar starting to appear, including leg ulcer. So Matilda's diabetes control is deteriorating.</i>
	Match similar information and/or: identifying a mismatch between two pieces of information	<i>Matilda has been using the Byetta and that requires injections, so this information tells me how acceptable administering a new drug [insulin] in the same form would be. So that immediately makes me pull up as to why a doctor would be prescribing an antifungal for an ulcer. I can't think of any kind of therapeutic reason why that would be the case so that would require further investigation.</i>
	Prioritise information by ranking its importance	<i>Matilda has a number of chronic health conditions, so it is about prioritising what information you are able to give her in the short time you have available.</i>
	4. Identifying medication-related issues	Synthesise information to formulate immediate issues that need to be addressed
Secondary issues that need to be addressed		<i>I can see the patient is complacent about their lifestyle aspects of diabetes management.</i>
5. Collaborative planning	Elicit ideas and opinions	<i>Tell me how you feel about starting insulin and going home tonight to administer for the first time.</i>
	Anticipate what to expect	<i>The antibiotic is broad spectrum and may cause diarrhoea or thrush. I could recommend a probiotic to minimise the chance of this occurring and am asking how Matilda would feel about this, because it will be an extra expense and extra medication to take.</i>

Process	Description	Example of Pharmacists' Thinking
6. Decision making	Verify correct information	<i>I look at the drug information on the script and check that against the dispensed item. I am checking the name of the medication [amoxicillin + clavulanic acid] and its strength [875/125] against both the label on the product and the box itself. Then the directions [1 tablet every 12 h]. Then I check the quantity [10] so this is all correct.</i>
	Justify thoughts and actions	<i>Insulin and metformin is an acceptable combination for Type 2 diabetes and the prescription is entirely legitimate.</i>
	Select appropriate interventions to optimise patient outcomes	<i>I recommend Matilda go back to her GP and the GP will measure the outcomes of the new medications. A diabetes educator can assist with overall disease state management. She could also come back to the pharmacy, to get her blood glucose measured, have a HMR or diabetes MedsCheck, have their BP monitored.</i>
7. Reflection	Contemplate what was done well and what could have been done differently	<i>I should have asked more about their reflux—it could have been related to diabetic gastroparesis. I would not usually have this long to spend with a patient in the pharmacy.</i>

Figure 1 : Modèle général du raisonnement en pharmacie selon Wright et al. (2019) (31)



Figure 2 : Modèle de prise de décision clinique en pharmacie dans une pratique collaborative selon Wright et al. (2019) (31)

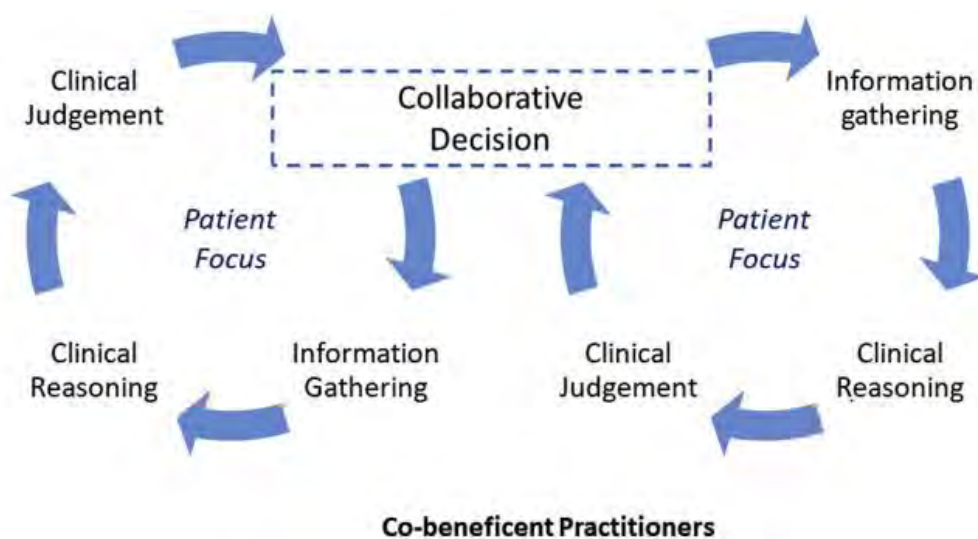
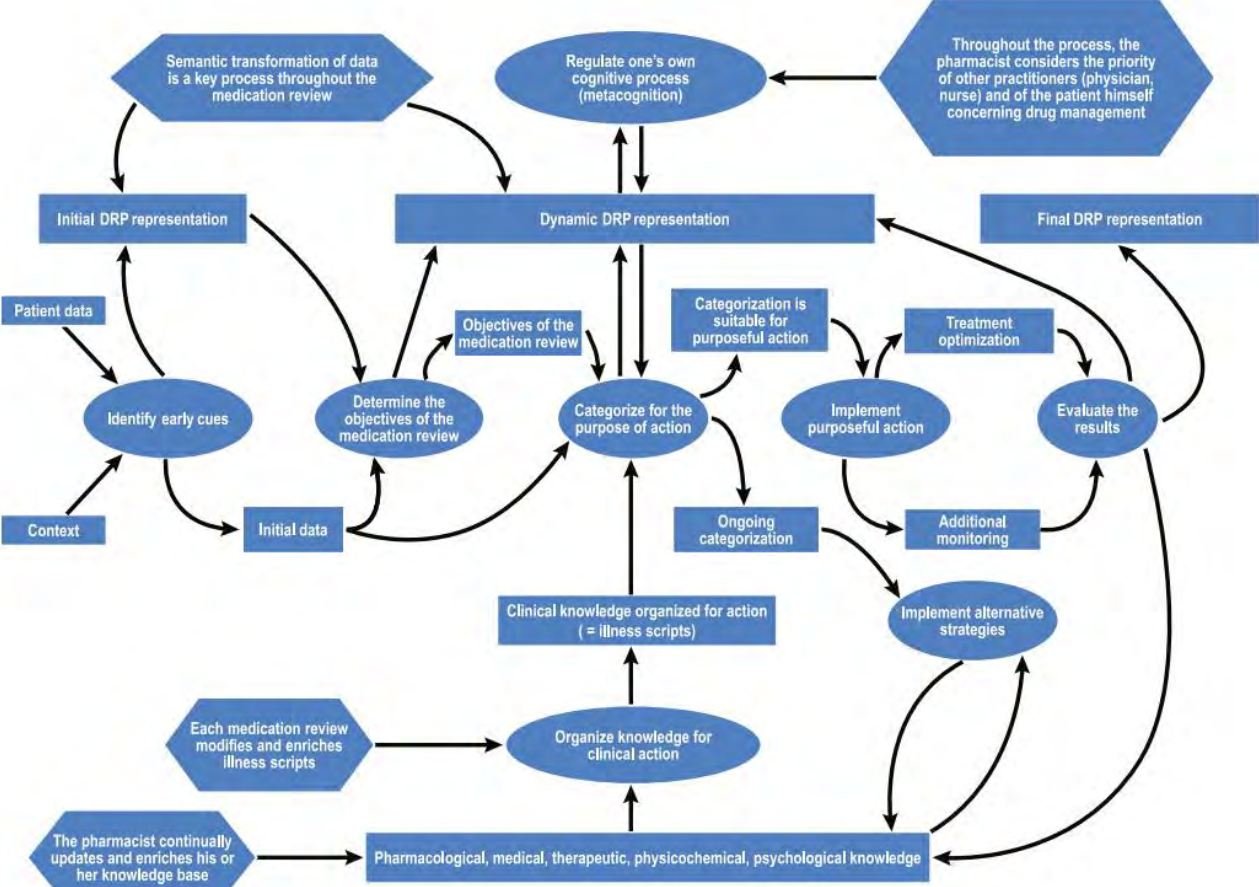


Figure 3 : Représentation graphique du modèle de raisonnement clinique du pharmacien lors de la revue des traitements médicamenteux selon Guignard et al. (2024) (35)



*DRP : drug-related problem

Annexe 2 – Règles implémentées dans PharmaCheck et éléments déclencheurs (triggers)

Tableau 1 : Eléments déclencheurs des règles DFEA

Règles	Eléments déclencheurs
Toutes les alertes	<ul style="list-style-type: none"> • Patients ≤ 20 ans • Patient avec séjour en cours aux HUG • Prescription active (y compris les réserves)
DFEA.1 K+ injectable et hyperkaliémie	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription de potassium injectable • Valeur de laboratoire : kaliémie > 5.4 mmol/L
DFEA.2 Potassium IV > concentration maximale	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription de potassium IV : KCl flex intermittent ; Kaliumphosphat ; KCl concentré 7.5% ; KCl concentré 7.5% pédiatrique ; KCl concentré en PSE 7.5% • Concentrations recherchées : Potassium intermittent (Kaliumphosphat ou KCl (intermittent)) ≥ 0.04mmol/mL ; Potassium continu (mode continu) > 1mmol/mL ; Potassium continu (mode intermittent) ≥ 0.04mmol/mL
DFEA.3 Traitement hypoglycémiant et hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription d'un médicament ou du terme suivant : glinid, sulin, chlorpropamide, tolbutamide, glibornuride, tolazamide, carbutamide, glipizide, gliquidone, gliclazide, metahexamide, glisoxepide, glimepiride, acetohexamide • Valeur de laboratoire : glycémie < 4 mmol/L
DFEA.4 Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription d'un substrat du CYP3A4 avec un inducteur ou un inhibiteur (selon carte des CYP HUG *)
DFEA.5 Fréquence du méthotrexate > 1x/semaine	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription de méthotrexate associée aux codes ATC suivants : L01BA01 ou L04AX03 • Prescription entre 2 actes < 7 jours
DFEA.6 Aminoside et TDM hors seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription active contenant un des termes suivants : gentamic, tobramici ou amika • Valeur de laboratoire : > 1mg/L pour la gentamicine ; > 1 mg/L pour la tobramycine ; > 5 mg/L pour l'amikacine
DFEA.7 HBPM et insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription avec les termes suivants : "nadropa", "fondaparinux", "noxaparin" ou "dalt ?parin" • Valeurs de créatinine : le ratio entre la créatinine actuelle et la créatinine minimale ≥ 1,50 ou la différence entre la créatinine actuelle et la créatinine minimale ≥ 26 µmol/L
DFEA.8 HBPM/HNF et thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription avec le terme suivant : "parine", "fondaparinux", "noxaparin" ou "dalt ?parin" • Valeur de laboratoire : taux de plaquettes ≤ 50 G/L
DFEA.9 Vancomycine et insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription avec le terme « vanco » en cours • Débit de filtration glomérulaire (DFG) : <ul style="list-style-type: none"> - Si 20 < DFG < 50 mL/min et que la fréquence de prescription est < 2x/jour - Si DFG ≤ 20 mL/min et que la fréquence de prescription est < 1x/jour
DFEA.10 Double AINS	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription d'au moins deux médicaments avec un des termes suivants : "ac.?tylsali" ; "c.?l.?coxib" ; "ibuprof.?n" ; "indom.?tacine" ; "k.?torolac" ; "diclof.?nac" ; "m.?tamizol" ; "m.?f.?namique" ; "m.?salazine" ; "sulfasalazine"

Tableau 2 : Eléments déclencheurs des règles NIKITAG

Règles	Eléments déclencheurs
Toutes les alertes	<ul style="list-style-type: none"> • Patient avec un séjour en cours aux HUG • Prescription active hors médicaments en réserve • Présence dans une des unités de soins du DFEA pédiatriques, hors soins intensifs et néonatalogie
NIKITAG.1 Nombre médicament néphrotoxique > 2	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de > 2 médicaments néphrotoxiques PO ou IV (selon carte de poche NIKITAG **)
NIKITAG.2 Médicament néphrotoxique > 3 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription d'au moins un médicament néphrotoxique (MN) IV \geq 3 jours (selon carte de poche NIKITAG **), soit : <ul style="list-style-type: none"> - Durée de prescription d'un MN en cours \geq 3j <i>et/ou</i> - Durée de prescription cumulée (MN en cours + MN terminé dans les 72h) \geq 3j <i>et/ou</i> - MN en cours avec historique de multiples MNs (MN en cours + >1 MNs terminés dans les 7 jours)

* Carte de poche des Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (PgP). Pharmacologie et toxicologie cliniques. 2020. Disponible sur : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf

** Carte de poche NIKITAG prévention de la néphrotoxicité en pédiatrie. Pharmacie des HUG. 2024. Disponible sur : https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/nikitag_carte_poche

Annexe 3 – Résultats détaillés du nombre d’alertes déclenchées durant les 12 semaines d’étude

Tableau 1 : Alertes journalières déclenchées « DFEA »

Date	Nombre d’alertes	Nombre patients	DFEA.1	DFEA.2	DFEA.3	DFEA.4	DFEA.5	DFEA.6	DFEA.7	DFEA.8	DFEA.9	DFEA.10
			K+ & hyperK	K+ IV > conc. Max	Hypo-glycémie	IAM (CYP3A4)	MTX fq < 1x/7j	Aminoside et TDM	HBPM et IR	HBPM / HNF et Tpénie	Vanco & IR	Double AINS
02.03.2024	5	149				5						
03.03.2024	5	143				5						
04.03.2024	5	182				5						
05.03.2024	5	170				5						
06.03.2024	8	187				7				1		
07.03.2024	6	203				6						
08.03.2024	7	204				5			1			1
09.03.2024	10	167				7			1	1		1
10.03.2024	8	166				7						1
11.03.2024	8	185				6				1		1
12.03.2024	7	182				6				1		
13.03.2024	5	192				4				1		
14.03.2024	9	192				5				2		2
15.03.2024	7	189				5						2
16.03.2024	10	159				5			2	1		2
17.03.2024	13	165			1	8			1	1		2
18.03.2024	10	193				7				1		2
19.03.2024	12	191				10				1		1
20.03.2024	12	196				9			1	1		1
21.03.2024	14	202				7			1	1		5
22.03.2024	13	199				9				2		2
23.03.2024	8	174				6				1		1
24.03.2024	8	166				6				1		1

25.03.2024	8	204			6			1		1
26.03.2024	13	194			7			1	1	4
27.03.2024	11	198			8			1		2
28.03.2024	9	189			7					2
29.03.2024	8	188			7					1
30.03.2024	9	174			7					2
31.03.2024	8	159			7					1
01.04.2024	8	148			6					2
02.04.2024	6	168			5					1
03.04.2024	10	177		1	6*					3*
04.04.2024	8	175			7					1
05.04.2024	6	163			5	1				
06.04.2024	6	142			5	1				
07.04.2024	6	152			5	1				
08.04.2024	6	176			5	1				
09.04.2024	7	176			5	1				1
10.04.2024	10	177			7	1				2
11.04.2024	7	161			5					2
12.04.2024	6	181			4					2
13.04.2024	6	143			4					2
14.04.2024	6	143			4					2
15.04.2024	10	168			6			1		3
16.04.2024	9	166			5			1		3
17.04.2024	10	172			5			2		3
18.04.2024	13	185			7			2		4
19.04.2024	7	186			6			1		
20.04.2024	8	152			6			1		1
21.04.2024	7	153			5			1		1
22.04.2024	10	187		1	6*			1*		2*

23.04.2024	10	176			5		1	1			3
24.04.2024	8	181			5			1			2
25.04.2024	8	173			5				1		2
26.04.2024	8	181			6			1			1
27.04.2024	8	160			6			2			
28.04.2024	6	167			5			1			
29.04.2024	5	180			5						
30.04.2024	3	173			3						
01.05.2024	3	156			3						
02.05.2024	7	188			6						1
03.05.2024	7	165			6						1
04.05.2024	7	160			6						1
05.05.2024	7	156			6						1
06.05.2024	7	182			6						1
07.05.2024	11	179			9	1					1
08.05.2024	6	185		1*	5*						
09.05.2024	7	173			7						
10.05.2024	8	186			7						1
11.05.2024	6	189			5						1
12.05.2024	6	170			5						1
13.05.2024	7	177			5					1	1
14.05.2024	8	175			6					1	1
15.05.2024	10	176			8					1	1
16.05.2024	5	201			3					1	1
17.05.2024	5	197			3						2
18.05.2024	5	172			3					1	1
19.05.2024	5	160			3					1	1
20.05.2024	4	161			2					1	1
21.05.2024	8	192	1		4					1	2

22.05.2024	7	177				4			1		1	1
23.05.2024	3	191				3						
24.05.2024	5	180				3						2
Total	643	14'752	1	3*	1	471*	7	1	26*	20	9	104*

K+ : potassium ; IV : intra-veineux ; Conc. : concentration ; MTX : méthotrexate ; TDM : suivi thérapeutique des médicaments ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; IR : insuffisance rénale ; HNF : héparine non fractionnée ; Tpnéie : thrombopénie

NB : Aux dates surlignées en jaune, les alertes ayant un (*) n'ont pas pu être analysées dû à une perte des données

Tableau 2 : Alertes journalières déclenchées « NIKITAG »

Date	Nombre d'alertes	NIKITAG.1	NIKITAG.2
		Nb (Nb MN > 2)	Nb (MN > 3J)
02.03.2024	6	5	1
03.03.2024	4	3	1
04.03.2024	4	3	1
05.03.2024	5	3	2
06.03.2024	4	3	1
07.03.2024	4	3	1
08.03.2024	5	4	1
09.03.2024	5	4	1
10.03.2024	4	3	1
11.03.2024	4	3	1
12.03.2024	3	3	
13.03.2024	3	3	
14.03.2024	7	6	1
15.03.2024	7	4	3
16.03.2024	5	4	1

17.03.2024	9	6	3
18.03.2024	7	4	3
19.03.2024	8	6	2
20.03.2024	5	4	1
21.03.2024	10	8	2
22.03.2024	9	8	1
23.03.2024	11	9	2
24.03.2024	10	8	2
25.03.2024	8	6	2
26.03.2024	10	8	2
27.03.2024	8	7	1
28.03.2024	8	7	1
29.03.2024	8	6	2
30.03.2024	8	6	2
31.03.2024	8	6	2
01.04.2024	7	5	2
02.04.2024	6	4	2
03.04.2024	4	2	2
04.04.2024	4	3	1
05.04.2024	4	3	1
06.04.2024	4	3	1
07.04.2024	4	3	1
08.04.2024	8	4	4
09.04.2024	8	5	3
10.04.2024	7	5	2
11.04.2024	6	5	1
12.04.2024	7	5	2
13.04.2024	5	4	1
14.04.2024	6	5	1

15.04.2024	8	7	1
16.04.2024	10	7	3
17.04.2024	12	8	3
18.04.2024	12	9	3
19.04.2024	13	9	4
20.04.2024	9	6	3
21.04.2024	10	6	4
22.04.2024	14	10	4
23.04.2024	16	12	4
24.04.2024	10	9	1
25.04.2024	11	9	2
26.04.2024	10	8	2
27.04.2024	9	8	1
28.04.2024	8	7	1
29.04.2024	8	7	1
30.04.2024	4	3	1
01.05.2024	4	3	1
02.05.2024	4	3	1
03.05.2024	5	4	1
04.05.2024	5	4	1
05.05.2024	5	4	1
06.05.2024	6	4	2
07.05.2024	8	6	2
08.05.2024	8	6	2
09.05.2024	6	5	1
10.05.2024	7	5	2
11.05.2024	6	4	2
12.05.2024	6	3	3
13.05.2024	8	3	5

14.05.2024	7	4	3
15.05.2024	7	4	3
16.05.2024	2	2	
17.05.2024	5	5	
18.05.2024	5	4	1
19.05.2024	8	5	3
20.05.2024	8	5	3
21.05.2024	4	4	
22.05.2024	5	5	
23.05.2024	2	2	
24.05.2024	4	3	1
Total	575	431	144

*MN : médicaments néphrotoxiques

Annexe 4 – Molécules retrouvées dans les alertes sorties (règles DFEA et NIKITAG)

DFEA. 4

Les 5 molécules substrats les plus présentes parmi les alertes enclenchées étaient : ondansétron (n=555); nifédipine (n=432); amlodipine (n=295); tramadol (n=200); méthylprednisolone (n=91).

Les 5 molécules inhibitrices/inductrices les plus présentes étaient : ciclosporine (n=819); posaconazole (n=327); fluconazole (n=283); métamizole (n=179); dexaméthasone (n=140).

Tableau 1 : Dix interactions les plus fréquemment rencontrées (règle DFEA.4)

Molécules interagissant	Nombre d'alertes (%)	Niveau de risque
ondansétron – ciclosporine	248 (13.4)	Aucun
nifédipine – ciclosporine	241 (13.0)	C
amlodipine – ciclosporine	161 (8.7)	C
ondansétron – posaconazole	98 (5.2)	Aucun
tramadol – ciclosporine	84 (4.5)	Aucun
ondansétron – fluconazole	83 (4.5)	C
nifédipine – posaconazole	83 (4.5)	D
nifédipine – fluconazole	82 (4.4)	C
amlodipine – posaconazole	75 (4.0)	C
métamizole – lansoprazole	64 (3.5)	Aucun
Nb total pour les 10 interactions médicamenteuses :	1'219 (65.7)	-
Nb total d'interactions médicamenteuses :	1'855 (100)	-

Nb : nombre

DFEA.10

Tableau 2 : Nombre de combinaisons d'AINS retrouvées

Combinaisons d'AINS	Nombre d'alertes (%)
acide acétylsalicylique + ibuprofène	22 (22.2)
lysine acétylsalicylate + ibuprofène	18 (18.2)
kétorolac + ibuprofène	27 (27.3)
acide méfénamique + ibuprofène	6 (6.1)
diclofénac + lysine acétylsalicylate	3 (3.0)
diclofénac + célécoxib	5 (5.1)
ibuprofène + ibuprofène	1 (1.0)

Combinaisons d'AINS	Nombre d'alertes (%)
ibuprofène + diclofénac	5 (5.1)
ibuprofène + métamizole	4 (4.0)
kétorolac + acide acétylsalicylique	1 (1.0)
acide méfénamique + ibuprofène + lysine acétylsalicylate	2 (2.0)
kétorolac + ibuprofène + métamizole	4 (4.0)
ibuprofène + ibuprofène + diclofénac	1 (1.0)
Somme	99 (100%)

NIKITAG.1

Tableau 3 : Type de médicaments néphrotoxiques

Médicaments	Nombre total (% des alertes)
ciclosporine	272 (63.1)
valaciclovir	146 (33.9)
aciclovir	104 (24.1)
autres (n=12) *	83 (19.3)
pipéracilline + tazobactam	80 (18.6)
énalapril	73 (16.9)
ibuprofène	58 (13.5)
tacrolimus	57 (13.2)
lysine acétylsalicylate	54 (12.5)
amphotéricine B liposomale	53 (12.3)
valganciclovir	32 (7.4)
vancomycine	27 (6.3)
acide acétylsalicylique	22 (5.1)
Somme des médicaments	1061 (100)
Total des alertes	431

*Autres : daptomycine, kétorolac, ganciclovir, losartan, gentamicine, évérolimus, sirolimus, captopril, amikacine, topiramate, diclofénac, méthotrexate

NIKITAG.2

Tableau 8 : Types de médicaments néphrotoxiques IV

Type de médicament néphrotoxique IV	Nombre d'alertes (%)
amphotéricine B liposomale	49 (34.0)
vancomycine	39 (27.1)
aciclovir	28 (19.4)
gentamicine	12 (8.3)
tobramycine	11 (7.6)
ganciclovir	4 (2.8)
amikacine	1 (0.7)
Somme	144 (100)

Annexe 5 – Analyse qualitative des alertes déclenchées sur 12 semaines

Tableau : Analyse qualitative des alertes déclenchées selon les indicateurs

Règles	Faisabilité pratique	Validité technique	Pertinence clinique	Commentaires
DFEA.1 : K+ injectable et hyperkaliémie	- Moyenne/jour : 0.01 - Durée : ND - Temps d'analyse : ND	- FP : 1 (100%) : alerte et trigger paramétré discordants - Autre erreur technique : non	- VPP : 0% - Trigger : à modifier (recommandations HUG > 5.5 mmol/L)	Peu d'alertes ; 100% de FP car mauvais <i>trigger</i> paramétré ; valeur du <i>trigger</i> à changer A optimiser
DFEA.2 : K+ IV > concentration maximale	- Moyenne/jour : 0.04 - Durée : ND - Temps d'analyse : ND	- FP: 0 (0%) - Autre erreur technique : oui, erreur technique les 3 jours où l'alerte s'est produite avec perte de donnée (récupération manuelle)	- VPP : 50% - Trigger : ok selon les experts et recommandations de la pharmacie des HUG	Peu d'alertes ; pas de FP mais erreur technique importante à corriger ; VPP excellente et <i>trigger</i> ok A optimiser
DFEA.3 : Traitement hypoglycémiant et hypoglycémie	- Moyenne/jour : 0.01 - Durée : ND - Temps d'analyse : ND	- FP: 1 (100%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 0% - Trigger : ok selon les experts et recommandations de la pharmacie des HUG	Peu d'alertes ; 100% de FP due à une erreur technique ; pas de VPP mais <i>trigger</i> ok A optimiser
DFEA.4 : Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort	- Moyenne/jour : 5.6 - Durée moyenne : 6.8 jours - Temps d'analyse : 1 ^{ère} alerte env. 5 min, puis env. 2 min	- FP: 11% - Autre erreur technique : oui, absence de la ciclosporine comme substrat dans certaines alertes	- VPP : 5% - Trigger : à modifier, nombre élevé d'alertes non pertinentes	Nombre d'alertes important, persistant dans le temps ; 11% de FP et erreur technique sur un médicament ; VPP d'intervention faible et <i>trigger</i> à modifier car trop d'alertes non pertinentes A repenser
DFEA.5 : Fréquence du méthotrexate < 1x/semaine	- Moyenne/jour : 0.08 - Durée : ND - Temps d'analyse : ND	- FP: 0 (0%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 0% - Trigger : ok, never event	Peu d'alertes ; pas de FP ; pas de VPP d'intervention et <i>trigger</i> ok Optimisée
DFEA.6 : Aminoside et TDM hors seuil	- Moyenne/jour : 0.01 - Durée : ND - Temps d'analyse : ND	- FP: 1 (100%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 0% - Trigger : ok selon les recommandations actuelles	Peu d'alertes ; 100% de FP car mauvais taux rapatrié ; pas de VPP mais <i>trigger</i> ok A optimiser

Règles	Faisabilité pratique	Validité technique	Pertinence clinique	Commentaires
DFEA.7 : HBPM et insuffisance rénale	- Moyenne/jour : 0.3 - Durée moyenne: 2.3 jours - Temps d'analyse : env. 9 min pour la 1ère alerte	- FP: 0 (0%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 67% - Trigger : à modifier, avec une valeur de GFR de 30 mL/min	Peu d'alertes mais temps d'analyse de la 1ère alerte important ; pas de FP ; VPP excellente mais <i>trigger</i> à modifier. A optimiser
DFEA.8 : HBPM 7 HNF et thrombopénie	- Moyenne/jour : 0.2 - Durée moyenne : 3.3 jours - Temps d'analyse : 1ère alerte env. 10 min, puis env. 2 min	- FP: 0 (0%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 25% - Trigger : ok selon les experts et la littérature	Peu d'alertes mais temps d'analyse de la 1ère alerte important ; pas de FP ; VPP satisfaisante et <i>trigger</i> ok. A optimiser
DFEA.9 : Vancomycine et insuffisance rénale	- Moyenne/jour : 0.1 - Durée moyenne: 4.5 jours - Temps d'analyse : ND	- FP: 9 (100%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 50 % - Trigger : ok	Peu d'alertes; 100% de FP car valeurs implémentées incorrectes ; VPP très bonne et <i>trigger</i> ok (à modifier car la mauvaise valeur avait été implémentée). A optimiser
DFEA.10 : Double AINS	- Moyenne/jour : 1.2 - Durée moyenne : 2.0 jours - Temps d'analyse : 1ère alerte env. 6 min, puis env. 2 min	- FP: 2 (4%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 22% - Trigger : à modifier selon avis d'expert	Peu d'alertes et temps d'analyse supportable ; 4% de FP (acceptable) et pas d'autre erreur technique ; VPP satisfaisante et <i>trigger</i> à modifier A optimiser
NIKITAG.1 : Médicament néphrotoxique ≥ 2	- Moyenne/jour : 5.1 - Durée moyenne: 6.1 jours - Temps d'analyse : 1ère alerte env. 8 min, puis env. 3 min	- FP: 1 (2%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 27% - Trigger : à modifier, revoir néphrotoxicité de certains MN	Nombre d'alertes important, persistant dans le temps et durée d'analyse moyenne ; Peu de FP (2%) ; VPP satisfaisante et <i>trigger</i> à revoir. A optimiser
NIKITAG.2 : Médicament néphrotoxique IV ≥ 3 jours	- Moyenne/jour : 1.7 - Durée moyenne: 4.6 jours - Temps d'analyse : 1ère alerte env. 10 min, puis env. 1 min	- FP: 1 (4%) - Autre erreur technique : non	- VPP : 30% - Trigger : à modifier, revoir néphrotoxicité de certains MN	Nombre d'alertes ok chaque jour et temps d'analyse de la 1ère alerte important ; Peu de FP (4%) ; VPP satisfaisant et <i>trigger</i> à modifier A optimiser

ND : Non déterminé ; MN : Médicament néphrotoxique ; FP : Faux positif ; VPP : valeur prédictive positive d'intervention

Annexe 6 – Règles révisées et optimisées et leurs *triggers*

Tableau : Modification des éléments déclencheurs des règles DFEA et NIKITAG

Règles	Actions entreprises	Nouveaux triggers
Toutes les alertes	<ul style="list-style-type: none"> Enlever le filtre des patients selon l'âge (< 20 ans) Rajouter les unités pédiatriques pour les règles DFEA 	<ul style="list-style-type: none"> Patient avec séjour en cours aux HUG Prescription active (y compris les réserves) Présence dans une des unités de soins du DFEA pédiatriques (ajouter des unités de la MEA), hors soins intensifs et néonatalogie
DFEA.1 K+ injectable et hyperkaliémie	<ul style="list-style-type: none"> Investigation dans le code de pourquoi le trigger ne s'enclenche pas à la bonne valeur paramétrée Modification du <i>trigger</i> : > 5.5 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription de potassium injectable Valeur de laboratoire : kaliémie > 5.5 mmol/L
DFEA.2 Potassium IV > concentration maximale	<ul style="list-style-type: none"> Révision du code pour trouver la source de l'erreur 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription de potassium IV suivante : KCl flex intermittent ; Kaliumphosphat ; KCl concentré 7.5% ; KCl concentré 7.5% pédiatrique ; KCl concentré en PSE 7.5% Concentrations recherchées : Potassium intermittent (Kaliumphosphat ou KCl (intermittent)) ≥ 0.04 mmol/mL ; Potassium continu (mode continu) > 1 mmol/mL ; Potassium continu (mode intermittent) ≥ 0.04 mmol/mL
DFEA.3 Traitement hypoglycémiant et hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none"> Révision du code pour trouver la source de l'erreur 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription d'un médicament / terme suivant : glinid, sulin, chlorpropamide, tolbutamide, glibornuride, tolazamide, carbutamide, glipizide, gliquidone, gliclazide, metahexamide, glisoxepide, glimepiride, acetohehexamide Valeur de laboratoire : glycémie < 4 mmol/L
DFEA.4 Substrat du CYP3A4 et inhibiteur/inducteur fort	<ul style="list-style-type: none"> Discussion avec l'expert en pharmacologie clinique pour modifier l'alerte avec ce qui est le plus pertinent cliniquement Mise en place de la nouvelle alerte 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription d'un immunosuppresseur substrat du 3A4 : ciclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus Prescription d'un antifongique azolé ou macrolide : posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine et clarithromycine
DFEA.5 Fréquence du méthotrexate > 1x/semaine	<ul style="list-style-type: none"> NA 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription de méthotrexate associé aux codes ATC suivants : L01BA01 ou L04AX03 Prescription entre 2 actes doit être < 7 jours (plus fréquent)
DFEA.6 Aminoside et TDM hors seuil	<ul style="list-style-type: none"> Investigation dans le code si possibilité de différencier les taux pics des taux résiduels dans les valeurs de laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription active contenant le terme suivant : gentamic, tobramyci ou amika Valeur de laboratoire : > 1mg/L pour la gentamicine ; > 1 mg/L pour la tobramycine ; > 5 mg/L pour l'amikacine

	<ul style="list-style-type: none"> Faire attention dans l'élaboration de l'algorithme de minimiser au maximum la recherche d'informations chronophage Modification du libellé de la tobramycine 	
DFEA.7 HBPM et insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Modification du trigger de l'alerte à 30 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription avec les termes suivants : "nadropa", "fondaparinux", "noxaparin" ou "dalt ?parin" Valeur du GFR calculé selon Schwartz (*) : < 30 mL/min
DFEA.8 HBPM/HNF et thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> Elaboration d'un algorithme facilitant la réflexion 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription avec les termes suivants : "parine", "fondaparinux", "noxaparin" ou "dalt ?parin" Valeur de laboratoire : taux de plaquettes ≤ 50 G/L
DFEA.9 Vancomycine et insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Modification selon les recommandations HUG 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription avec le terme « vanco » en cours Débit de filtration glomérulaire (DFG) : <ul style="list-style-type: none"> Si 30 mL/min ≤ DFG ≤ 50 mL/min et que la fréquence de prescription est < 2x/jour Si DFG < 30 mL/min et que la fréquence de prescription est < 1x/jour
DFEA.10 Double AINS	<ul style="list-style-type: none"> Elimination de deux molécules du <i>trigger</i> : méسالazine et sulfasalazine Modification de la règle pour que les AINS prescrits en réserve ne fassent plus partie du <i>trigger</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription d'au moins deux des médicaments avec les termes suivants : "ac.?tylsali" ; "c.?l.?coxib" ; "ibuprof.?n" ; "indom.?tacine" ; "k.?torolac" ; "diclof.?nac" ; "m.?tamizol" ; "m.?f.?namique"
NIKITAG.1 Nombre médicament néphrotoxique > 2	<ul style="list-style-type: none"> Mettre en place un algorithme optimisée et intuitif pour limiter le temps d'analyse Demande d'avis à la pharmacologie clinique sur la néphrotoxicité de la piperacilline / tazobactam 	<ul style="list-style-type: none"> Présence de > 2 médicaments néphrotoxiques PO ou IV (**)
NIKITAG.2 Médicament néphrotoxique > 3 jours	<ul style="list-style-type: none"> Mettre en place un algorithme optimisée et intuitif pour limiter le temps d'analyse Demande d'avis à la pharmacologie clinique sur la néphrotoxicité de la piperacilline / tazobactam 	<ul style="list-style-type: none"> Prescription d'au moins un médicament néphrotoxique IV ≥ 3 jours (**), soit : <ul style="list-style-type: none"> Durée de prescription d'un MN en cours ≥ 3j <i>et/ou</i> Durée de prescription cumulée (MN en cours + MN terminé dans les 72h) ≥ 3j <i>et/ou</i> MN en cours avec historique de multiples MNs (MN en cours + >1 MNs terminés dans les 7 jours)

* $GFR (mL/min/1.73m^2) = \frac{36.5 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/L})}$

** Carte de poche NIKITAG prévention de la néphrotoxicité en pédiatrie. Pharmacie des HUG.
2024. Disponible sur :
https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/nikitag_carte_poche

Extraction des données patients

Des améliorations concernant les extractions des données patients par l'outil PharmaCheck ont été identifiées. L'ajout de l'information du poids et de la taille du patient sera mis en place pour une meilleure analyse du cas du patient à risque. Pour l'alerte DFEA.9, il manque la donnée du taux de vancomycine. Une des propositions serait donc de faire rapatrier les trois derniers taux de vancomycine pour directement savoir si l'administration de l'antibiotique est adaptée.

Annexe 7 – Type et détail d'interventions proposées selon la règle

DFEA.2 : 1 intervention

- **Optimisation des modalités d'administration** : Proposer d'appeler pour modifier la concentration du PSE à 80 mmol/L maximum

DFEA.4 : 3 interventions

- **Suivi thérapeutique** : Proposer de suivre de manière rapprochées les taux de ciclosporine/tacrolimus en présence de posaconazole
- **Substitution/échange** : Proposer de changer d'antifongique azolé pour une molécule moins inhibitrice ou un autre antifongique (p. ex. caspofungine)

DFEA.7 : 6 interventions

- **Adaptation posologique** : Modification de la posologie de l'énoxaparine (sur- ou sous-dosée selon les cas décrits)
- **Suivi thérapeutique** : Proposer de faire un dosage d'anti-Xa car celui-ci n'a pas été réalisé après la 2^{ème} dose

DFEA.8 : 1 intervention

- **Suivi thérapeutique** : Thrombopénie assez importante. Probablement non liée à l'héparine. En revanche, taux d'anti-Xa non contrôlé, à faire.

DFEA.9 : 1 intervention

- **Suivi thérapeutique** : Péjoration de la fonction rénale. Taux de vancomycine faite trop tôt (3h avant le délai attendu), proposer de refaire un taux au résiduel.

DFEA.10 : 11 interventions

- **Adaptation posologique** : Proposer de décaler la prise de l'Aspirine à dose anti-agrégante de 2 heures avec l'ibuprofène
- **Arrêt d'un traitement** : Proposer d'arrêter un des deux AINS

NIKITAG.1 : 18 interventions

- **Suivi thérapeutique** : Clinique → proposer de suivre la fonction rénale du patient (diurèse et/ou créatinine sanguine). Médicamenteux → suivre les taux des médicaments néphrotoxiques comme la ciclosporine ou la vancomycine.
- **Arrêt d'un traitement** : Arrêter un AINS au vu de l'absence de douleurs.
- **Substitution/échange** : Changer pour un antibiotique moins néphrotoxique (passer de la vancomycine à la teicoplanine)

NIKITAG.2 : 7 interventions

- **Suivi thérapeutique** : Clinique → proposer de suivre la fonction rénale du patient (diurèse et/ou créatinine sanguine).
- **Optimisation des modalités d'administrations** : Proposer de repasser l'aciclovir IV à la forme PO
- **Substitution/échange** : Changer pour un antibiotique moins néphrotoxique (passer de la vancomycine à la teicoplanine)

Figure : Types d'interventions proposées durant la phase rétrospective axant servi de base de travail pour l'élaboration des algorithmes

Algorithmes décisionnels PharmaCheck pédiatrie

Version finale

Règle DFEA.1 : Potassium injectable & hyperkaliémie

Règle DFEA.2 : Potassium IV > concentration max

Règle DFEA.3 : Hypoglycémie & médicament hypoglycémiant

Règle DFEA.4 : Immunosuppresseur et inducteur/inhibiteur du CYP3A4

Règle DFEA.5 : MTX et fréquence < 1x/semaine

Règle DFEA.6 : Aminosides & TDM supra-thérapeutique

Règle DFEA.7 : HBPM & IR

Règle DFEA.8 : HBPM/HNF et thrombopénie

Règle DFEA.9 : Vancomycine & IR

Règle DFEA.10 : Prescription simultanée de ≥ 2 AINS

Règle NIKITAG.1 : Prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO

Règle NIKITAG.2 : Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours

Informations générales

Au total, dix règles DFEA et deux règles NIKITAG sont implémentées actuellement dans PharmaCheck

Les paramètres généraux permettant le déclenchement des alertes DFEA sont :

- Patient avec un âge égal ou inférieur à 20 ans ;
- Patient avec un séjour hospitalier en cours aux HUG ;
- Patient avec une prescription médicamenteuse active (les réserves font également s'enclencher ces alertes).

Les paramètres généraux permettant le déclenchement des alertes NIKITAG sont :

- Patient hospitalisé dans une unité pédiatrique ;
- Patient avec un séjour hospitalier en cours aux HUG ;
- Patient avec une prescription médicamenteuse active (les réserves ne font pas s'enclencher ces alertes).

Pour toutes les alertes, les patients des soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie sont pour le moment exclus.

DFEA.1 : Potassium injectable & hyperkaliémie

✚ SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription de potassium injectable en présence d'une kaliémie supérieure à 5.4 mmol/L, alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription de potassium injectable (KCl, KPhos)
 - Valeur de laboratoire avec une kaliémie > 5.4 mmol/L

✚ RISQUES

- Arythmies
- Arrêts cardiocirculatoires

✚ A SAVOIR

Définitions de l'hyperkaliémie

Enfant : K ⁺ > 5.5 mmol/L	Hyperkaliémie légère : 5.5 – 6 mmol/L
Nouveau-né : > 6 mmol/L	Hyperkaliémie modérée : 6 – 7 mmol/L
Prématuré : > 6.5 mmol/L	Hyperkaliémie sévère : > 7 mmol/L

Les troubles du rythme dépendent de la rapidité d'augmentation de la kaliémie.

Les principaux traitements possibles :

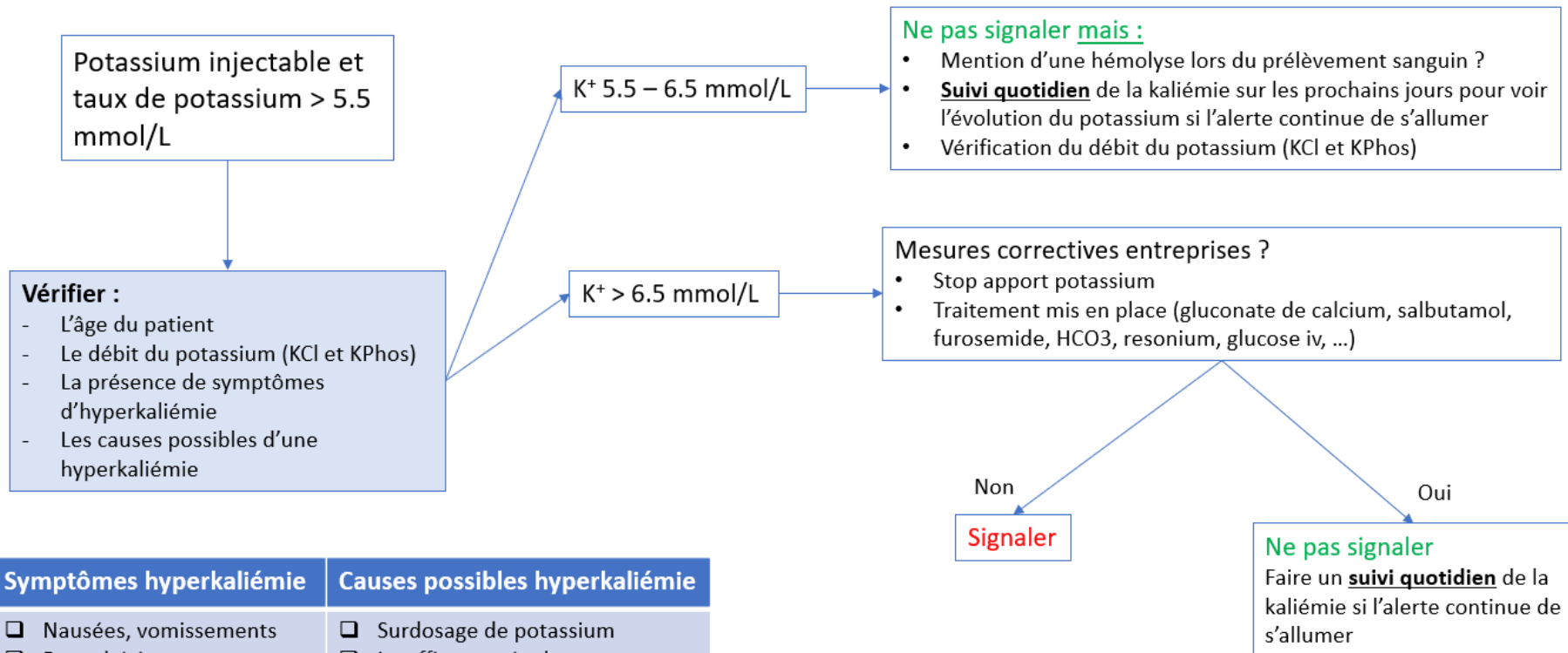
- Stabiliser le myocarde : gluconate de calcium
- Corriger l'acidose : bicarbonate de sodium
- Augmenter le shift de potassium intracellulaire : 1) salbutamol, 2) insuline/glucose
- Élimination de l'excès de potassium : furosémide, résonium, dialyse

✚ DOCUMENTATION

Document interne DFEA sur l'hyperkaliémie (Livre bleu). Disponible sur : [Hyperkaliémie2024](#)

Bernardor Julie. (2022). Hyperkaliémie de l'enfant. Pas à pas en pédiatrie. Disponible sur : [PAPhyperkaliémie](#)

Document interne USI/Néonatal sur l'administration de potassium (Wiki). Disponible sur : [PotassiumProtocole2024](#)



Symptômes hyperkaliémie	Causes possibles hyperkaliémie
<input type="checkbox"/> Nausées, vomissements	<input type="checkbox"/> Surdosage de potassium
<input type="checkbox"/> Paresthésies	<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale
<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire	<input type="checkbox"/> Insuffisance surrénalienne
<input type="checkbox"/> Paralysie	<input type="checkbox"/> Hypoaldostéronisme
<input type="checkbox"/> Troubles du rythme, arrêt cardiaque	<input type="checkbox"/> Rhabdomyolyse
	<input type="checkbox"/> Lyse tumorale
	<input type="checkbox"/> Poly-transfusion
	<input type="checkbox"/> Acidose

DFEA.2 : Perfusion de potassium IV > concentration maximale

SITUATION A RISQUE DETECTEE

A) **Règle** : S'il y a une prescription de potassium intraveineux et une concentration maximale > 40 mmol/L (par VPP) ou > 80 mmol/L (VVC), alors une alerte se déclenche (Contexte : pédiatrie à l'étage).

B) **Éléments déclencheurs** :

- Prescription de potassium IV suivante : KCl flex intermittent ; Kaliumphosphat ; KCl concentré 7.5% ; KCl concentré 7.5% pédiatrique ; KCl concentré en PSE 7.5%
- Concentrations recherchées : Potassium intermittent (Kaliumphosphat ou KCl (intermittent)) ≥ 0.04 mmol/mL ; Potassium continu (mode continu) > 1mmol/mL ; Potassium continu (mode intermittent) ≥ 0.04 mmol/mL

RISQUES

- Arythmies
- Extravasations (phlébogène)

A SAVOIR

Unités de soins

- Perfusion IV avec une concentration maximale par VVP de 40 mmol/L et par VVC de 80 mmol/L
- Débit maximal
 - KCl : 0.5 mmol/kg/h (max. 10 mmol/h)
 - Si le débit est > 0.5 mmol/kg/h, un monitoring cardiaque est recommandé
 - KPO4 : 0.05 mmol/kg/h pendant 6h

USI-Néonats :

- Perfusion IV continue par PSE sous monitoring cardiaque
- Concentration maximale par VVP de 80 mmol/L (= 0.08 mmol/mL)
- Concentration usuelle par VVC de 500 mmol/L (= 0.5 mmol/mL)
- Débit maximal
 - KCl : 1 mmol/kg/h (max. 40 mmol/h)
 - KPO4 : 0.2 mmol/kg/h (max. 7.5 mmol/h, max 70 mmol/jour)
- Grands patients aux USI : PSE avec une concentration maximale de 1 mmol/mL (idem SIA)

Osmolarité :

- 1 mmol/mL = 1'000 mmol/L : 2'000 mOsm/L
- 0.5 mmol/mL = 500 mmol/L : 1'000 mOsm/L

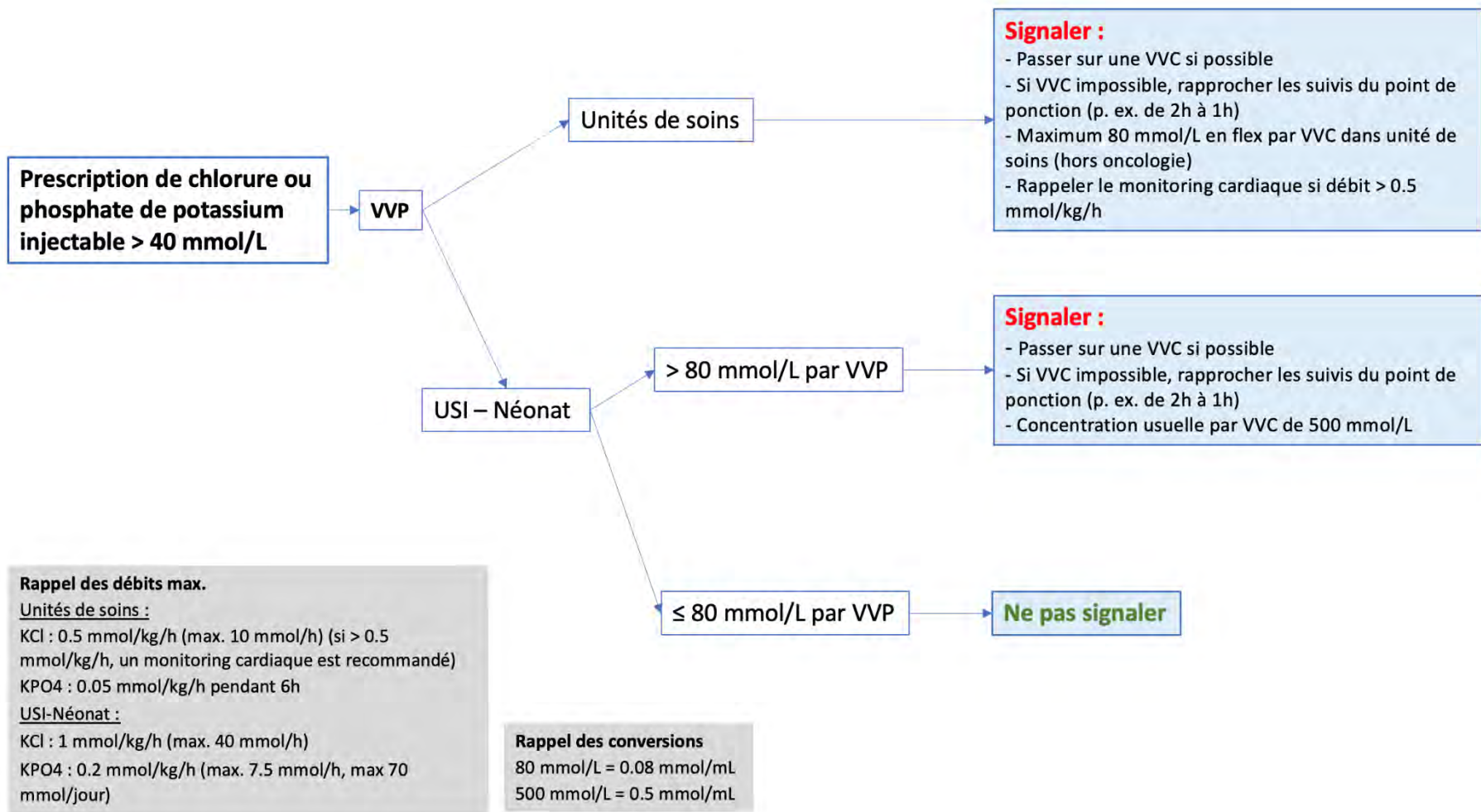
DOCUMENTATION

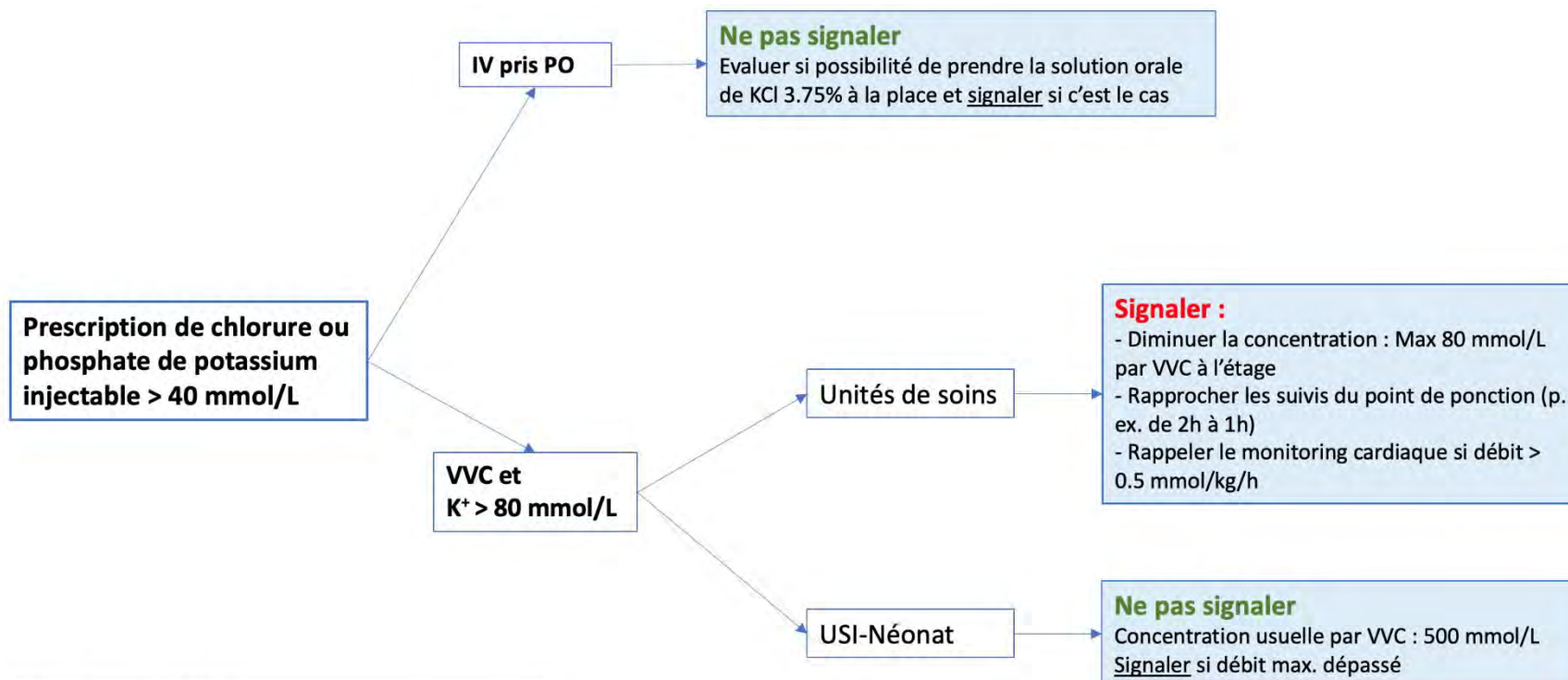
Document interne à la Pharmacie des HUG : Guide des médicaments injectables pédiatriques.
Disponible sur : [MédicInjectablePed](#)

Document interne à la Pharmacie des HUG : Document potassium adulte. Disponible sur :
[DocPotassium](#)

Document interne à la Pharmacie des HUG : Document VVC/VVP. Disponible sur : [VVCouVVP](#)

Document interne USI/Néonatal sur l'administration de potassium (Wiki). Disponible sur : [PotassiumProtocole2024](#)





Rappel des débits max.
Unités de soins :
 KCl : 0.5 mmol/kg/h (max. 10 mmol/h) (si > 0.5 mmol/kg/h, un monitoring cardiaque est recommandé)
 KPO4 : 0.05 mmol/kg/h pendant 6h
USI-Néonate :
 KCl : 1 mmol/kg/h (max. 40 mmol/h)
 KPO4 : 0.2 mmol/kg/h (max. 7.5 mmol/h, max 70 mmol/jour)

Rappel des conversions
 80 mmol/L = 0.08 mmol/mL
 500 mmol/L = 0.5 mmol/mL

DFEA.3 : Hypoglycémie & médicament hypoglycémiant

SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription d'un antidiabétique oral ou d'une insuline (SC ou IV) et une glycémie inférieure à 4 mmol/L, alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription d'un médicament / terme suivant : « glinid », « sulin », chlorpropamide, tolbutamide, glibornuride, tolazamide, carbutamide, glipizide, gliquidone, gliclazide, metahexamide, glisoxepide, glimepiride, acetohexamide
 - Valeur de laboratoire : glycémie < 4 mmol/L

RISQUES

- Chutes
- Convulsions
- Coma

A SAVOIR

Manifestations cliniques :

- Symptômes d'origine adrénérurgique : anxiété, hypersudation, tachycardie, pâleur, tremblement, faim, nausée
- Symptômes liés à la neuro-glycopenie : céphalées, troubles du comportement, vertiges, altération de l'état de conscience (coma, convulsions)

Principaux traitements :

- Glucides per os : 15g de glucides = 4 morceaux de sucres = 150mL de jus de fruits
- Glucose 10% iv (bolus) à 5 mL/kg, puis perfusion de glucose entre 5% et 12% selon besoins
- Glucagon SC (principalement hors hospitalier) : 0.5 mg si < 25 kg et 1 mg si > 25 kg
- Glucagon intranasal (principalement hors hospitalier) : Baqsimi 3mg dès 4 ans

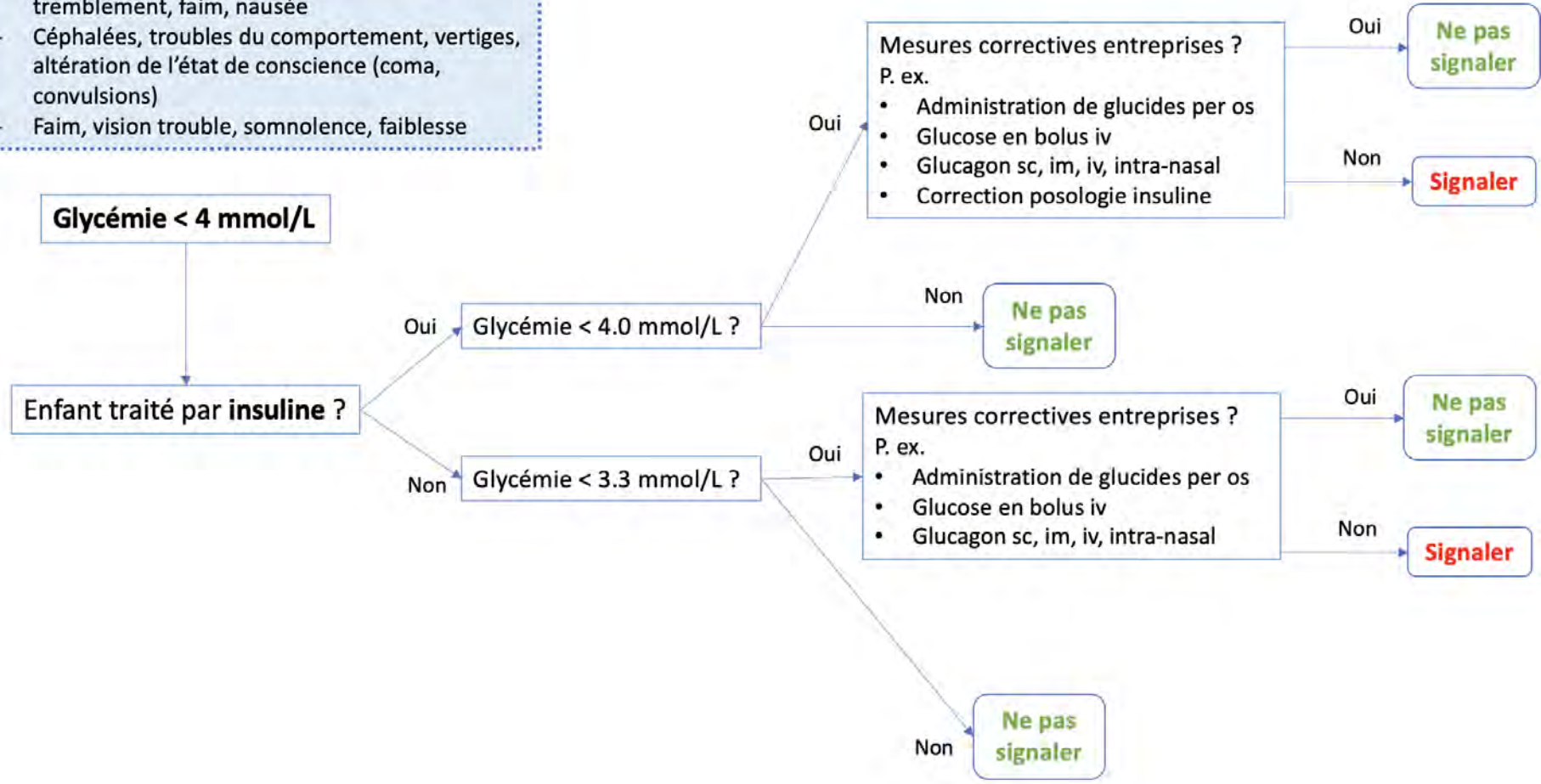
DOCUMENTATION

Document interne DFEA sur l'hypoglycémie chez l'enfant diabétique traité par insuline. (Livre bleu) : [HypoglycémieEnfantDiabétique](#)

Document interne DFEA sur l'hypoglycémie chez l'enfant. (Livre bleu) : [HypoglycémieEnfant](#)

Signes d'une hypoglycémie :

- Anxiété, hypersudation, tachycardie, pâleur, tremblement, faim, nausée
- Céphalées, troubles du comportement, vertiges, altération de l'état de conscience (coma, convulsions)
- Faim, vision trouble, somnolence, faiblesse



DFEA.4 : Immunosuppresseur substrat du CYP3A4 et antibiotique macrolide et/ou antifongique azolé inhibiteur du CYP3A4

SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription d'un immunosuppresseur substrat du CYP3A4 et un antibiotique macrolide ou un antifongique azolé inhibiteur du CYP3A4, alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription d'un substrat du CYP3A4 : ciclosporine, tacrolimus, éverolimus, sirolimus
 - Prescription d'un inhibiteur du 3A4 : clarithromycine, érythromycine, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole

RISQUES

- Surdosage de l'immunosuppresseur
- Néphrotoxicité
- Neurotoxicité

A SAVOIR

Principales autres interactions possibles à connaître

Inhibiteurs → Augmentation du taux des immunosuppresseurs : p. ex. ritonavir, grapefruit

Inducteurs → Diminution du taux des immunosuppresseurs : p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis, phénobarbital

Effets des interactions médicamenteuses concernant les cytochromes

L'impact de l'inhibition dépend de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale, de la présence ou non de métabolites actifs et de la concentration de l'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Pour les traitements inducteurs, le retour à la normale se fait > 2 semaines après la disparition de l'inducteur dans le sang.

TDM : délai de prélèvement

Médicaments	Délai d'équilibration	Délai de prélèvement
Ciclosporine	2 – 3 jours (à posologie constante)	Avant dose suivante (minimum 8 h post-dose) Cas particulier : + pic à 2 h post-dose
Tacrolimus	2 – 3 jours (à posologie constante)	Avant dose suivante (minimum 8 h post-dose)
Sirolimus	5 – 7 jours (à posologie constante)	
Everolimus	4 – 5 jours (à posologie constante)	

 DOCUMENTATION

Livre bleu. Document interne HUG. Transplantation rénale pédiatrique : protocole pré, intra et post opératoire (2017). Disponible sur : [TransplantationRénale](#)

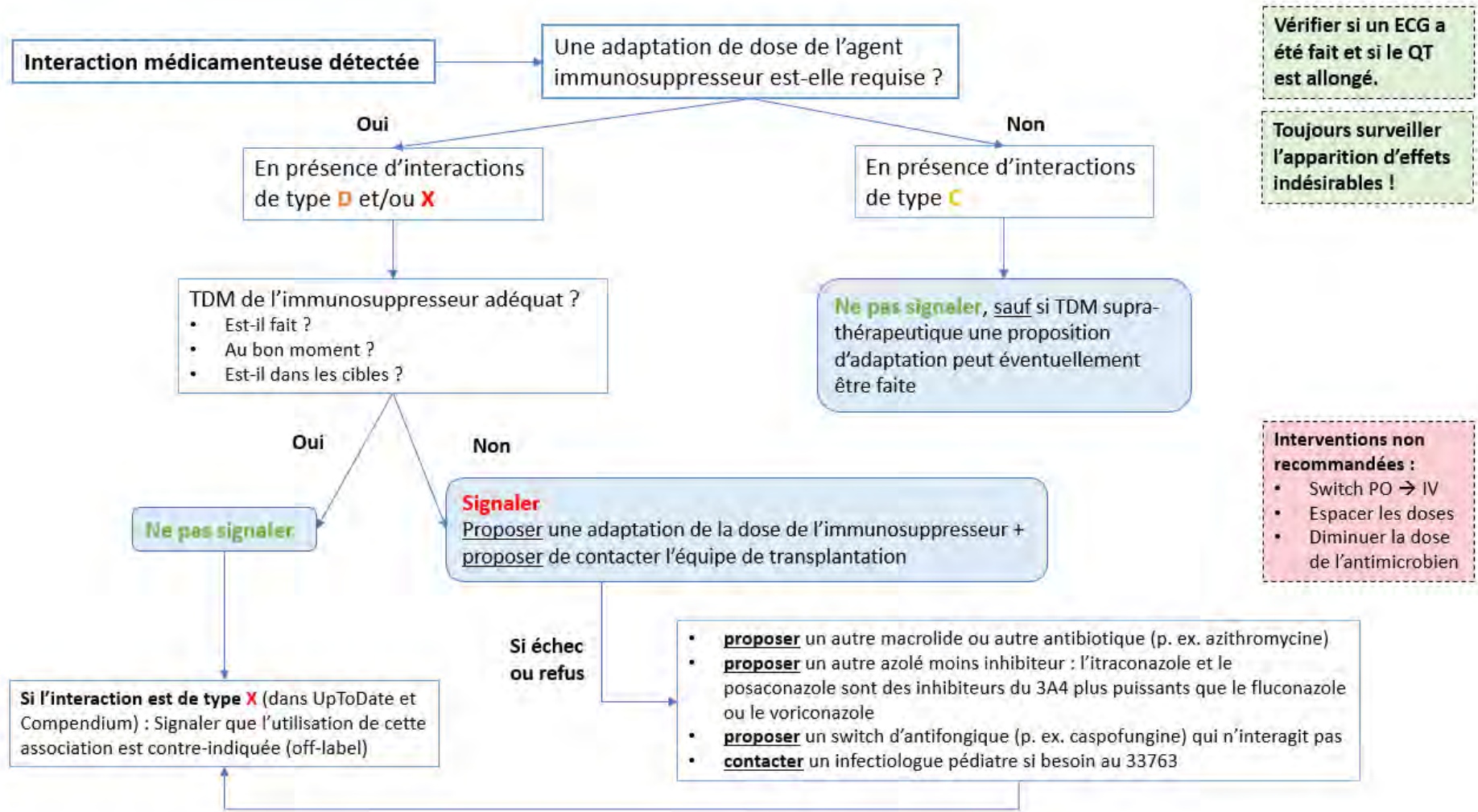
Lexicomp. UpToDate. Disponible sur : [UpToDate](#)

Pharmacologie des HUG. Carte des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). 2020. Disponible sur : [CytochromesHUG](#)

TDM : le Suivi thérapeutique des médicaments. CHUV. 2013. Disponible sur : [CHUVsuiviTDM](#)

Lempers VJ, Martial LC, Schreuder MF, Blijlevens NM, Burger DM, Aarnoutse RE, Brüggemann RJ. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Oct;24:38-44.

Spinner JA, Denfield SW. Immunosuppressant Drugs and Their Effects on Children Undergoing Solid Organ Transplant. *Pediatr Rev.* 2022 Feb 1;43(2):71-86.



Profil de risque des interactions selon Lexicomp (UpToDate)

	Ciclosporine (ex. Sandimmun)	Tacrolimus (ex. Prograf)	Sirolimus (ex. Rapamune)	Everolimus (ex. Certican)
Clarithromycine (ex. Klacid)	D	D	D	X
Erythromycine (ex. Erythrocline)	C	C	D	D
Fluconazole (ex. Diflucan)	C	D	D	C
Itraconazole (ex. Sporanox)	D	D	D	X
Posaconazole (ex. Noxafil)	D	D	X	X
Voriconazole (ex. Vfend)	D	D	X	D

Taux post-transplantation rénale :

Taux résiduel de **ciclosporine**

- Mois 0 – 3 : 250 – 350 mcg/L
- Mois 3 – 6 : 200 – 250 mcg/L
- Mois 6 – 12 : 150 – 200 mcg/L
- Mois 12 – 24 : 120 – 150 mcg/L
- Mois 24 : 100 mcg/L

Taux résiduel de **tacrolimus**

- Mois 0 – 1 : 8 – 12 ng/mL
- Mois 3 – 5 : 8 – 10 ng/mL
- Mois 6 – 11 : 6 – 8 ng/mL
- Mois 12 – 24 : 5 – 6 ng/mL
- > Mois 24 : 4-6 ng/mL

Taux post-transplantation hépatique :

Taux résiduel de **tacrolimus**

- 1^{er} mois post-transplantation : 10 – 15 ng/mL
- 2 – 6 mois post-transplantation : 7 – 10 ng/mL
- > 6 mois post-transplantation : 4 – 6 ng/mL

Taux en prévention GvH :

Taux résiduel de **ciclosporine**

- 100 – 150 mcg/L pour les leucémies
- 150 – 200 mcg/L pour les pathologies non malignes

X	Avoid Combination Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.
D	Consider Therapy Modification Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents.
C	Monitor Therapy Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.

Attention également au **risque de QT long**, notamment si présence de :

- Tacrolimus
- Clarithromycine
- Erythromycine
- Posaconazole
- Voriconazole



Spectre d'activité des antifongiques selon le type de champignon

	Polyènes		Antifongiques azolés					Echino-candines	Pyrimidines
	AMB	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	SFC		
<i>C. albicans</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. glabrata</i>	3	2	2	2	2	2	3	3	
<i>C. parapsilosis</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. krusei</i>	3	1	2	2	2	2	3	1	
<i>C. tropicalis</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. guilliermondii</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. lusitanae</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. rugosa</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. inconspicua</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	
<i>C. norvegensis</i>	3	1	2	2	2	2	3	3	
<i>C. auris</i>	3	1	2	2	2	2	3	3	
<i>Cryptococcus spp.</i>	3	3	3	3	3	3	1	3	

	Polyènes		Antifongiques azolés					Echino-candines	Pyrimidines
	AMB	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	SFC		
<i>A. fumigatus</i>	3	1	3	3	3	3	3	1	
<i>A. flavus</i>	3	1	3	3	3	3	3	1	
<i>A. niger</i>	3	1	3	3	3	3	3	1	
<i>A. terreus</i>	3	1	3	3	3	3	3	1	
Mucorales	3	1	2	1	2	2	1	1	
<i>Fusarium</i>	2	1	2	2	2	2	1	1	
<i>L. prolificans</i>	3	1	3	3	3	3	1	1	
<i>S. aplosporum</i>	2	3	2	3	3	3	3	1	
<i>P. boydii</i>	3	1	2	3	2	2	1	1	

M. Cornet. Les infections fongiques de l'immunodéprimé : Candidose, aspergillose, cryptococcose et pneumocystose. Stratégies thérapeutiques des infections fongiques invasives. CHU de Grenoble. Présentation lors du CAS de pharmacie clinique – pharmacothérapie en 2023.

DFEA.5 : Méthotrexate et fréquence < 1x/semaine



✚ SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription de méthotrexate avec une fréquence inférieure à 1x/semaine (donc prescription plus fréquente), alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription de méthotrexate associé aux codes ATC suivants : L01BA01 ou L04AX03
 - Prescription entre 2 ordres médicaux doit être < 7 jours

✚ RISQUES

- Septicémie / choc septique
- Insuffisance rénale
- Aplasie médullaire

✚ A SAVOIR

Symptômes d'un surdosage :

- Ecchymoses ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles, réactions hématologiques telles que leucopénie, thrombocytopénie, anémie et pancytopenie
- Des décès par surdosage ont été rapportés : ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

Traitements en cas de surdosage :

- La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible du folinate de calcium (et non d'acide folique). La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.
- Un surdosage important nécessite une hyperhydratation alcaline afin de limiter sa précipitation et/ou celle de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. L'hémodialyse à haut débit et l'hémo-perfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

Indications du méthotrexate hors oncologie :

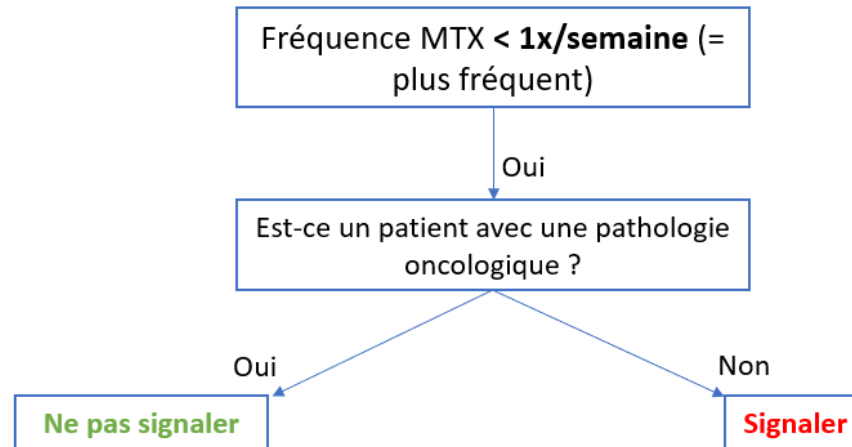
- Dermatologie (p. ex. psoriasis, dermatite atopique)
- Rhumatologie (p. ex. arthrite juvénile idiopathique)
- Gastro-entérologie (p. ex. maladie de Crohn)

✚ DOCUMENTATION

Document d'information pour les établissements de santé. ANSM. Méthotrexate : modalité de prise en charge. Disponible sur : [Methotrexate2016](#)

UpToDate. Methotrexate : Pediatric drug information. Disponible sur : [UpToDateMethotrexate](#)

Swissmedicinfo. Monographie du méthotrexate. Disponible sur : [SwissmedicInfo](#)



Toujours rechercher :

- Facteurs de risque de toxicité : hautes doses, insuffisance rénale, interactions
- Type de pathologie (onco, rhumato, etc.)
- Type de prescription (PO, SC, IV)

Si un autre problème apparaît et est considéré comme pertinent (p. ex. interaction médicamenteuse, IRA), possible **d'avertir le médecin en charge.**

Indications non-oncologiques de méthotrexate :
(non exhaustif)

- Dermatite atopique
- Sclérodermie
- Psoriasis
- Dermatomyosite
- Arthrite juvénile idiopathique
- Maladie de Crohn

DFEA.6 : Aminosides & TDM supra-thérapeutique

SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription d'un aminoside et un taux résiduel de celui-ci supra-thérapeutique, alors l'alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription active de gentamicine, tobramycine ou amikacine
 - Valeur de laboratoire : > 1mg/L pour la gentamicine ; > 1 mg/L pour la tobramycine ; > 5 mg/L pour l'amikacine

RISQUES

- Néphrotoxicité
- Ototoxicité

A SAVOIR

TDM : recommandations HUG (gentamicine et amikacine)

- Mesurer le taux résiduel (Cmin) **avant la 3ème dose** si le traitement est poursuivi pendant > 48 heures.
- Si durée du traitement > 5 jours (ODD ou MDD) : contrôler Cmin et fonction rénale **au min 1x/semaine** (2x/sem si facteurs de risques : âge < 2 ans, atteinte rénale ou péjoration fonction rénale (GFR < 90 mL/min/1.73 m²), obésité, déshydratation, troubles électrolytiques, présence de traitements diurétiques, néphro- et /ou ototoxiques, doses élevées).
- La mesure du taux pic (Cmax) ne doit pas être contrôlée en routine. Exception : administration selon un schéma MDD (1x/sem), présence d'un troisième secteur, non réponse au traitement. Moment du dosage du taux pic : après la 3ème dose, 30 minutes après la fin de la perfusion.

Taux cibles pour les aminosides :

	Gentamicine	Amikacine	Tobramycine
ODD (1x/j)			
Taux résiduel	≤ 1 mg/L	< 5 mg/L	< 1 mg/L
MDD (> 1x/j)			
Taux résiduel	≤ 2 mg/L	< 7.5 mg/l	< 2 mg/L
Taux pic	5 – 10 mg/L	20 – 30 mg/L	5 – 12 mg/L

DOCUMENTATION

2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (25th Edition). 2019. John D. Nelson, MD Edited by John S. Bradley, MD; Elizabeth D. Barnett, MD; Joseph B. Cantey, MD. American Academy of Pediatrics.

Pharmacie des HUG. Document Administration et TDM de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG. Disponible sur : [DocumentTDM](#)

Pharmacie des HUG. Carte de poche TDM enfant. Disponible sur : [CarteTDMenfant](#)

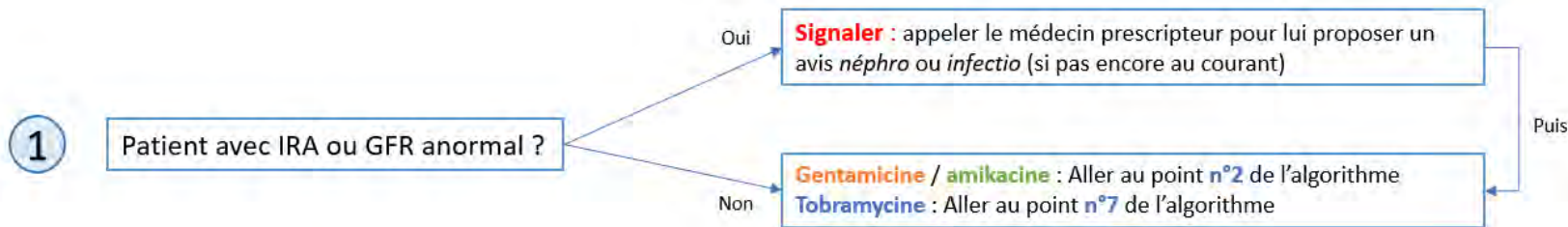
Pharmacie des HUG. Carte de poche TDM nouveau-né. Disponible sur : [CarteTDMnn](#)

Micromedex. Neofax. Tobramycine. Disponible sur : [Micromedex](#)

UpToDate. Tobramycin (systemic): Pediatric drug information. 2024. Disponible sur : [UpToDateTobramycine](#)

Base de données SwissPedDose. Disponible sur : [Swisspeddose](#)

Drug prescribing in renal failure (Livre). 5^{ème} édition. George R. Aronoff et al. 2017. Disponible dans la bibliothèque de PCS.



Insuffisance rénale aigüe selon KDIGO pédiatrique (* néonatal)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse (en mL/kg/h)
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base en 1 à 7 jours Ou $\uparrow \geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ en 48 h	< 0.5 sur 6 à 12h (* > 0.5 et <1 sur 24h)
2	2 à 2,9 x créatinine de base	< 0.5 sur $\geq 12\text{h}$ (* > 0.3 et < 0.5 sur 24h)
3	3 x créatinine de base Ou $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ (* $\geq 221 \mu\text{mol/L}$) Ou mise en route de l'épuration extra-rénale Ou DFG < 35 mL/min/1.73 m ²	< 0.3 sur $\geq 24\text{h}$ Ou anurie sur $\geq 12\text{h}$

Calcul du GFR selon la formule de Schwartz

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = \frac{36.5 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

GFR anormal :

- Enfant > 2 ans** : GFR < 60 mL/min/1.73m²
- Enfant < 2 ans** : GFR < limite inférieure

selon tableau

Age	Clearance (ml/min per 1.73 m ²)
Pre-term infants	
1-3 days	14.0±5
1-7 days	18.7±5.5
4-8 days	44.3±9.3
3-13 days	47.8±10.7
1.5-4 months	67.4±16.6
Term infants	
1-3 days	20.8±5.0
4-14 days	36.8±7.2
1-3 months	85.5±35.1
4-6 months	87.4±22.3
7-12 months	96.2±12.2
1-2 years	105.2±17.3

Schwartz, G.J., Furth, S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22, 1839-1848 (2007)

2

Adaptation de la dose de
gentamicine / amikacine

Vérification de la posologie de départ

Enfants > 44 semaines
d'âge corrigé à 18 ans

POSOLOGIE GENTAMICINE

ODD = 1x/jour

- ❖ 7.5 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour
- ❖ Patients muco : 10 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose

❖ Intervalle :

- 8 heures si Clcr > 50 mL/min
- 12 – 18 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
- 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
- 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

POSOLOGIE AMIKACINE

ODD = 1x/jour

- ❖ 15 – 20 mg/kg toutes les 24h, max 1.5 g/jour
- ❖ Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, muco.), des doses plus élevées peuvent être nécessaires → *consultation infectiologue* (tel : 33763)

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 5 – 7.5 mg/kg/dose

❖ Intervalle :

- 8 heures si Clcr > 50 mL/min
- 12 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
- 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
- 48 heures si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Enfants prématurés jusqu'à 44
semaines d'âge corrigé

POSOLOGIE GENTAMICINE

Âge gestationnel (semaines)	Âge postnatal (jours de vie)	Dose (mg/kg/h)	Intervalle (heure)
< 30	< 7	5	48
	≥ 7	5	36 (ou selon TDM)
30 – 37	< 7	5	36
	≥ 7	4	24 (ou selon TDM)
37 – 44	tous	4	24 (ou selon TDM)

Signaler : Proposer une adaptation de la dose au médecin prescripteur selon le taux retrouvé

Gentamicine :
Voir algorithmes n°4 (si enfants > 44 semaines) ou n°5/6 (si enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé)

Amikacine :
Voir algorithme n°3

Enfants \geq 44 semaines
d'âge corrigé à 18 ans

3 Amikacine

Comment l'amikacine est-elle administrée ?

1x/jour

> 1x/jour

Administration ODD :
Taux résiduel ciblé : < 5 mg/L

Signaler

Si taux résiduel ≥ 5 mg/L
 Augmenter l'intervalle de 12 heures
 Refaire un taux résiduel avant la 3^{ème} dose

Administration MDD et insuffisance rénale :
Taux résiduel ciblé : < 7.5 mg/L
Taux pic ciblé : $20 - 30$ mg/L ou $8 - 10$ fois la CMI du germe

Signaler

Si taux résiduel ≥ 7.5 mg/L
 Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin

Signaler

Si taux pic < 20 mg/L
 Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic, prolonger l'intervalle

Signaler

Si taux pic > 30 mg/L
 Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Contrôler le taux résiduel avant la 3^{ème} dose et mesurer le taux pic 30min après la 3^{ème} dose

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel n° 33763)

POSOLOGIE AMIKACINE

ODD = 1x/jour

❖ 15 – 20 mg/kg toutes les 24h, max 1.5 g/jour
❖ Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, muco.), des doses plus élevées peuvent être nécessaires → consultation infectiologue (tel : 33763)

MDD (> 1x/jour) et IR

❖ Dose : 5 – 7.5 mg/kg/dose

❖ Intervalle :

- 8 heures si Clcr > 50 mL/min
- 12 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
- 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
- 48 heures si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Enfants > 44 semaines
d'âge corrigé à 18 ans

4 Gentamicine

Comment la gentamicine est-elle administrée ?

1x/jour

> 1x/jour

Administration ODD :
Taux résiduel ciblé : ≤ 1 mg/L

Administration MDD et insuffisance rénale :
Taux résiduel ciblé : ≤ 2 mg/L
Taux pic ciblé : 5 – 10 mg/L ou 8 – 10 fois la CMI du germe

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Si taux résiduel > 1 mg/L
 Augmenter l'intervalle de 12 heures
 Refaire un taux résiduel avant la 3^{ème} dose

Si taux résiduel > 2 mg/L
 Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin

Si taux pic < 5 mg/L
 Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic
 Si taux résiduel > 0.5mg/L : augmenter aussi l'intervalle

Si taux pic > 10 mg/L
 Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Contrôler le taux résiduel avant la 3^{ème} dose et mesurer le taux pic 30min après la 3^{ème} dose

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel n° 33763)

POSOLOGIE GENTAMICINE

ODD = 1x/jour

- ❖ 7.5 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour
- ❖ Patients muco : 10 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :
 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 – 18 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
 - 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé

5 Gentamicine

Protocole standard = patient sans atteinte rénale
→ Mesure du taux à l'équilibre

POSOLOGIE GENTAMICINE			
Âge gestationnel (semaines)	Âge postnatal (jours de vie)	Dose (mg/kg/h)	Intervalle (heure)
< 30	< 7	5	48
	≥ 7	5	36 (ou selon TDM)
30 – 37	< 7	5	36
	≥ 7	4	24 (ou selon TDM)
37 – 44	tous	4	24 (ou selon TDM)

Taux résiduel : A mesurer avant la 3^{ème} dose si le ttt est poursuivi > 48h
→ Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L

Taux pic : A mesurer uniquement si indiqué → pas de mesure en routine (exception : posologie différente des recommandations, 3^{ème} secteur ou non réponse au ttt)
→ Taux pic ciblé : 5 – 10 mg/L ou 8 – 10 fois la CMI du germe

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Si taux résiduel < 0.5 mg/L
I. Intervalle actuel de 24h :
Si la dose est correcte, continuer le ttt sans changement
II. Intervalle actuel de 36h :
↓ intervalle à 24h, contrôler taux avant 3^{ème} dose
III. Intervalle actuel de 48h :
↓ intervalle à 36h, contrôler taux avant 3^{ème} dose

Si taux résiduel > 2 mg/L
I. Intervalle actuel de 24h :
↑ intervalle à 36h, continuer avec cet intervalle et contrôler taux avant 3^{ème} dose
II. Intervalle actuel de 36h :
↑ intervalle à 48h, continuer avec cet intervalle et contrôler taux avant 3^{ème} dose
III. Intervalle actuel de 48h :
Ne pas donner la prochaine dose, contrôler le taux après 24h

Si taux résiduel > 3 mg/L
Intervalle correct pour l'âge :
Ne pas donner la prochaine dose, contrôler le taux après 24h

Si taux pic < 5 mg/L
 ↑ la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic
 Si le taux résiduel est > 0.5 mg/L : ↑ également l'intervalle (d'une demi-vie estimée environ)

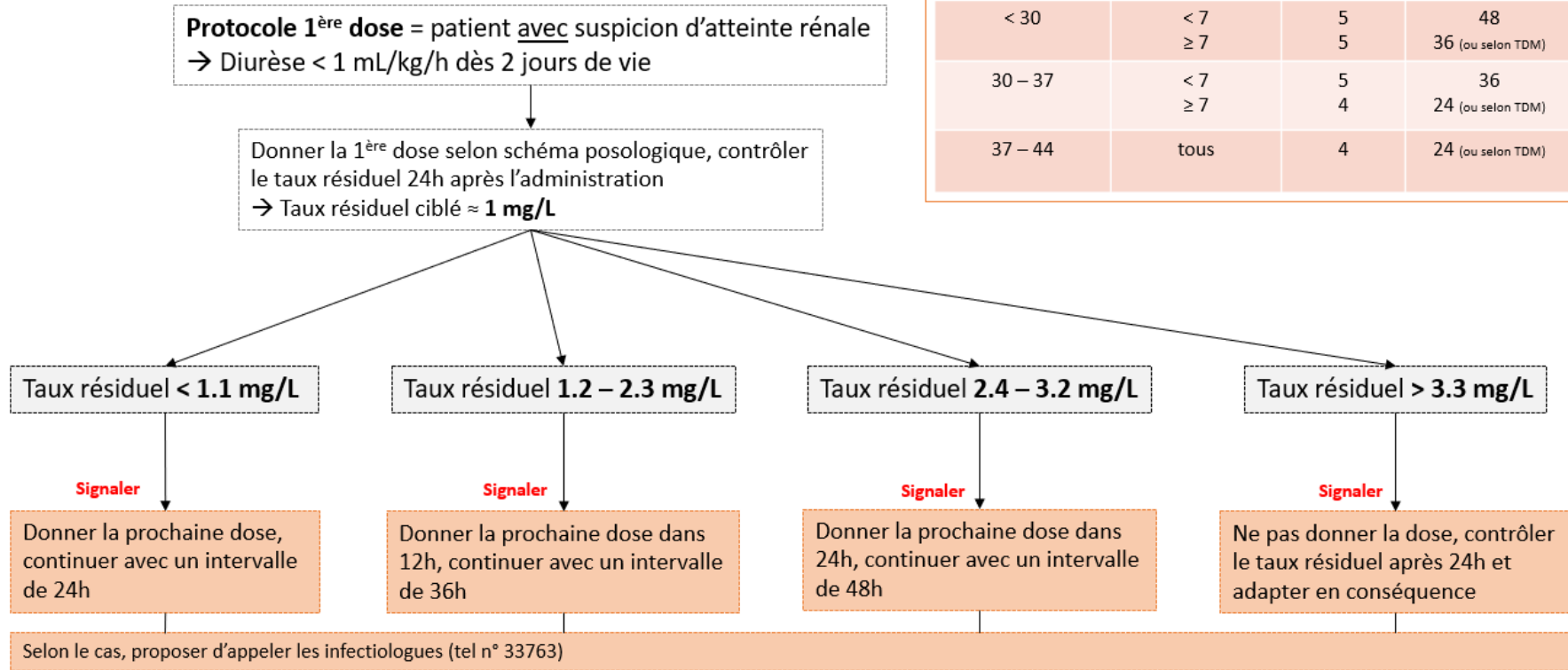
Si taux pic > 10 mg/L
 ↓ la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel n° 33763)

Enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé

6 Gentamicine

Âge gestationnel (semaines)	Âge postnatal (jours de vie)	Dose (mg/kg/h)	Intervalle (heure)
< 30	< 7	5	48
	≥ 7	5	36 (ou selon TDM)
30 – 37	< 7	5	36
	≥ 7	4	24 (ou selon TDM)
37 – 44	tous	4	24 (ou selon TDM)



7 Tobramycine

Vérification de la posologie de départ

Adaptation de la dose de tobramycine

POSOLOGIE TOBRAMYCINE

1. Posologie néonatale

Âge gestationnel	Âge postnatal	Dose	Intervalle
< 30 semaines	≤ 14 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 48h
	> 14 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 36h
30 à 34 semaines	≤ 10 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 36h
	> 10 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 24h
≥ 35 semaines	≤ 7 jours	4 mg/kg/dose	Toutes les 24h
	> 7 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 24h

2. Posologie pédiatrique

ODD = 1x/jour

- ❖ 1 mois à 12 ans : 6 – 7.5 mg/kg/dose 1x/jour
- ❖ 12 ans à 18 ans : 3 – 7 mg/kg/dose 1x/jour
- ❖ Patients muco (1 mois à 18 ans) : 10 – 12 mg/kg/dose 1x/jour

NB : Actuellement, la tobramycine devrait être administrée 1x/jour si pas d'insuffisance rénale.

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :
 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 – 18 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
 - 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Signaler : Proposer une adaptation de la dose au médecin prescripteur selon le taux retrouvé

Voir algorithme 8 : adaptation pédiatrique

8 Tobramycine

Posologie tobramycine

ODD

- ❖ 1 mois à 12 ans : 6 – 7.5 mg/kg/dose 1x/jour
- ❖ 12 ans à 18 ans : 3 – 7 mg/kg/dose 1x/jour
- ❖ Patients muco (1 mois à 18 ans) : 10 – 12 mg/kg/dose 1x/jour

NB : Actuellement, la tobramycine devrait être administrée 1x/jour si pas d'insuffisance rénale.

MDD et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :
 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 – 18 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
 - 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Comment la tobramycine est-elle administrée ?

1x/jour

> 1x/jour

Administration ODD :
Taux résiduel ciblé : < 1 mg/L

Administration MDD et insuffisance rénale :
Taux résiduel ciblé : < 2 mg/L
Taux pic ciblé : 5 – 12 mg/L ou 8 – 10 fois la CMI du germe

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Si taux résiduel ≥ 1 mg/L

- Augmenter l'intervalle de 12 heures
- Refaire un taux résiduel avant la 3^{ème} dose

Si taux résiduel ≥ 2 mg/L

- Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin

Si taux pic < 5 mg/L

- Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic
- Si taux résiduel > 0.5mg/L : augmenter aussi l'intervalle

Si taux pic > 12 mg/L

- Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Contrôler le taux résiduel avant la 3^{ème} dose et mesurer le taux pic 30min après la 3^{ème} dose

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel n° 33763)

DFEA.7 : HBPM et insuffisance rénale

✚ SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min, alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription d'une HBPM suivante : nadroparine, énoxaparine, daltéparine ou fondaparinux
 - Valeur du GFR selon Schwartz doit être inférieure à 30 mL/min

✚ RISQUES

- Surdosage
- Saignement

✚ A SAVOIR

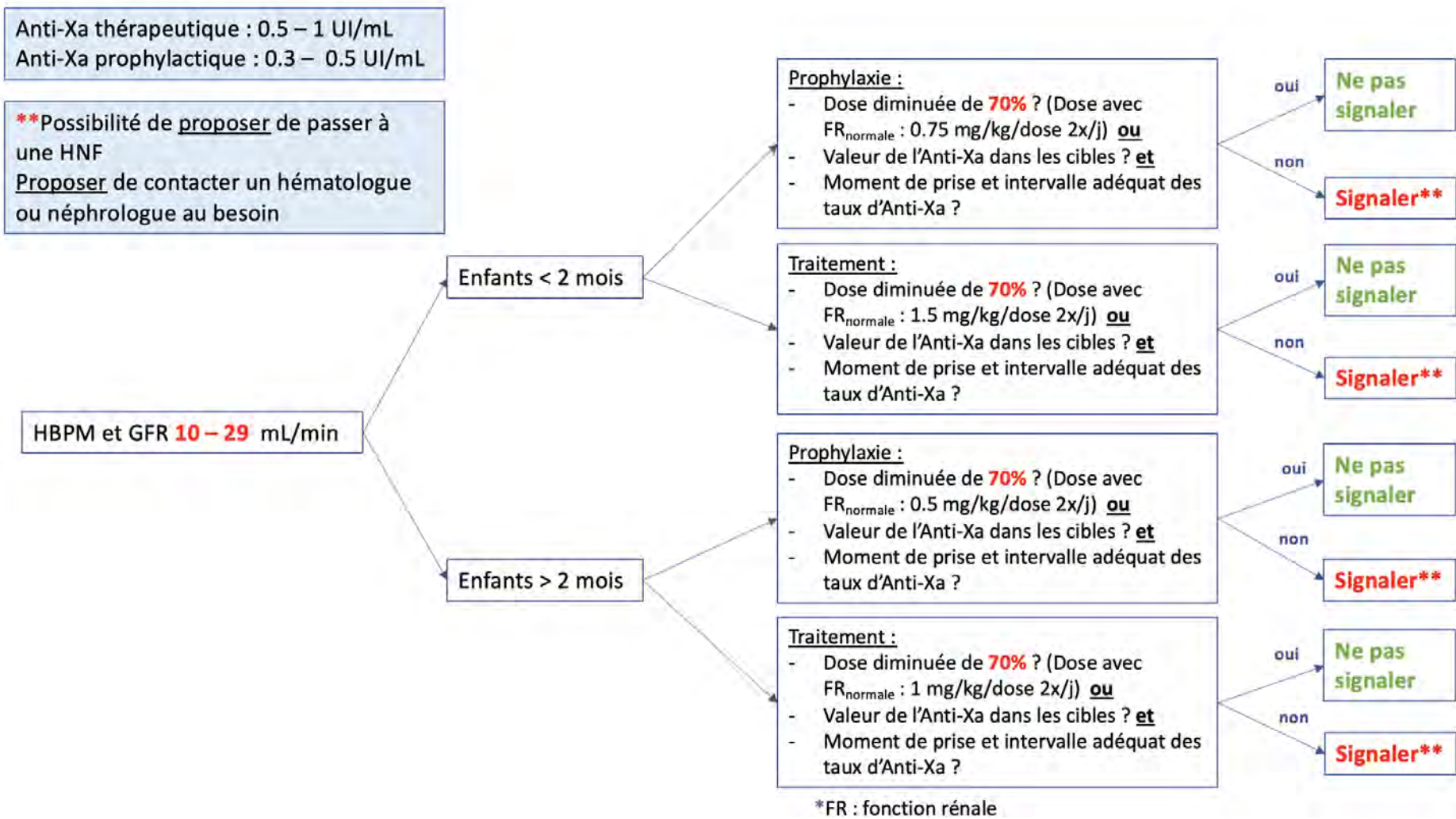
- Monitoring :
 - Pas besoin de mesurer l'Anti-Xa en prophylaxie en l'absence d'insuffisance rénale
 - Le premier contrôle a lieu après 2 ou 3 doses et 4 heures après la dose précédente
 - Si deux taux successifs sont dans la fourchette, contrôler 1x/semaine (surtout en début de traitement) ou 1x/mois selon l'évolution
- Monitoring et insuffisance rénale :
 - Rapprocher le monitoring de l'Anti-Xa avec les changements de la fonction rénale
 - Tout changement inattendu du taux d'Anti-Xa doit être suivi d'une évaluation de la fonction rénale

✚ DOCUMENTATION

Drug prescribing in renal failure (Livre). 5^{ème} édition. George R. Aronoff et al. 2017. Disponible dans la bibliothèque de PCS.

Bahabri, Aban MBBS et al. Management of Anticoagulation Therapy in Patients With Thromboembolism in the Context of Renal Dysfunction: Challenging Cases and Practical Algorithms. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 43(7):p e1040-e1044, October 2021.

Guidelines internes du service de chirurgie pédiatrique des HUG. Disponible sur : [GuidelinesChirPed](#)



Anti-Xa thérapeutique : 0.5 – 1 UI/mL
Anti-Xa prophylactique : 0.3 – 0.5 UI/mL

******Possibilité de proposer de passer à une HNF
Proposer de contacter un hématologue ou néphrologue au besoin

HBPM et GFR < 10 mL/min

Enfants < 2 mois

Prophylaxie :

- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ? (Dose avec FR_{normale} : 0.75 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

Traitement :

- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ? (Dose avec FR_{normale} : 1.5 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

Enfants > 2 mois

Prophylaxie :

- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ? (Dose avec FR_{normale} : 0.5 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

Traitement :

- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ? (Dose avec FR_{normale} : 1 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

DFEA.8 : HBPM ou HNF et thrombopénie

SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une prescription d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L, alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Prescription d'une HBPM (nadroparine, énoxaparine, daltéparine ou fondaparinux) ou d'une HNF (héparine ou calciparine)
 - Valeur de laboratoire : taux de plaquettes \leq 50 G/L

RISQUES

- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)
- Thrombose

A SAVOIR

- Thrombopénie :
 - Modérée entre 20 et $<$ 150 G/L
 - Sévère si $<$ à 20 G/L
- La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une thrombopénie immunitaire dans laquelle des anticorps se forment contre le complexe héparine-facteur plaquettaire 4. Ces anticorps activent les plaquettes et les éliminent de la circulation, ce qui entraîne un tableau clinique de thrombose et de faible taux de plaquettes.
- Les signes classiques de la TIH sont une thrombopénie modérée et une thrombose se développant 5 à 10 jours après l'exposition à l'héparine (plus rapidement si l'exposition à l'héparine a eu lieu dans les 100 jours).
- La thrombopénie est très fréquemment observée chez les patients pédiatriques malades sous héparine, mais elle n'est généralement pas due à la TIH. La prise en charge de la TIH nécessite un diagnostic rapide, l'arrêt de l'héparine et un traitement par un anticoagulant alternatif.
- La TIH est rare en pédiatrie, en particulier en dehors des USIP. L'incidence de la TIH chez l'adulte est d'environ 1 % pour l'héparine non fractionnée (HNF) et de 0,5 % pour l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). On pense que l'incidence chez les enfants est nettement moindre.
- En dehors du TIH, le seuil de thrombocytes pour reconsidérer une anticoagulation thérapeutique est de 50 G/L. Parfois, si l'anticoagulation est indispensable, il peut être essayé de continuer l'anticoagulation tout en transfusant des plaquettes pour garder un compte plaquettaire $>$ 50 G/L.
- Pour l'anticoagulation à doses prophylactiques, un taux de plaquettes $>$ 20 à 30 G/L suffit.

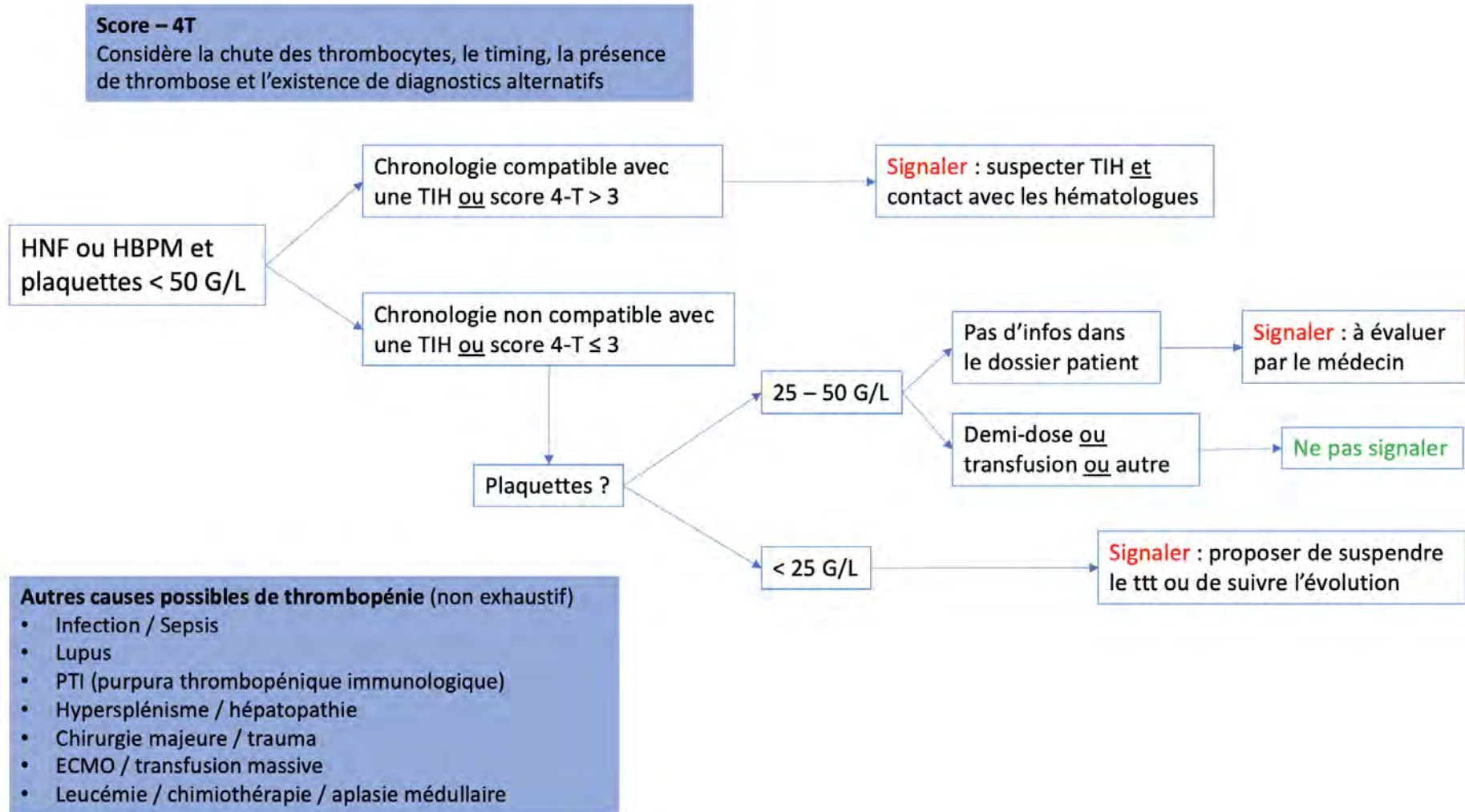
DOCUMENTATION

Avila L, Amiri N, Yenson P, Khan S, Zavareh ZT, Chan AKC, Williams S, Brandão LR. Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Pediatric Population: Implications for Clinical Probability Scores and Testing. J Pediatr. 2020 Nov;226:167-172.e2.

Risch L, Huber AR, Schmugge M. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118(1):123-35.

NHS. University Hospital Bristol. HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT) – DIAGNOSIS AND MANAGEMENT IN CHILDREN AND NEONATES. Clinical guidelines. 2022.

UpToDate. Causes of thrombocytopenia in children (Août 2024). Disponible sur : [ThrombocytopénieEnfant](#)



Score 4-Ts

Catégorie / Points	2	1	0
Thrombopénie	> 50% de chute des plaquettes <u>ou</u> nadir \geq 20 G/L	30 – 50% de chute des plaquettes <u>ou</u> nadir 10 – 19 G/L	< 30% de chute des plaquettes <u>ou</u> nadir < 10 G/L
Timing de la thrombopénie	Début clair entre J5 et J10 <u>ou</u> \leq 1 jour, si exposition à l'héparine durant les 30 jours précédents	Diminution cohérente avec un début entre J5 et J10, mais le timing n'est pas clair <u>ou</u> diminution après J10 <u>ou</u> chute \leq J1 si exposition à l'héparine durant les 30 à 100 jours précédents	Chute des plaquettes < 4 jours sans exposition récente à l'héparine
Thrombose ou signe clinique	Nouvelle thrombose documentée ; nécrose cutanée ; ou réaction systémique aigüe après bolus d'héparine	Thrombose progressive/récurrente <u>ou</u> non confirmée mais cliniquement suspecté thrombose	Pas de thrombose <u>ou</u> thrombose précédant exposition à l'héparine
Autre cause de thrombopénie	Aucune cause évidente	Autre cause possible	Autre cause probable définie

Probabilité de TIH en fonction du score total :

- 6 – 8 : élevée
- 4 – 5 : intermédiaire
- 0 – 3 : faible

DFEA.9 : Vancomycine et insuffisance rénale

SITUATION A RISQUE DETECTEE

- A) **Règle** : S'il y a une fréquence de prescription de vancomycine non adaptée à la clairance de la créatinine, alors une alerte se déclenche.
- B) **Éléments déclencheurs** :
- Si $30 \leq \text{Clcr} < 50$ mL/min et que la fréquence de prescription est $> 2x/\text{jour}$
 - Si $\text{Clcr} < 30$ mL/min et que la fréquence de prescription est $> 1x/\text{jour}$

RISQUES

- Surdosage
- Ototoxicité
- Néphrotoxicité

A SAVOIR

TDM vancomycine

- Si durée du traitement > 5 jours, contrôler le taux résiduel (Cmin) et la fonction rénale au minimum 1x/semaine, en particulier lors de facteurs de risques (RCIU sévère, atteinte rénale avec diurèse < 1.5 mL/kg/h, co-médication avec d'autres substances néphrotoxiques (ex. AINS, gentamicine).
- Afin d'éviter des retards dans l'administration de la vancomycine, prélever le taux 1 heure à 2 heures avant l'heure prévue de la prochaine dose. Ceci permet de recevoir le résultat du laboratoire dans les temps et de ne pas décaler l'administration. Les prélèvements ne doivent pas être faits par la voie utilisée pour la perfusion.
- Recontrôler le taux résiduel avant la 4^{ème} dose (= à l'équilibre) après chaque changement posologique. En néonatalogie, le taux est contrôlé avant la 3^{ème} dose.

Vancomycine en continu

- La prescription et l'adaptation des doses lors d'administration de vancomycine en perfusion continue se fait en accord avec les infectiologues. Elle doit être réservée à des situations extrêmement particulières : Bactériémie soutenue ne répondant pas à un traitement adapté (dose et fréquence) discontinu / Infection de cathéter centraux si les circonstances exigent de conserver le cathéter / Thrombose vasculaire septique / Autres situations selon avis *infectio*.
- Pas de traitement empirique (germe inconnu) avec vancomycine en continu.

DOCUMENTATION

Pharmacie des HUG. Document Administration et TDM de la vancomycine en néonatalogie et pédiatrie. 2022. Disponible sur : https://www.hug.ch/pharmacie///tdm_vancomycine_ped_neo

2019 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (25th Edition). 2019. John D. Nelson, MD Edited by John S. Bradley, MD; Elizabeth D. Barnett, MD; Joseph B. Cantey, MD. American Academy of Pediatrics.

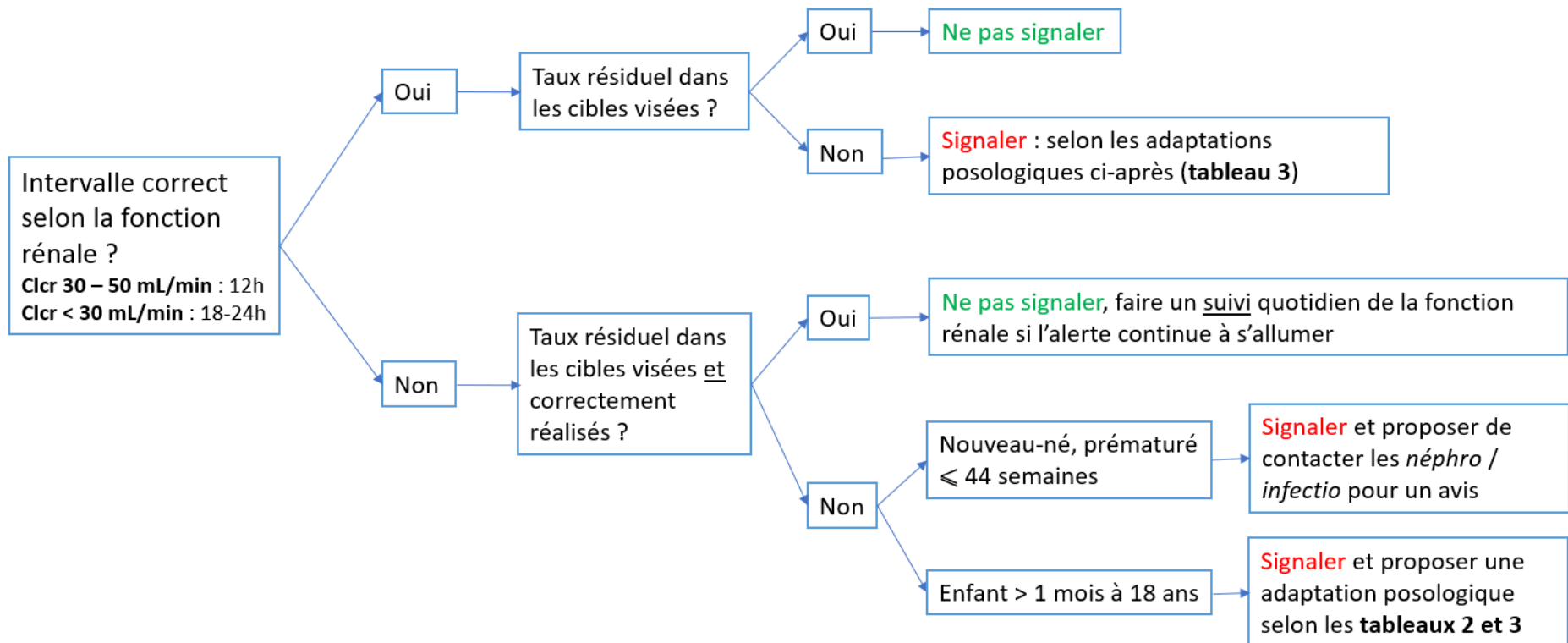


Tableau 1

VANCO chez le préma ou NN (≤ 44 sem)	Âge gestationnel ou âge corrigé [sem]	Dose de charge [mg/kg/dose]	Dose d'entretien [mg/kg/dose]	Intervalle [h]
Taux résiduel ciblé : 10 – 15 mg/L (infections sévères : 15 – 20 mg/L)	< 30	25	20	24
	30 – 34	25	20	18
	34 – 38	25	20	12
	38 – 44	25	15	8
Si suspicion atteinte rénale / oligo-anurie (diurèse < 0.5 à 1 mL/kg/h) → réévaluer les doses avec un médecin cadre				

Tableau 2

VANCO chez l'enfant > 1 mois à 18 ans	Situation clinique	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [h]
Taux résiduel ciblé : 10 – 15 mg/L (infections sévères : 15 – 20 mg/L)	Infection modérée	10 (max 500 mg/dose)	6
	Infection du SNC	15	6
	Infections sévères	15 (max 1g/dose)	6
	Insuffisance rénale $Cl_{\text{créat}}$	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [h]
	30 – 50 mL/min	10	12
	10 – 29 mL/min	10	18 – 24
	< 10 mL/min, hémodialyse	10	Donner 1 dose, puis selon taux
Dose maximale : 20 mg/kg/dose (dose journalière maximale totale : 2g/j (4g/j si infection sévère)			

Tableau 3

PROTOCOLE DOSAGE A L'EQUILIBRE	Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
Taux résiduel ciblé : 10 – 15 mg/L (infections sévères : 15 – 20 mg/L)	< 10 mg/L	24 heures	Raccourcir l'intervalle à 18 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		18 heures	Raccourcir l'intervalle à 12 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		12 heures	Raccourcir l'intervalle à 8 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		8 heures	Raccourcir l'intervalle à 6 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		6 heures	Maintenir l'intervalle de 6 heures. Augmenter la dose selon : $dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{ciblée} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$ Max 2g/jour
	15 – 20 mg/L	(correct pour âge/fonction rénale)	Si infection sévère (taux visé 15 à 20 mg/L) : ne rien faire Si infection modérée (taux visé 10 à 15 mg/L) : augmenter l'intervalle par tranche de 6 heures (ex. si intervalle 12h, passer à 18h) Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
> 20 mg/L	(correct pour âge/fonction rénale)	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler le taux résiduel après 12 heures et adapter la posologie et l'intervalle en fonction du résultat. NB : Si perfusion continue, les cibles se situent entre 20 – 25 mg/L	

DFEA.10 : Prescription simultanée de ≥ 2 AINS

SITUATION A RISQUE DETECTEE

Règle : S'il y a une prescription concomitante de deux AINS, ou plus, alors une alerte se déclenche.

RISQUES

- Saignements gastro-intestinaux
- Néphrotoxicité

A SAVOIR

Précautions d'emploi pour tous les AINS

- Jamais en présence d'une varicelle
- Prudence si infection pulmonaire sévère, infection ORL sévère (abcès), infection cutanée ou des tissus mous → Principe de précaution : le lien de cause à effet n'a pas été prouvé entre infection sévère et prise d'AINS. Il est possible que des germes particulièrement virulents soient en cause et que la prise d'AINS ait été motivée par la gravité des symptômes.
- Prudence ou CI si risque hémorragique ou trouble de la coagulation
- Prudence si risque de déshydratation (qui peut favoriser une insuffisance rénale) : corriger l'hydratation avant l'administration

Contre-indications officielles pour tous les AINS

- Insuffisance cardiaque, hépatique, ou rénale sévères
- Ulcère gastrique ou antécédent de saignement gastrique avec AINS
- Hypersensibilité ou intolérance à la molécule (antécédent de réaction allergique, de crise d'asthme déclenchée par la prise...) ; lupus
- Ne jamais associer deux AINS entre eux

DOCUMENTATION

Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3(2):98-101.

Bourdon, F., et al. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : mise au point pour le praticien, *Rev Med Suisse*, Vol. 18, no. 768, 2022, pp. 235–240.

ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2013. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/07/rappel-bonusageains130821.pdf>

Site Pédiadol. Utilisation des AINS en pédiatrie. Disponible sur : <https://pediadol.org/utilisation-des-ains-en-pediatrie/>

Base de données SwissPedDose. Disponible sur : <https://db.swisspeddose.ch/fr/>

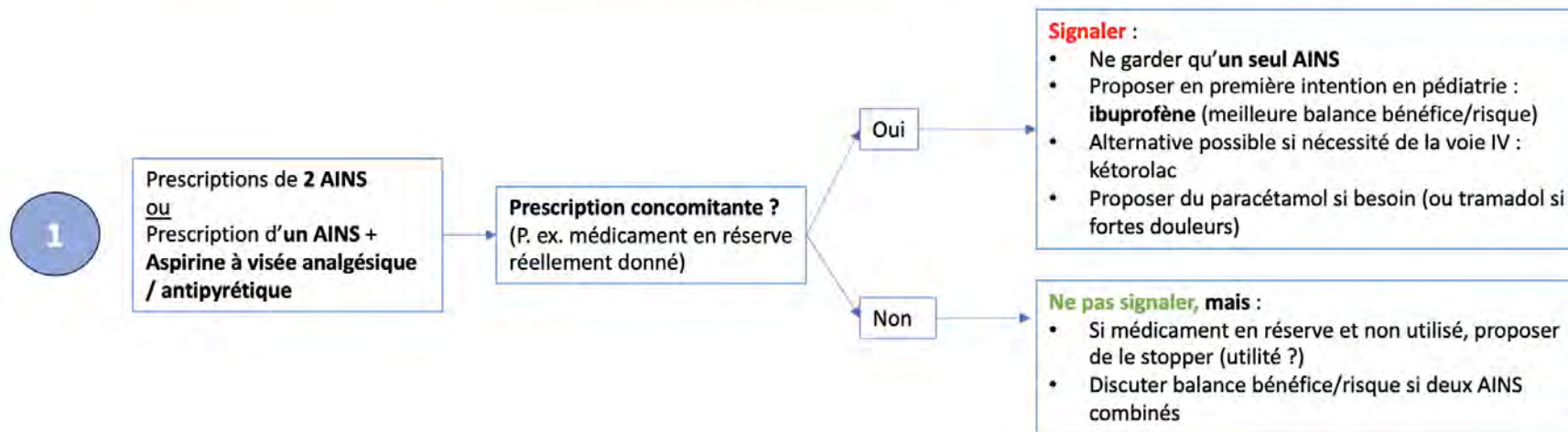
Nota Bene

Toujours vérifier :

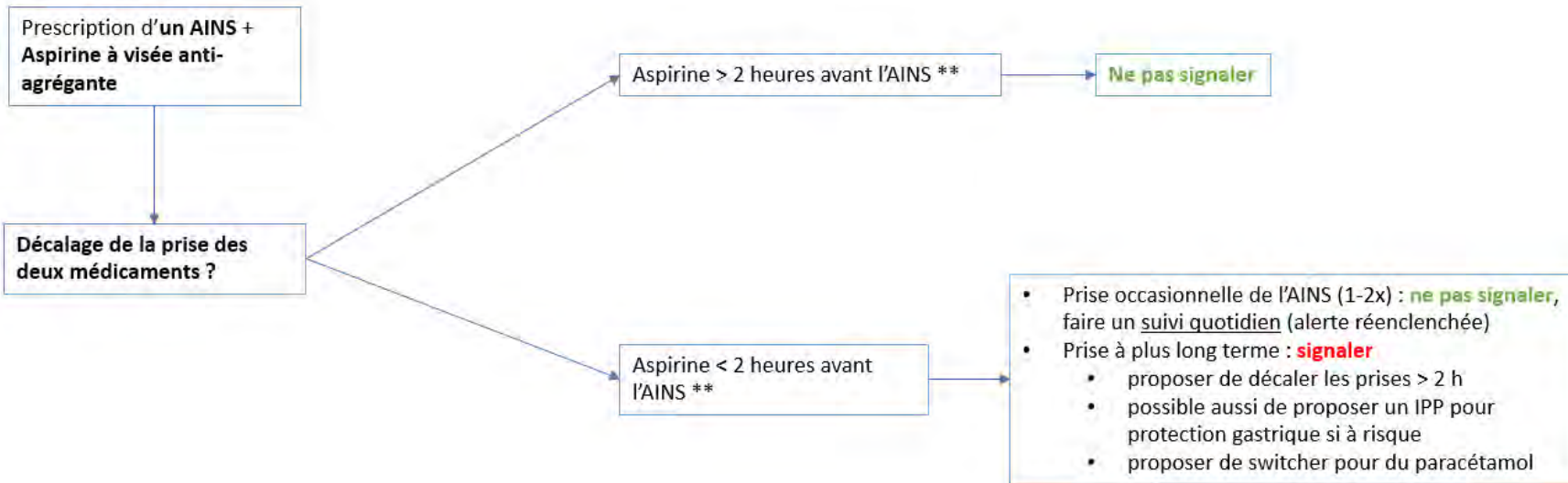
- Posologie des AINS
- Facteurs de risque (FR) gastro-intestinaux : p. ex. antécédents de saignements, médicaments concomitants à risque (anticoagulant), ...
- FR rénaux : p.ex. déshydratation, autres médicaments néphrotoxiques (règle NIKITAG), patient greffé, ...
- FR cardio-vasculaires : p. ex. antécédents d'ischémie, hypertension artérielle, ...
- Interactions (ex. IECA, diurétiques)

L'ibuprofène est l'AINS le plus employé non pas parce qu'il est plus efficace (efficacité identique entre AINS) mais parce qu'il est le plus sûr car plus de recul d'utilisation.

L'indométacine a été considérée comme traitement de 1^{er} choix lors de persistance du canal artériel pendant de nombreuses années aux HUG pour des raisons économiques. L'ibuprofène était utilisé en second choix ou lors d'insuffisance rénale. Dès 2021, une fabrication HUG à base d'ibuprofène est désormais disponible à faible coût. En raison d'une efficacité bien démontrée, d'une large utilisation mondiale et d'un profil d'effets indésirables plus favorable, l'ibuprofène HUG devient le traitement de 1^{er} choix pour la fermeture du canal artériel en néonatalogie.



2



**Possibilité également d'administrer l'ibuprofène 8h avant l'Aspirine !
En pratique, difficile à faire, préférer l'administration de l'Aspirine tôt le matin (6h), au moins 2 heures avant celle de l'ibuprofène.

Tableau des types d'interactions entre les différents AINS selon Lexicomp (UpToDate)

	Acide acétylsalicylique	Celecoxib	Ibuprofène	Indométacine	Ketorolac	Diclofénac	Métamizole	Acide méfénamique	Mésalazine	Sulfasalazine
Acide acétylsalicylique		D	D	D	X	D	D	D		
Celecoxib	D		X	X	X	X		X	C	C
Ibuprofène	D	X		X	X	X		X	C	C
Indométacine	D	X	X		X	X		X	C	C
Ketorolac	X	X	X	X		X		X	C	C
Diclofénac	D	X	X	X	X			X	C	C
Métamizole	D									
Acide méfénamique	D	X	X	X	X	X			C	C
Mésalazine		C	C	C	C	C		C		
Sulfasalazine		C	C	C	C	C		C		

X	<p>Avoid Combination Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.</p>
D	<p>Consider Therapy Modification Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents.</p>
C	<p>Monitor Therapy Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.</p>

NIKITAG.1 : Prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO

NIKITAG.2 : Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours

SITUATION A RISQUE DETECTEE

Règle : S'il y a une prescription concomitante de 2, ou plus, médicaments néphrotoxiques, alors une alerte se déclenche.

Règle : S'il y a une prescription d'un médicament néphrotoxique sur 72 heures, ou plus, alors une alerte se déclenche.

RISQUES

- Toxicité rénale
- Insuffisance rénale

A SAVOIR

L'exposition aux médicaments néphrotoxiques est l'une des causes les plus communes d'insuffisance rénale aigüe (IRA) chez les enfants hospitalisés.

Les facteurs de risques de développer une IRA chez l'enfant sont :

- Durée de traitement
- Exposition à plusieurs médicaments néphrotoxiques
- Taux sanguins de médicament supra-thérapeutiques
- Déshydratation associée

Les différents types d'insuffisance rénale :

Type	Causes	Exemples
Pré-rénal	Diminution de la perfusion rénale sans atteinte du rein	Hypovolémie : hémorragie, pertes cutanées (brûlés), diabète, déshydratation Perfusion rénale diminuée : choc septique, cirrhose, hypercalcémie, médicamenteux (IECA, Sartans)
Rénal (intrinsèque)	Lésion directe du tissu rénal	Vasculaire : microangiopathie thrombotique, thrombose artérielle Glomérulaire : glomérulonéphrite Tubulaire et tubulo-interstitielle : infections, médicamenteux (aminosides, vancomycine), produits de contraste, rhabdomyolyse, néphrite interstitielle
Post-rénal	Obstruction du système urinaire	Obstruction urétérale : calculs, tumeurs, malformations congénitales

DOCUMENTATION

Carte de poche NIKITAG – Prévention de la néphrotoxicité en pédiatrie. (Version du 29.01.2024). HUG. Disponible sur : https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/nikitag_carte_poche

Microlearning NIKITAG – Diminuer le risque d'insuffisance rénale aigüe associée aux médicaments néphrotoxiques chez l'enfant. HUG. Disponible sur : <https://vimeo.com/685947091/d6e7f83136>

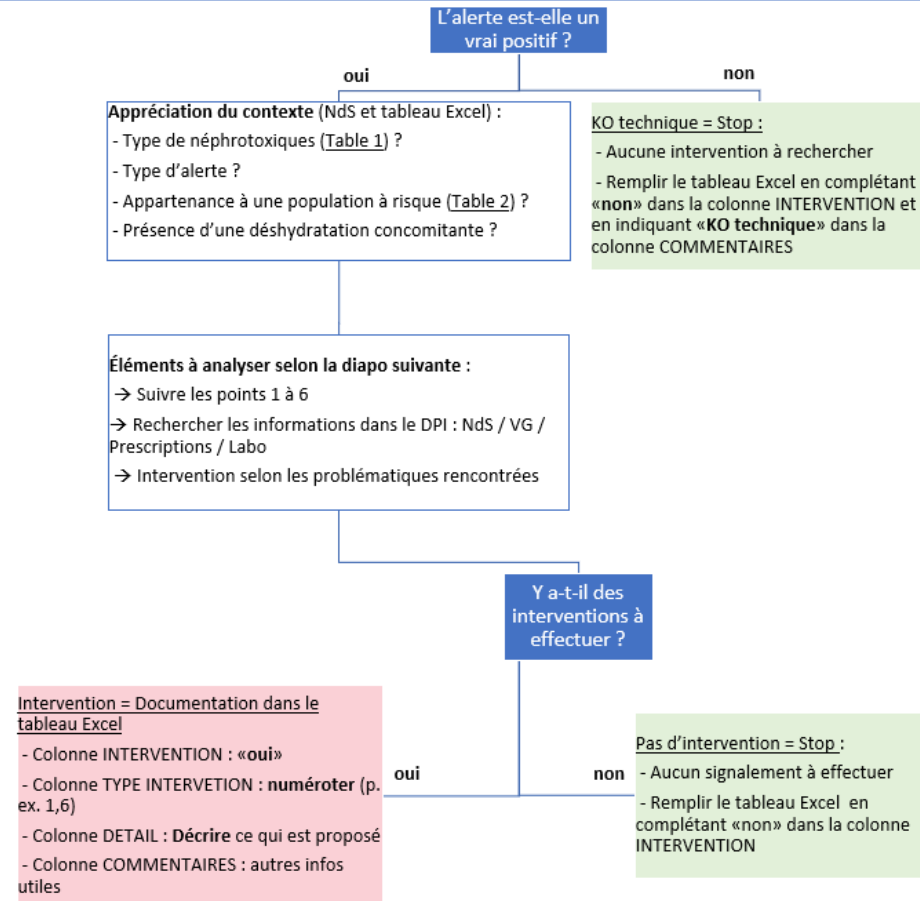
Insuffisance rénale aiguë de l'enfant. Pédiatrie suisse (2020). Disponible sur : <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/insuffisance-renale-aigue-de-lenfant/>

Document interne HUG. Livre bleu. Estimation de la fonction rénale. Disponible sur : <https://www.intrahug.ch/Protocolesetdocuments/estimation-de-la-fonction-renale.pdf>

Goldstein SL, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int.* 2020 Mar;97(3):580-588.

Stoops C, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2019 Dec;215:223-228.e6.

Démarche pour toute nouvelle alerte



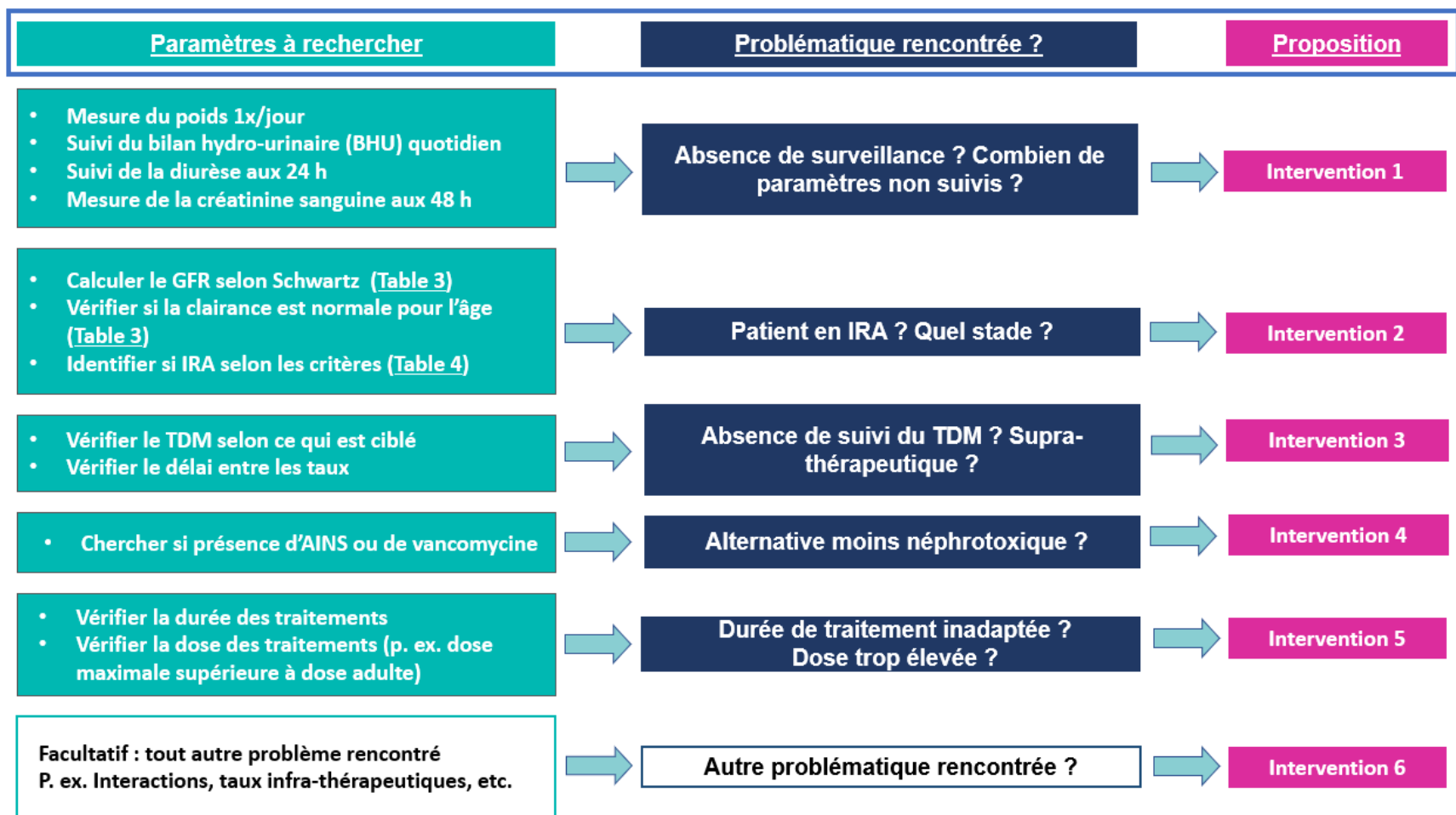


Table 1 - Néphrotoxiques

❖ Si ≥ 3 jours d'un traitement néphrotoxique IV

Antibiotiques

Amikacine
Gentamicine
Tobramycine
Vancomycine

Antiviraux

Aciclovir
Ganciclovir

Antifongiques

Amphotericine B
(Ambisome)
Amphotericine B
(Fungizone)

❖ Si ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants

AINS

Aspirine
Célécoxib
Ibuprofène
Indométhacine
Ketorolac
Mesalazine (5-ASA)
Sulfasalazine

Antibiotiques

Amikacine
Colistimethate
Daptomycine
Gentamicine
Pentamidine
Pipéracilline
Pipéracilline/Tazobactam
Polymyxine B
Tobramycine
Vancomycine

Antiviraux

Aciclovir
Cidofovir
Foscarnet
Ganciclovir
Ténofovir
Valaciclovir
Valganciclovir

Antifongiques

Amphotericine B
(Ambisome®)
Amphotericine B
(Fungizone®)

Immunosupp.

Ciclosporine
Everolimus
Méthotrexate
Sirolimus
Tacrolimus

IECA/AT-inhib

Captopril
Enalaprilat
Enalapril
Lisinopril
Losartan
Valsartan

Cytotoxiques

Carboplatine
Cisplatine
Ifosfamide
Mitomycine

Divers

Deferasirox
Lithium
Topiramate
Zonisamide

Table 2 – Population à risque

- Naissance prématurité < 32 semaines ou poids de naissance < P3
- Maladies rénales connues
 - Antécédents d'infection urinaire ou cicatrices rénales
 - Néphrectomie totale ou partielle
 - Malformation du rein ou du tractus urinaire
- Antécédents d'IRA
- Mucoviscidose
- Obésité ou malnutrition chronique
- Patient transplanté d'organe solide ou de moelle
- Cardiopathie congénitale

Table 3 – Calcul du débit de filtration glomérulaire (GFR)

Calcul du GFR selon la formule de Schwartz

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{36.5 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/L)}}$$

Age	Clearance (ml/min per 1.73 m ²)
Pre-term infants	
1-3 days	14.0±5
1-7 days	18.7±5.5
4-8 days	44.3±9.3
3-13 days	47.8±10.7
1.5-4 months	67.4±16.6
Term infants	
1-3 days	20.8±5.0
4-14 days	36.8±7.2
1-3 months	85.3±35.1
4-6 months	87.4±22.3
7-12 months	96.2±12.2
1-2 years	105.2±17.3

Schwartz, G.J., Furth, S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22, 1839-1848 (2007)

Table 4 – Insuffisance rénale aiguë selon KDIGO pédiatrique (* néonatal)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse (en mL/kg/h)
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base en 1 à 7 jours Ou $\uparrow \geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ en 48 h	< 0.5 sur 6 à 12h (* > 0.5 et <1 sur 24h)
2	2 à 2,9 x créatinine de base	< 0.5 sur $\geq 12\text{h}$ (* > 0.3 et < 0.5 sur 24h)
3	3 x créatinine de base Ou $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ (* $\geq 221 \mu\text{mol/L}$) Ou mise en route de l'épuration extra-rénale Ou DFG < 35 mL/min/1.73 m ²	< 0.3 sur $\geq 24\text{h}$ Ou anurie sur $\geq 12\text{h}$

Si une seule créatinine disponible sur les 6 derniers mois dans DPI :

Prendre la médiane des valeurs de référence dans DPI comme valeur de base

Si plusieurs créatinines disponibles dans DPI :

Prendre la valeur de créatinine la plus basse sur le dernier mois comme valeur de base. Si non disponible, remonter à 3 puis à 6 mois

Estimation fonction rénale:

Formule Schwartz modifié : $eGFR = 36.5 \text{ Taille}_{(cm)} / \text{créatinine}_{(\mu\text{mol/l})} \text{ ml/min/1.73m}^2$

*Formule Zappitelli : $eGFR = 75.94 / [\text{Cystatine C}^{1.17}] \text{ ml/min/1.73m}^2$ * (si transplantation rénale, x 1.2)

Age	1 sem	2-8 sem	8 sem-2 ans	> 2ans
GFR (ml/min/1.73m ²)	40	65	95	140 (♂) 126 (♀)

Diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aigüe

$$FE_{Na} = \left(\frac{Na_{urines} \times Créat_{plasma}}{Na_{plasma} \times Créat_{urines}} \right) \times 100\%$$

- $FE_{Na} < 1\%$ → origine pré-rénale
- $FE_{Na} > 2\%$ → nécrose tubulaire aigüe

$$*FE_{urée} (\%) = \left(\frac{Urée_{urines} \times Créat_{plasma}}{Urée_{plasma} \times Créat_{urines}} \right) \times 100\%$$

- $FE_{urée} < 35\%$ → origine pré-rénale
- $FE_{urée} > 50\%$ → nécrose tubulaire aigüe

* En cas d'utilisation des diurétiques

Hématurie au stix :
demander sédiment urinaire

Classification de l'insuffisance rénale chronique

Stades	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	> 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15 ou dialyse

Cystatine C

Age	(mg/l)
Prématurés	1.34-2.57
Nouveau-nés	1.34-2.23
8 jours -1an	0.75-1.87
1-3 ans	0.68-1.60
3-16 ans	0.51-1.31

Nombre > 3-5 / champ
Morphologie - Dysmorphiques : origine rénale
globules rouges - Normaux : origine voies urinaires

Evaluation tubulaire

- Gazométrie
- Trou anionique sanguin
- Taux de réabsorption de phosphates (TRP)
- β_2 -microglobuline urinaire
- Aminoacidurie
- Glycosurie
- Osmolarité
- Calciurie

Trou anionique sanguin : $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$
Normal : 8-14 mmol/l
Trou anionique urinaire : $Na^+ + K^+ - Cl^-$
Si acidose métabolique à trou anionique sanguin normal → recherche origine de pertes de HCO_3^-
 $TA_U < 0$ → pertes intestinales
 $TA_U > 0$ → pertes rénales (acidose tubulaire rénale)

Rapport protéine U / créatinine U

$Prot_{(mg/l)} / créat_{(\mu\text{mol/l})} \times 1000$
> 2 ans < 20 g/mol
< 2 ans < 50 g/mol
Protéinurie néphrotique > 200 g/mol

Rapport albumine U / créatinine U

> 2 ans < 2.5 g/mol
< 2ans < 5 g/mol

$$TRP (\%) = 1 - \left(\frac{Ph_{urine} \times Créat_{serum}}{Ph_{serum} \times Créat_{urine}} \right) \times 100$$

Bilan lithiasé (spot urinaire)

Rapport calcium U / créatinine U

Age	(mmol/mmol)
< 1 an	< 2.2
1-3 ans	< 1.5
3-5 ans	< 1.1
5-7 ans	< 0.8
7-17 ans	< 0.7

Rapport oxalate U / créatinine U

Age	mmol/ mol	mg/g
0-6 mois	< 360	< 260
7-24 mois	< 174	< 139
2-5 ans	< 101	< 80
5-14 ans	< 82	< 65
> 16 ans	< 40	< 32

Rapport citrate U / créatinine U

Age	mol/mol	g/g
< 5 ans	> 0.25	> 0.42
> 5 ans	> 0.15	> 0.25

Rapport acide urique U / créatinine U

Age	mmol/mmol	mg/mg
< 5 ans	< 1.10	< 1.64
> 5 ans	< 0.4	< 0.6

Cystine urinaire

Dépistage : test de Brand (test qualitatif)

Rapport cystine U / créatinine U
< 30 $\mu\text{mol/mmol}$

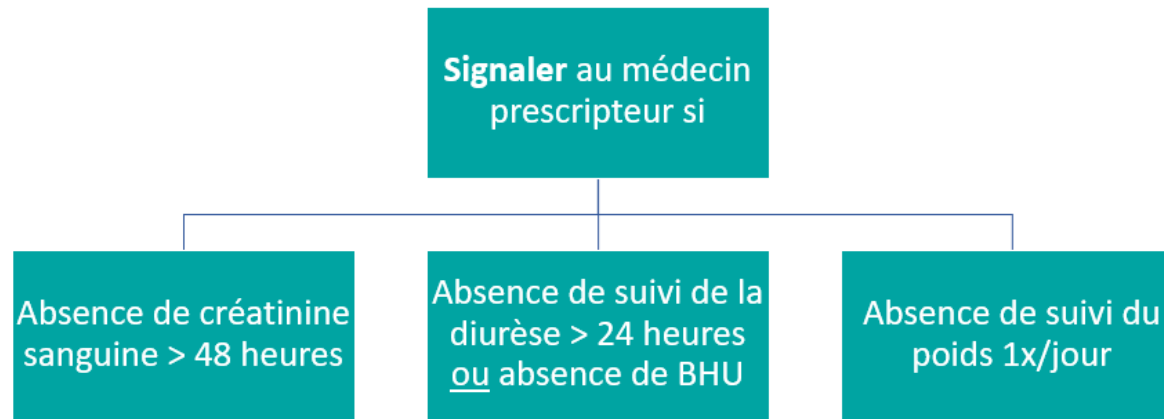
Acides aminés urinaires et sanguins

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Unité romande de néphrologie pédiatrique
V. Spyropoulou/E. González/P. Parvex

Hoppe B, Kemper M | (2010) Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol 25:403-413

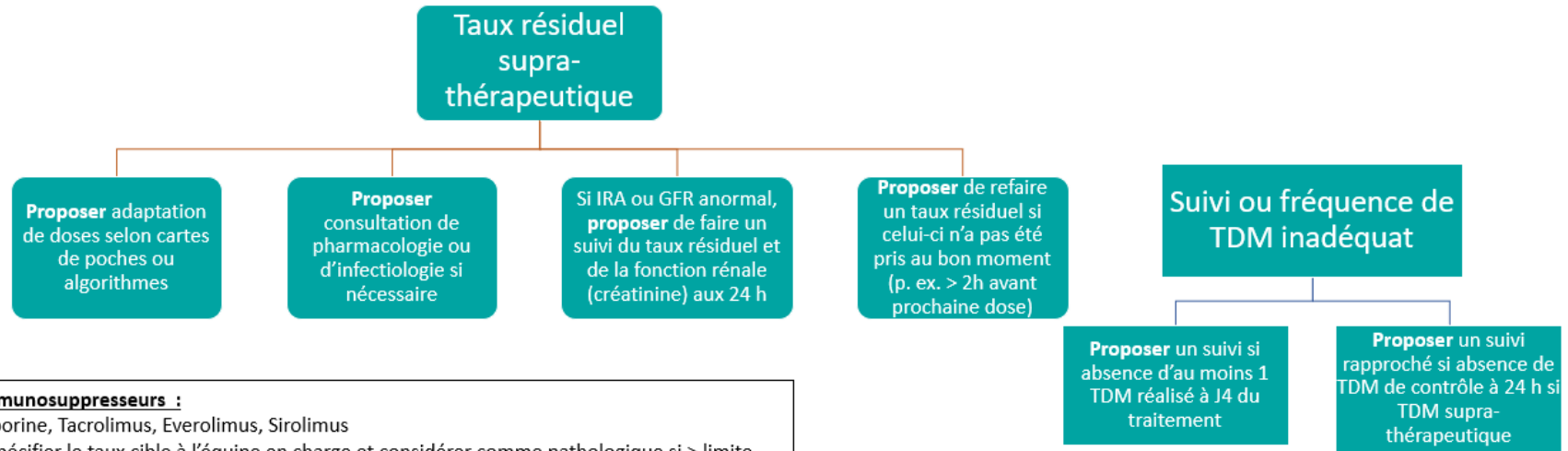
INTERVENTION 1 : Suivi ou surveillance inadéquate



INTERVENTION 2 : GFR anormal / Insuffisance rénale aigue



INTERVENTION 3 : TDM inadéquat



1. Immunosuppresseurs :

Ciclosporine, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus

Faire spécifier le taux cible à l'équipe en charge et considérer comme pathologique si > limite supérieure

Taux post-transplantation rénale :

☐ Taux résiduel de **ciclosporine**

- Mois 0 – 3 : 250 – 350 mcg/L
- Mois 3 – 6 : 200 – 250 mcg/L
- Mois 6 – 12 : 150 – 200 mcg/L
- Mois 12 – 24 : 120 – 150 mcg/L
- Mois 24 : 100 mcg/L

☐ Taux résiduel de **tacrolimus**

- Mois 0 – 1 : 8 – 12 ng/mL
- Mois 3 – 5 : 8 – 10 ng/mL
- Mois 6 – 11 : 6 – 8 ng/mL
- Mois 12 – 24 : 5 – 6 ng/mL
- > Mois 24 : 4-6 ng/mL

Taux post-transplantation hépatique :

☐ Taux résiduel de **tacrolimus**

- 1^{er} mois post-transpl. : 10 – 15 ng/mL
- 2 – 6 mois post-transpl. : 7 – 10 ng/mL
- > 6 mois post-transpl. : 4 – 6 ng/mL

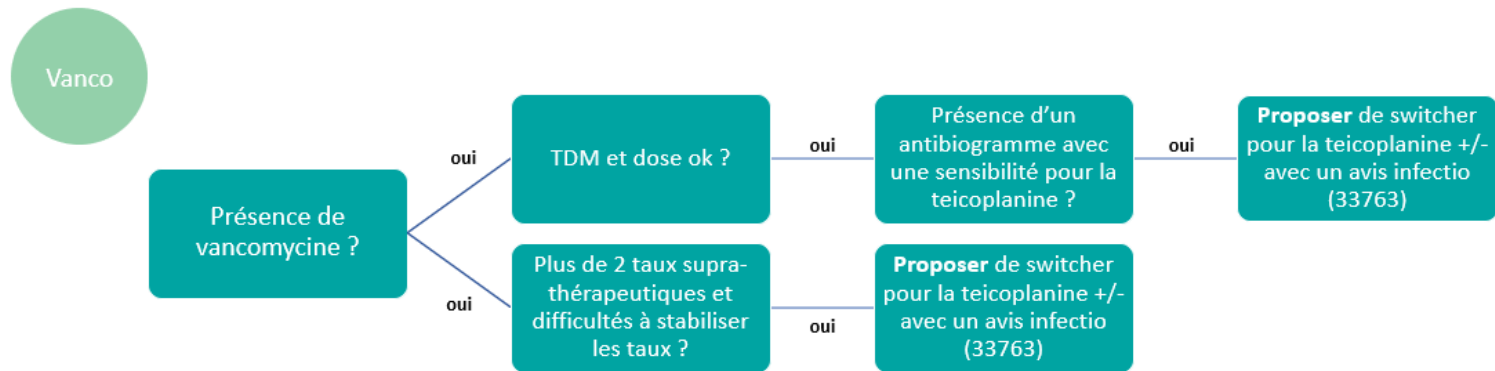
2. Antibiotiques :

- ☐ Taux résiduel cible pour l'**amikacine** : < 5 mg/L (ODD) ou < 7.5 mg/L (MDD)
- ☐ Taux résiduel cible pour la **gentamicine** : ≤ 1 mg/L (ODD) ou ≤ 2 mg/L (MDD)
- ☐ Taux résiduel cible pour la **tobramycine** : < 1 mg/L (ODD) ou < 2 mg/L (MDD)
- ☐ Taux résiduel cible pour la **vancomycine** : 10 – 15 mg/L (infections sévères : 15 – 20 mg/L)

Amikacine/gentamicine/tobramycine : Schéma MDD (multiple daily dosing) avec mesure des taux pic et résiduel est maintenu en cas d'insuffisance rénale (Cl_{créat}<50 ml/min), ou de situations cliniques particulières. Sinon ODD à privilégier (moins néphrotoxique).

INTERVENTION 4 : Alternative moins néphrotoxique

- 1) Vancomycine vs teicoplanine
- 2) Ibuprofène vs paracétamol



Teicoplanine

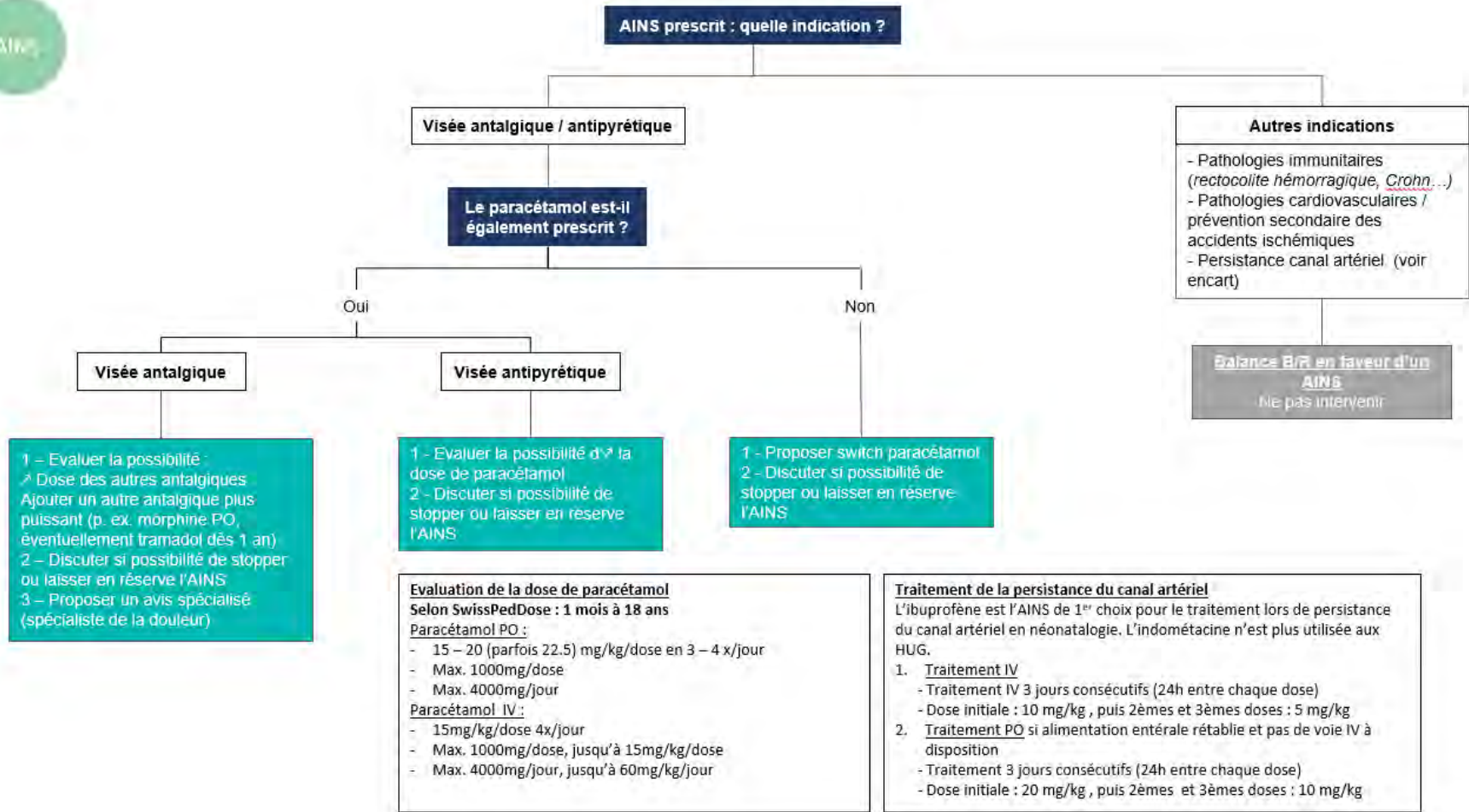
Enfants < 2 mois : IV: 16 mg/kg dose de charge à J1 puis 8 mg/kg 1 fois par jour dès J2

Enfants ≥ 2 mois : IV: 10 mg/kg toutes les 12 heures pour 3 doses puis 6 à 10 mg/kg une fois par jour

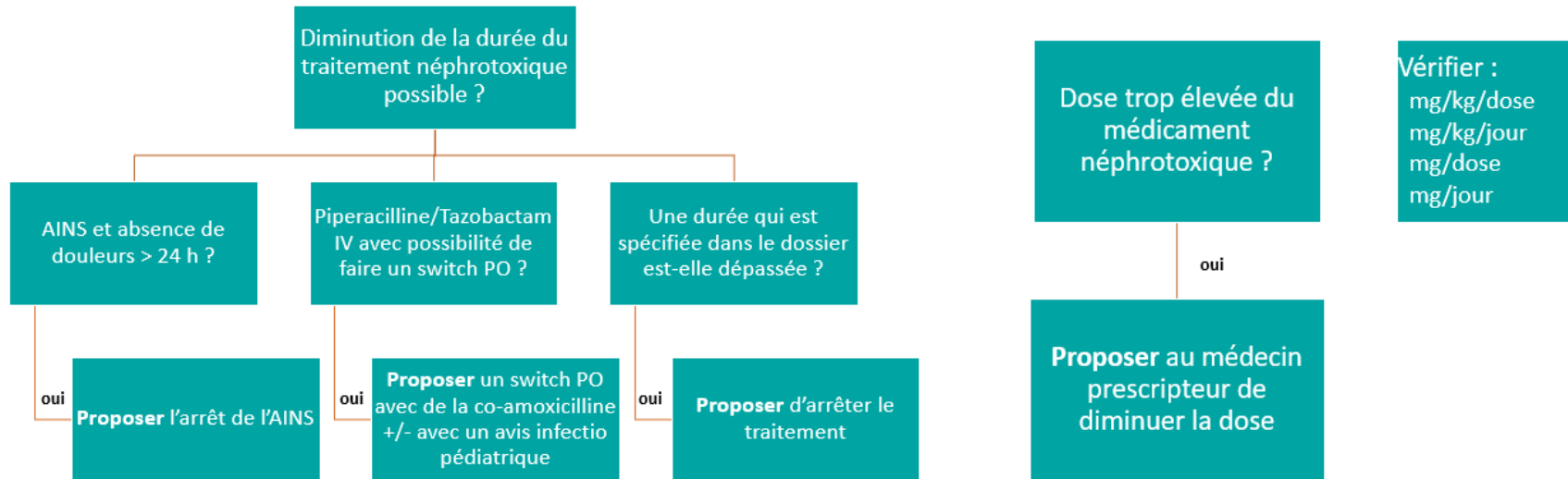
TDM : Taux résiduel entre 15 – 30 mg/L à J4 du début du traitement



AINS



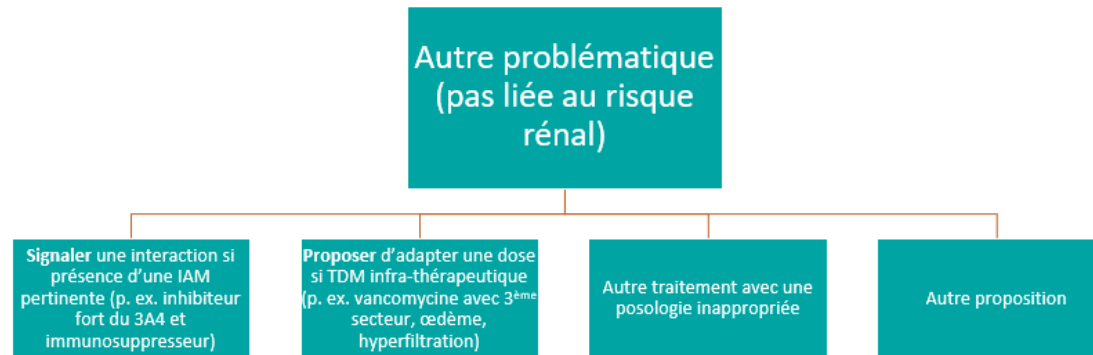
INTERVENTION 5 : Diminution de la durée/dose du traitement



Critères de Switch IV/PO :

- Patient afébrile depuis > 24 heures
- Patient avec tube digestif fonctionnel et bonne tolérance digestive
- Diminution de la CRP
- Antibiotique PO disponible
- Ne pas switcher si méningite bactérienne, mucoviscidose, endocardite, entérocolite nécrosante, patient immunosupprimé, etc.

INTERVENTION 6 : Autre problématique identifiée



Algorithmes – PharmaCheck DFEA & NIKITAG

Version finale

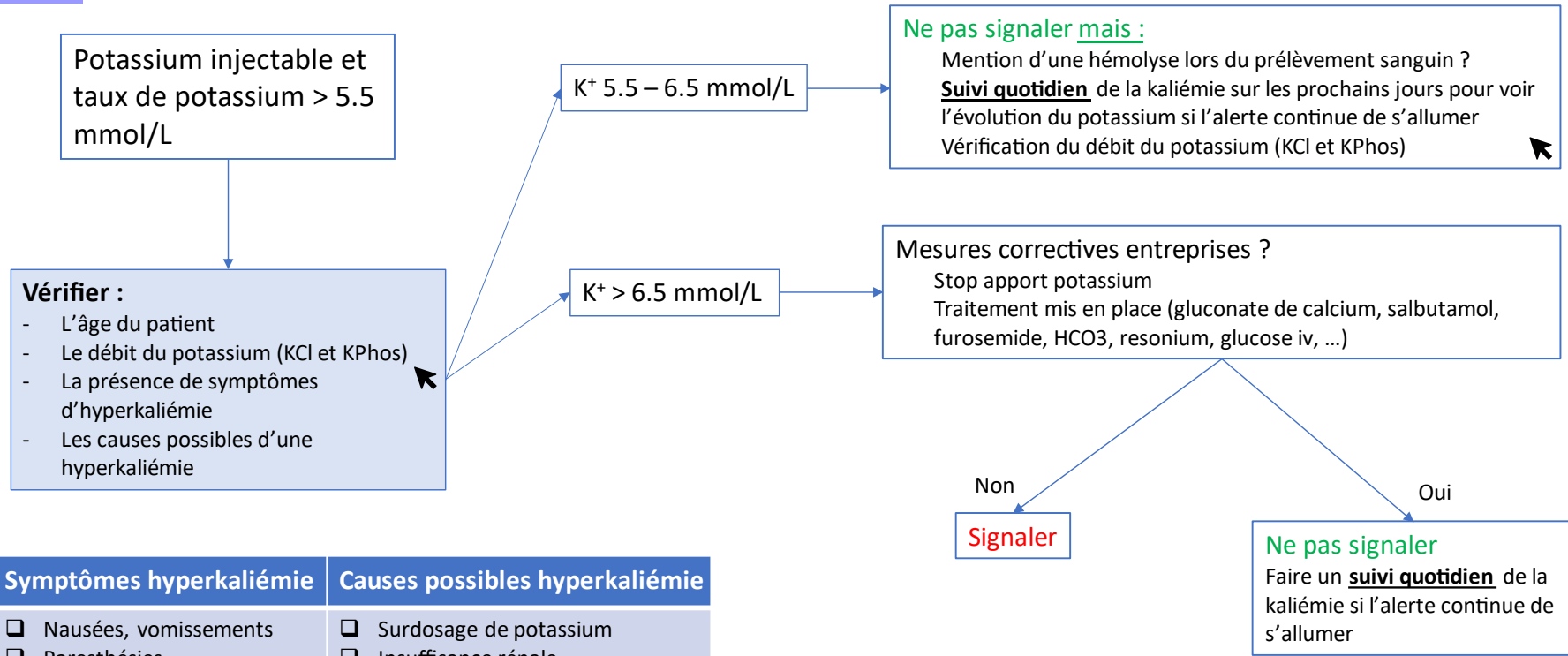
LGEA - Décembre 2024

Règle DFEA.1 : KCl & hyperkaliémie.....	p. 3
Règle DFEA.2 : KCl IV > concentration max.....	p. 4-5
Règle DFEA.3 : Hypoglycémie & médicament hypoglycémiant.....	p. 6
Règle DFEA.4 : Immunosuppresseur substrat du 3A4 et inhibiteur du CYP3A4.....	p. 7-9
Règle DFEA.5 : MTX et fréquence < 1x/semaine.....	p10
Règle DFEA.6 : Aminosides & TDM supra-thérapeutique.....	p. 11- 18
Règle DFEA.7 : HBPM & IR.....	p19 – 20
Règle DFEA.8 : HBPM/HNF et thrombopénie.....	p21 – 22
Règle DFEA.9 : Vancomycine & IR.....	p23 – 25
Règle DFEA.10 : Prescription simultanée de ≥ 2 AINS.....	p26 – 28
Règle NIKITAG.1 : Prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO.....	p29 – 40
Règle NIKITAG.2 : Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours.....	p.29 – 40

NB : Des liens vers des documents utiles à connaître et aidant à la réflexion sont disponibles en cliquant sur l'icône

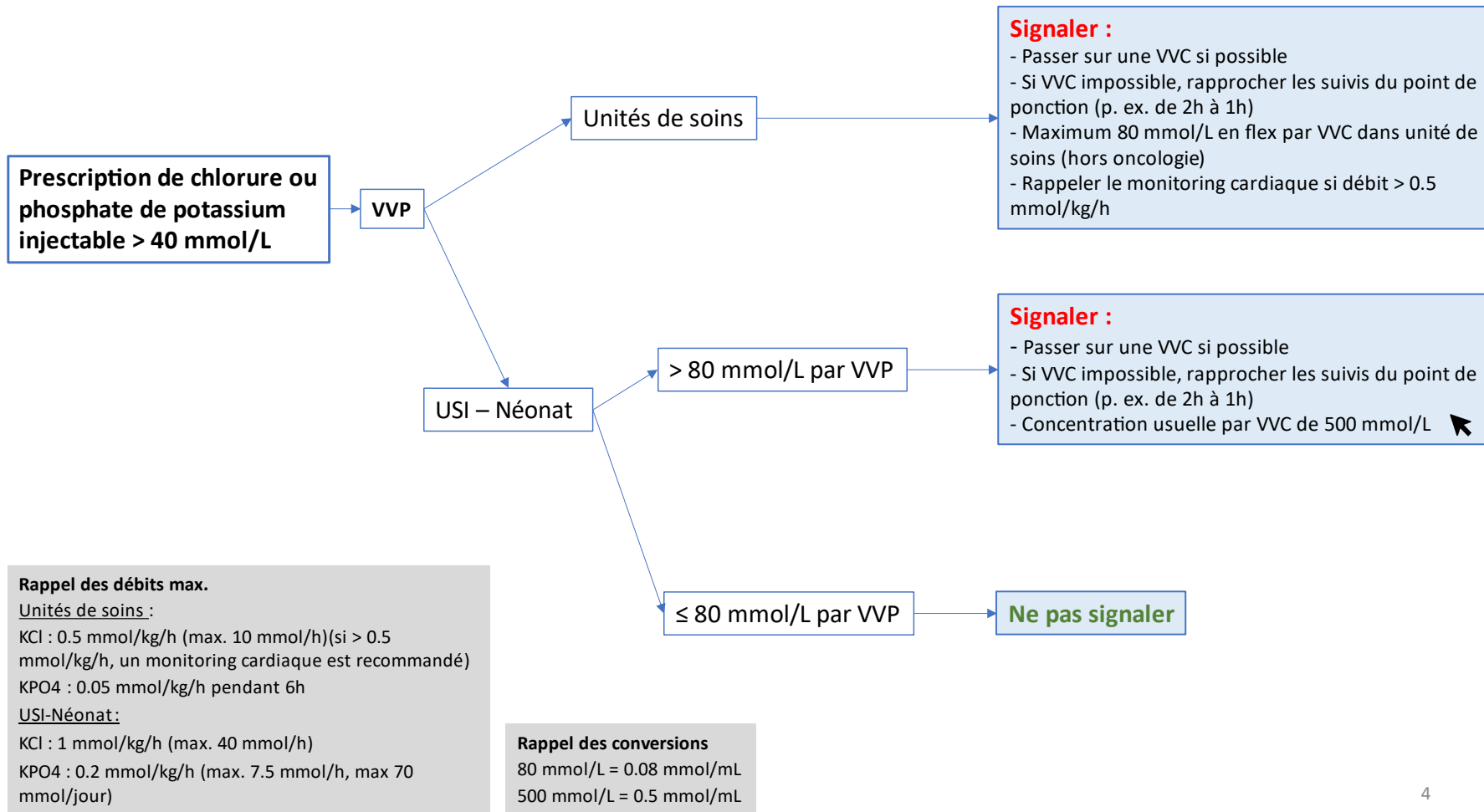


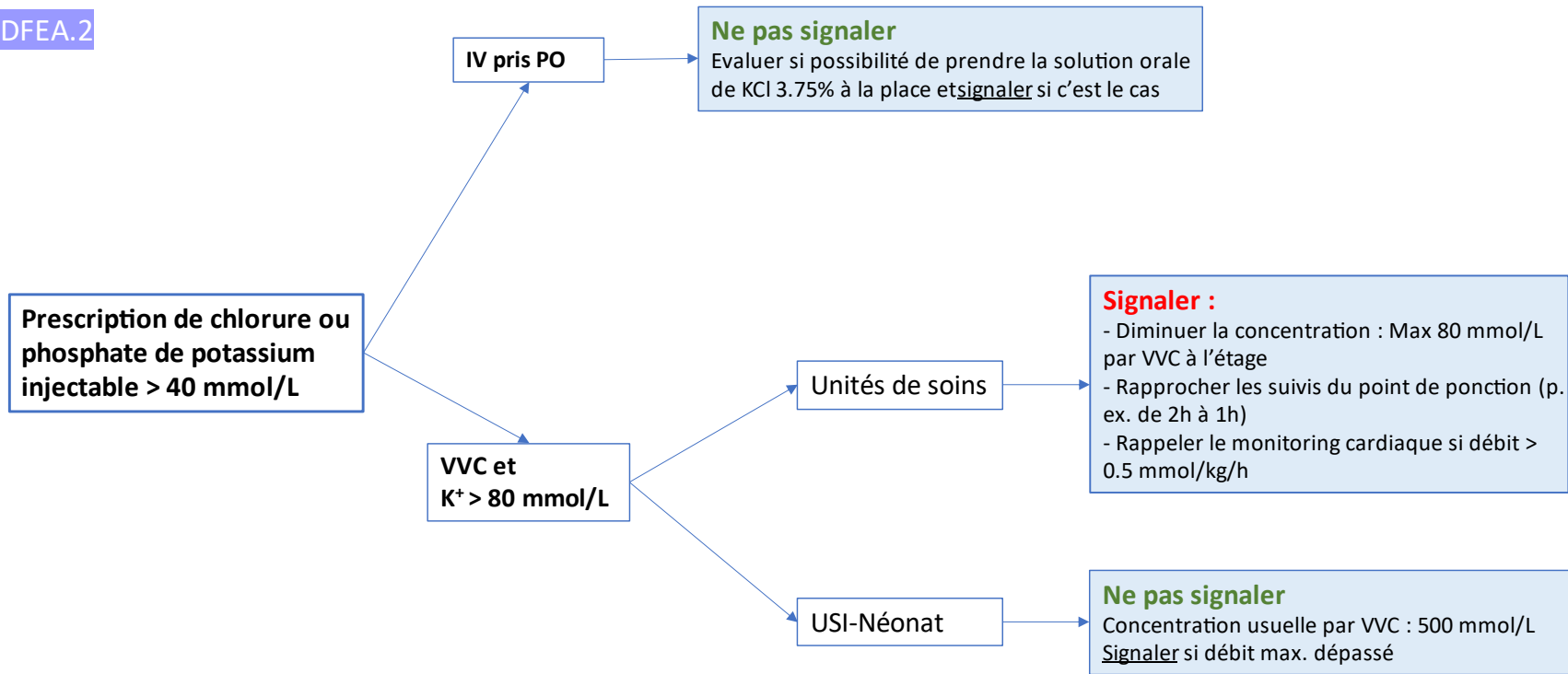
DFEA.1



Symptômes hyperkaliémie	Causes possibles hyperkaliémie
<input type="checkbox"/> Nausées, vomissements	<input type="checkbox"/> Surdosage de potassium
<input type="checkbox"/> Paresthésies	<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale
<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire	<input type="checkbox"/> Insuffisance surrénalienne
<input type="checkbox"/> Paralysie	<input type="checkbox"/> Hypoaldostéronisme
<input type="checkbox"/> Troubles du rythme, arrêt cardiaque	<input type="checkbox"/> Rhabdomyolyse
	<input type="checkbox"/> Lyse tumorale
	<input type="checkbox"/> Poly-transfusion
	<input type="checkbox"/> Acidose

DFEA.2



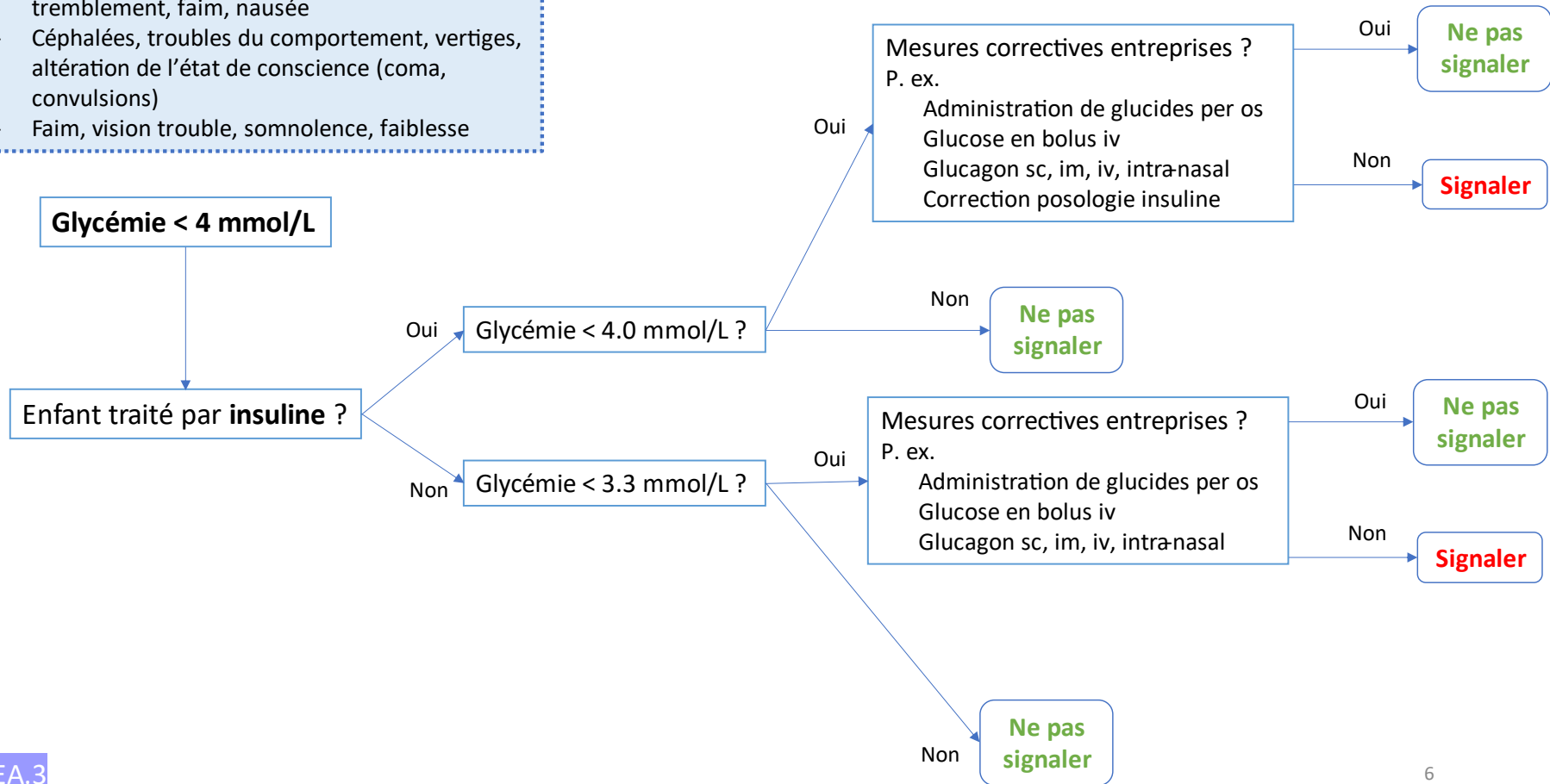


Rappel des débits max.
 Unités de soins :
 KCl : 0.5 mmol/kg/h (max. 10 mmol/h)(si > 0.5 mmol/kg/h, un monitoring cardiaque est recommandé)
 KPO4 : 0.05 mmol/kg/h pendant 6h
 USI-Néonat :
 KCl : 1 mmol/kg/h (max. 40 mmol/h)
 KPO4 : 0.2 mmol/kg/h (max. 7.5 mmol/h, max 70 mmol/jour)

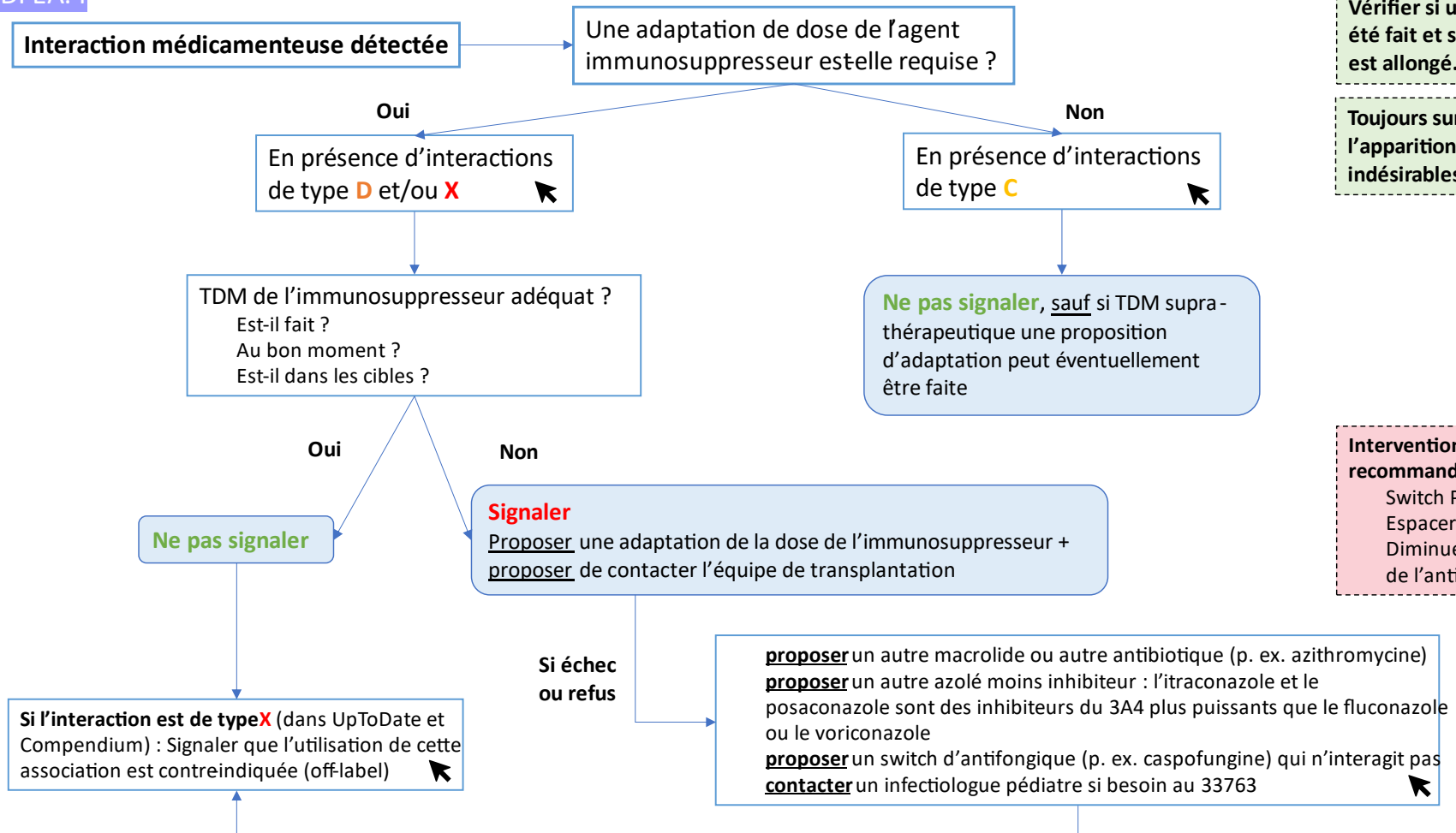
Rappel des conversions
 80 mmol/L = 0.08 mmol/mL
 500 mmol/L = 0.5 mmol/mL

Signes d'une hypoglycémie :

- Anxiété, hypersudation, tachycardie, pâleur, tremblement, faim, nausée
- Céphalées, troubles du comportement, vertiges, altération de l'état de conscience (coma, convulsions)
- Faim, vision trouble, somnolence, faiblesse



DFEA.4



Vérifier si un ECG a été fait et si le QT est allongé.

Toujours surveiller l'apparition d'effets indésirables !

Interventions non recommandées :
Switch PO → IV
Espacer les doses
Diminuer la dose de l'antimicrobien

DFEA.4

Profil de risque des interactions selon Lexicomp (UpToDate)

	Ciclosporine (ex. Sandimmun)	Tacrolimus (ex. Prograf)	Sirolimus (ex. Rapamune)	Everolimus (ex. Certican)
Clarithromycine (ex. Klacid)	D	D	D	X
Erythromycine (ex. Erythrocin)	C	C	D	D
Fluconazole (ex. Diflucan)	C	D	D	C
Itraconazole (ex. Sporanox)	D	D	D	X
Posaconazole (ex. Noxafil)	D	D	X	X
Voriconazole (ex. Vfend)	D	D	X	D

Taux post-transplantation rénale :

Taux résiduel **deciclosporine**

- Mois 0 – 3 : 250 – 350 mcg/L
- Mois 3 – 6 : 200 – 250 mcg/L
- Mois 6 – 12 : 150 – 200 mcg/L
- Mois 12 – 24 : 120 – 150 mcg/L
- Mois 24 : 100 mcg/L

Taux résiduel **detacrolimus**

- Mois 0 – 1 : 8 – 12 ng/mL
- Mois 3 – 5 : 8 – 10 ng/mL
- Mois 6 – 11 : 6 – 8 ng/mL
- Mois 12 – 24 : 5 – 6 ng/mL
- > Mois 24 : 4-6 ng/mL

Taux post-transplantation hépatique :

Taux résiduel **detacrolimus**

- 1^{er} mois post-transplantation : 10– 15 ng/mL
- 2 – 6 mois post-transplantation : 7– 10 ng/mL
- > 6 mois post-transplantation : 4– 6 ng/mL

Taux en prévention GvH :

Taux résiduel **deciclosporine**

- 100 – 150 mcg/L pour les leucémies
- 150 – 200 mcg/L pour les pathologies non malignes

X	<p>Avoid Combination Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.</p>
D	<p>Consider Therapy Modification Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents.</p>
C	<p>Monitor Therapy Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.</p>

Attention également au **risque de QT long**,
notamment si présence de :

- Tacrolimus
- Clarithromycine
- Erythromycine
- Posaconazole
- Voriconazole

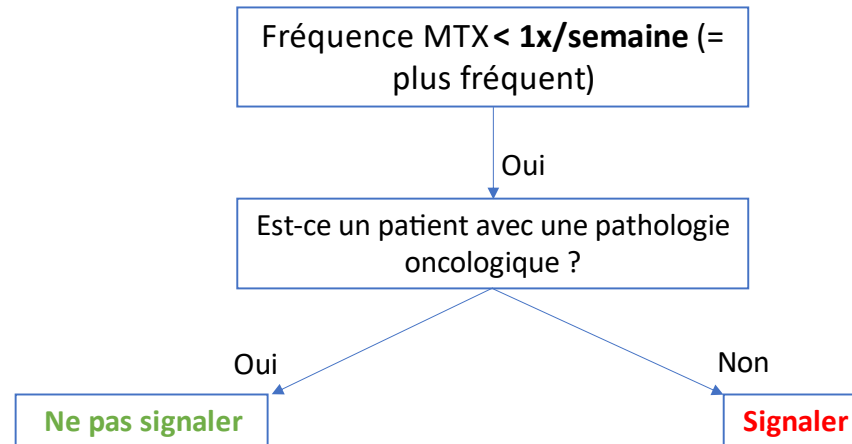


Spectre d'activité des antifongiques selon le type de champignon

	Polyènes		Antifongiques azolés					Echino-candines	Pyrimidines
	AMB	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	5FC		
<i>C. albicans</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
<i>C. glabrata</i>	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
<i>C. parapsilosis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
<i>C. krusei</i>	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Red	
<i>C. tropicalis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
<i>C. guilliermondii</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
<i>C. lusitanae</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	
<i>C. rugosa</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	White	
<i>C. inconspicua</i>	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	White	
<i>C. norvegensis</i>	Green	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	White	
<i>C. auris</i>	Green	Red	Green	Yellow	Green	Green	Green	White	
<i>Cryptococcus spp.</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	

	Polyènes		Antifongiques azolés					Echino-candines	Pyrimidines
	AMB	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	5FC		
<i>A. fumigatus</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Red	
<i>A. flavus</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Red	
<i>A. niger</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Red	
<i>A. terreus</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Red	
Mucorales	Green	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	
<i>Fusarium</i>	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red	Red	
<i>L. prolificans</i>	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	
<i>S. apiospermum</i>	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Green	Red	Red	
<i>P. boydii</i>	Red	Red	Red	Green	Green	White	Red	Red	

M. Cornet. Les infections fongiques de l'immunodéprimé : Candidose, aspergillose, cryptococcose et pneumocystose. Stratégies thérapeutiques des infections fongiques invasives. CHU de Grenoble. Présentation lors du CAS de pharmacie clinique – pharmacothérapie en 2023.



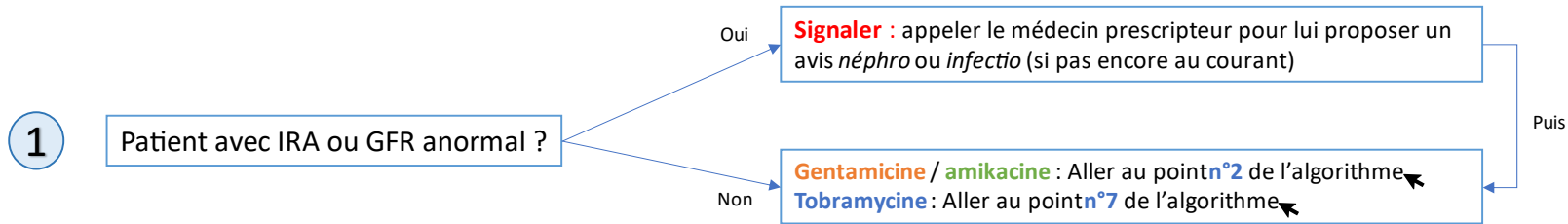
Toujours rechercher :

- Facteurs de risque de toxicité : hautes doses, insuffisance rénale, interactions
- Type de pathologie (onco, rhumato, etc.)
- Type de prescription (PO, SC, IV)

Si un autre problème apparaît et est considéré comme pertinent (p. ex. interaction médicamenteuse, IRA), possible **d'avertir le médecin en charge.**

Indications non-oncologiques de méthotrexate :
(non exhaustif)

- Dermatite atopique
- Sclérodermie
- Psoriasis
- Dermatomyosite
- Arthrite juvénile idiopathique
- Maladie de Crohn



Insuffisance rénale aiguë selon KDIGO pédiatrique (* néonatal)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse (en mL/kg/h)
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base en 1 à 7 jours Ou $\uparrow \geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ en 48 h	< 0.5 sur 6 à 12h (* > 0.5 et <1 sur 24h)
2	2 à 2,9 x créatinine de base	< 0.5 sur $\geq 12\text{h}$ (* > 0.3 et < 0.5 sur 24h)
3	3 x créatinine de base Ou $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ (* $\geq 221 \mu\text{mol/L}$) Ou mise en route de l'épuration extra-rénale Ou DFG < 35 mL/min/1.73 m ²	< 0.3 sur $\geq 24\text{h}$ Ou anurie sur $\geq 12\text{h}$

Calcul du GFR selon la formule de Schwartz

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = \frac{36.5 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/L)}}$$

GFR anormal :

- Enfant > 2 ans : GFR < 60 mL/min/1.73m²
- Enfant < 2 ans : GFR < limite inférieure selon tableau

Age	Clearance (ml/min per 1.73 m ²)
Pre-term infants	
1-3 days	14.0±5
1-7 days	18.7±5.5
4-8 days	44.3±9.3
3-13 days	47.8±10.7
1.5-4 months	67.4±16.6
Term infants	
1-3 days	20.8±5.0
4-14 days	36.8±7.2
1-3 months	85.3±35.1
4-6 months	87.4±22.3
7-12 months	96.2±12.2
1-2 years	105.2±17.3

Schwartz, G.J., Furth, S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22, 1839-1848 (2007)

Adaptation de la dose de **gentamicine / amikacine**

Vérification de la posologie de départ

Enfants > 44 semaines d'âge corrigé à 18 ans

POSOLOGIE GENTAMICINE

ODD = 1x/jour

- ❖ 7.5 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour
- ❖ Patients muco : 10 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :

 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 – 18 heures si Clcr 30– 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10– 29 mL/min
 - 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

POSOLOGIE AMIKACINE

ODD = 1x/jour

- ❖ 15 – 20 mg/kg toutes les 24h, max 1.5 g/jour
- ❖ Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, muco.), des doses plus élevées peuvent être nécessaires → *consultation infectiologue* (tel : 33763)

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 5 – 7.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :

 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 heures si Clcr 30– 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10– 29 mL/min
 - 48 heures si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé

POSOLOGIE GENTAMICINE

Âge gestationnel (semaines)	Âge postnatal (jours de vie)	Dose (mg/kg/h)	Intervalle (heure)
< 30	< 7	5	48
	≥ 7	5	36 (ou selon TDM)
30 – 37	< 7	5	36
	≥ 7	4	24 (ou selon TDM)
37 – 44	tous	4	24 (ou selon TDM)

Signaler : Proposer une adaptation de la dose au médecin prescripteur selon le taux retrouvé

Gentamicine :
Voir algorithmes n°4 (si enfants > 44 semaines) ou n°5/6 (si enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé)

Amikacine :
Voir algorithme n°3

Enfants > 44 semaines
d'âge corrigé à 18 ans

3 Amikacine

POSOLOGIE AMIKACINE

ODD = 1x/jour
❖ 15 – 20 mg/kg toutes les 24h, max 1.5 g/jour
❖ Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, muco.), des doses plus élevées peuvent être nécessaires → *consultation infectiologue* (tel : 33763)

MDD (> 1x/jour) et IR
❖ Dose : 5 – 7.5 mg/kg/dose
❖ Intervalle :
8 heures si Clcr > 50 mL/min
12 heures si Clcr 30– 50 mL/min
18 – 24 heures si Clcr 10– 29 mL/min
48 heures si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Comment l'amikacine est-elle administrée ?

1x/jour

> 1x/jour

Administration ODD :
Taux résiduel ciblé : < 5 mg/L

Administration MDD et insuffisance rénale :
Taux résiduel ciblé : < 7.5 mg/L
Taux pic ciblé : 20 – 30 mg/L ou 8 – 10 fois la CMI du germe

Signaler

Si taux résiduel ≥ 5 mg/L
 Augmenter l'intervalle de 12 heures
 Refaire un taux résiduel avant la 3^e dose

Signaler

Si taux résiduel ≥ 7.5 mg/L
 Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin

Signaler

Si taux pic < 20 mg/L
 Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic, prolonger l'intervalle

Signaler

Si taux pic > 30 mg/L
 Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Contrôler le taux résiduel avant la 3^e dose et mesurer le taux pic 30min après la 3^e dose

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel 33763)

Enfants > 44 semaines
d'âge corrigé à 18 ans

4 Gentamicine

Comment la gentamicine est-elle administrée ?

1x/jour

> 1x/jour

Administration ODD :
Taux résiduel ciblé : ≤ 1 mg/L

Signaler

Si taux résiduel > 1 mg/L
 Augmenter l'intervalle de 12 heures
 Refaire un taux résiduel avant la 3^e dose

Administration MDD et insuffisance rénale :
Taux résiduel ciblé : ≤ 2 mg/L
Taux pic ciblé : 5 – 10 mg/L ou 8 – 10 fois la CMI du germe

Signaler

Si taux résiduel > 2 mg/L
 Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin

Signaler

Si taux pic < 5 mg/L
 Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic
 Si taux résiduel > 0.5mg/L : augmenter aussi l'intervalle

Signaler

Si taux pic > 10 mg/L
 Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Contrôler le taux résiduel avant la 3^e dose et mesurer le taux pic 30min après la 3^e dose

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel°83763)

POSOLOGIE GENTAMICINE

ODD = 1x/jour

- ❖ 7.5 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour
- ❖ Patients muco : 10 mg/kg toutes les 24h, max 500 mg/jour

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose

❖ Intervalle :

8 heures si Clcr > 50 mL/min

12 – 18 heures si Clcr 30– 50 mL/min

18 – 24 heures si Clcr 10– 29 mL/min

48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé

5 Gentamicine

Protocole standard = patient sans atteinte rénale
→ Mesure du taux à l'équilibre

POSOLOGIE GENTAMICINE			
Âge gestationnel (semaines)	Âge postnatal (jours de vie)	Dose (mg/kg/h)	Intervalle (heure)
< 30	< 7	5	48
	≥ 7	5	36 (ou selon TDM)
30 – 37	< 7	5	36
	≥ 7	4	24 (ou selon TDM)
37 – 44	tous	4	24 (ou selon TDM)

Taux résiduel : A mesurer avant la 3^{ème} dose si le ttt est poursuivi > 48h
→ Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L

Taux pic : A mesurer uniquement si indiqué → pas de mesure en routine (exception : posologie différente des recommandations, 3^{ème} secteur ou non réponse au ttt)
→ Taux pic ciblé : 5 – 10 mg/L ou 8 – 10 fois la CMI du germe

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Si taux résiduel < 0.5 mg/L
I. Intervalle actuel de 24h :
Si la dose est correcte, continuer le ttt sans changement
II. Intervalle actuel de 36h :
↓ intervalle à 24h, contrôler taux avant 3^{ème} dose
III. Intervalle actuel de 48h :
↓ intervalle à 36h, contrôler taux avant 3^{ème} dose

Si taux résiduel > 2 mg/L
I. Intervalle actuel de 24h :
↑ intervalle à 36h, continuer avec cet intervalle et contrôler taux avant 3^{ème} dose
II. Intervalle actuel de 36h :
↑ intervalle à 48h, continuer avec cet intervalle et contrôler taux avant 3^{ème} dose
III. Intervalle actuel de 48h :
Ne pas donner la prochaine dose, contrôler le taux après 24h

Si taux résiduel > 3 mg/L
Intervalle correct pour l'âge :
Ne pas donner la prochaine dose, contrôler le taux après 24h

Si taux pic < 5 mg/L
 ↑ la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic
 Si le taux résiduel est > 0.5 mg/L : ↑ également l'intervalle (d'une demi-vie estimée environ)

Si taux pic > 10 mg/L
 ↓ la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel°r33763)

DFA.6

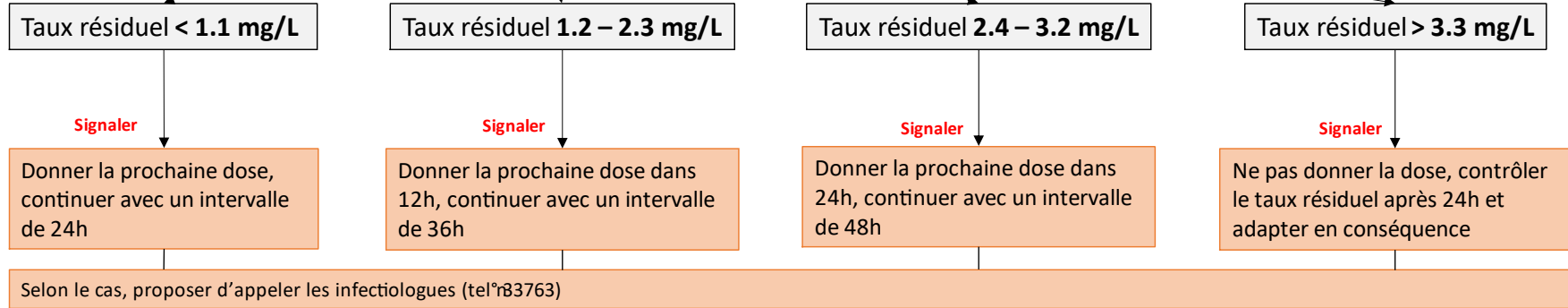
Enfants prématurés jusqu'à 44 semaines d'âge corrigé

6 Gentamicine

POSOLOGIE GENTAMICINE			
Âge gestationnel (semaines)	Âge postnatal (jours de vie)	Dose (mg/kg/h)	Intervalle (heure)
< 30	< 7	5	48
	≥ 7	5	36 (ou selon TDM)
30 – 37	< 7	5	36
	≥ 7	4	24 (ou selon TDM)
37 – 44	tous	4	24 (ou selon TDM)

Protocole 1^{ère} dose = patient avec suspicion d'atteinte rénale
 → Diurèse < 1 mL/kg/h dès 2 jours de vie

Donner la 1^{ère} dose selon schéma posologique, contrôler le taux résiduel 24h après l'administration
 → Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L



7 Tobramycine

Vérification de la posologie de départ

Adaptation de la dose de **tobramycine**

POSOLOGIE TOBRAMYCINE

1. Posologie néonatale

Âge gestationalnel	Âge postnatal	Dose	Intervalle
< 30 semaines	≤ 14 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 48h
	> 14 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 36h
30 à 34 semaines	≤ 10 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 36h
	> 10 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 24h
≥ 35 semaines	≤ 7 jours	4 mg/kg/dose	Toutes les 24h
	> 7 jours	5 mg/kg/dose	Toutes les 24h

2. Posologie pédiatrique

ODD = 1x/jour

- ❖ 1 mois à 12 ans : 6– 7.5 mg/kg/dose 1x/jour
- ❖ 12 ans à 18 ans : 3– 7 mg/kg/dose 1x/jour
- ❖ Patients muco (1 mois à 18 ans) : 10– 12 mg/kg/dose 1x/jour

NB : Actuellement, la tobramycine devrait être administrée 1x/jour si pas d'insuffisance rénale.

MDD (> 1x/jour) et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :
 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 – 18 heures si Clcr 30– 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10– 29 mL/min
 - 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Signaler : Proposer une adaptation de la dose au médecin prescripteur selon le taux retrouvé

Voir **algorithme 8** : adaptation pédiatrique

8 **Tobramycine**

Comment la tobramycine est-elle administrée ?

1x/jour

> 1x/jour

Administration ODD :
Taux résiduel ciblé : **< 1 mg/L**

Administration MDD et insuffisance rénale :
Taux résiduel ciblé : **< 2 mg/L**
Taux pic ciblé : **5 – 12 mg/L** ou **8 – 10 fois la CMI** du germe

Signaler

Signaler

Signaler

Signaler

Si taux résiduel ≥ 1 mg/L
 Augmenter l'intervalle de 12 heures
 Refaire un taux résiduel avant la 3^ee dose

Si taux résiduel ≥ 2 mg/L
 Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin

Si taux pic < 5 mg/L
 Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic
 Si taux résiduel > 0.5 mg/L : augmenter aussi l'intervalle

Si taux pic > 12 mg/L
 Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic

Contrôler le taux résiduel avant la 3^ee dose et mesurer le taux pic 30min après la 3^ee dose

Selon le cas, proposer d'appeler les infectiologues (tel°r33763)

Posologie tobramycine

ODD

- ❖ 1 mois à 12 ans : 6 – 7.5 mg/kg/dose 1x/jour
 - ❖ 12 ans à 18 ans : 3 – 7 mg/kg/dose 1x/jour
 - ❖ Patients muco (1 mois à 18 ans) : 10 – 12 mg/kg/dose 1x/jour
- NB : Actuellement, la tobramycine devrait être administrée 1x/jour si pas d'insuffisance rénale.

MDD et IR

- ❖ Dose : 2 – 2.5 mg/kg/dose
- ❖ Intervalle :
 - 8 heures si Clcr > 50 mL/min
 - 12 – 18 heures si Clcr 30 – 50 mL/min
 - 18 – 24 heures si Clcr 10 – 29 mL/min
 - 48 – 72 heures et selon taux si Clcr < 10 mL/min ou hémodialyse

Anti-Xa thérapeutique : 0.5 – 1 UI/mL
 Anti-Xa prophylactique : 0.3 – 0.5 UI/mL

****** Possibilité de proposer de passer à une HNF
Proposer de contacter un hématologue ou néphrologue au besoin

HBPM et GFR **10 – 29** mL/min

Enfants < 2 mois

Prophylaxie :

- Dose diminuée de **70%** ? (Dose avec FR_{normale} : 0.75 mg/kg/dose 2x/j) ou
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? et
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui
non

Ne pas signaler
 Signaler**

Traitement :

- Dose diminuée de **70%** ? (Dose avec FR_{normale} : 1.5 mg/kg/dose 2x/j) ou
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? et
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui
non

Ne pas signaler
 Signaler**

Enfants > 2 mois

Prophylaxie :

- Dose diminuée de **70%** ? (Dose avec FR_{normale} : 0.5 mg/kg/dose 2x/j) ou
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? et
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui
non

Ne pas signaler
 Signaler**

Traitement :

- Dose diminuée de **70%** ? (Dose avec FR_{normale} : 1 mg/kg/dose 2x/j) ou
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? et
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui
non

Ne pas signaler
 Signaler**

*FR : fonction rénale

Anti-Xa thérapeutique : 0.5 – 1 UI/mL
Anti-Xa prophylactique : 0.3 – 0.5 UI/mL

****** Possibilité de proposer de passer à une HNF
Proposer de contacter un hématologue ou néphrologue au besoin

HBPM et GFR < 10 mL/min

Enfants < 2 mois

Prophylaxie :
- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ?
(Dose avec FR_{normale} : 0.75 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

Traitement :
- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ?
(Dose avec FR_{normale} : 1.5 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

Enfants > 2 mois

Prophylaxie :
- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ?
(Dose avec FR_{normale} : 0.5 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

non

Signaler**

Traitement :
- Dose diminuée de **50% et intervalle de 24h** ?
(Dose avec FR_{normale} : 1 mg/kg/dose 2x/j) **ou**
- Valeur de l'Anti-Xa dans les cibles ? **et**
- Moment de prise et intervalle adéquat des taux d'Anti-Xa ?

oui

Ne pas signaler

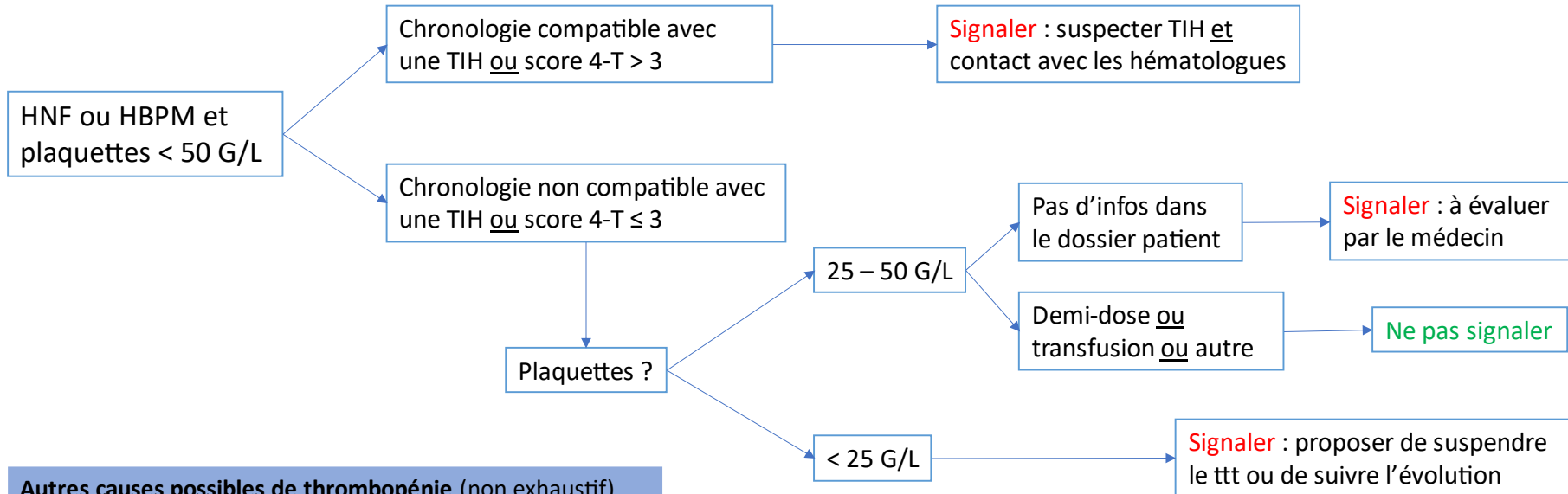
non

Signaler**

DFEA.8

Score – 4T

Considère la chute des thrombocytes, le timing, la présence de thrombose et l'existence de diagnostics alternatifs



Autres causes possibles de thrombopénie (non exhaustif)

- Infection / Sepsis
- Lupus
- PTI (purpura thrombopénique immunologique)
- Hypersplénisme / hépatopathie
- Chirurgie majeure / trauma
- ECMO / transfusion massive
- Leucémie / chimiothérapie / aplasie médullaire

Score 4-Ts

Catégorie / Points	2	1	0
Thrombopénie	> 50% de chute des plaquettes <u>ou</u> nadir ≥ 20 G/L	30 – 50% de chute des plaquettes <u>ou</u> nadir 10 – 19 G/L	< 30% de chute des plaquettes <u>ou</u> nadir < 10 G/L
Timing de la thrombopénie	Début clair entre J5 et J10 <u>ou</u> ≤ 1 jour, si exposition à l'héparine durant les 30 jours précédents	Diminution cohérente avec un début entre J5 et J10, mais le timing n'est pas clair <u>ou</u> diminution après J10 <u>ou</u> chute $\leq J1$ si exposition à l'héparine durant les 30 à 100 jours précédents	Chute des plaquettes < 4 jours sans exposition récente à l'héparine
Thrombose ou signe clinique	Nouvelle thrombose documentée ; nécrose cutanée ; ou réaction systémique aigüe après bolus d'héparine	Thrombose progressive/récurrente <u>ou</u> non confirmée mais cliniquement suspecté thrombose	Pas de thrombose <u>ou</u> thrombose précédant exposition à l'héparine
Autre cause de thrombopénie	Aucune cause évidente	Autre cause possible	Autre cause probable définie

Probabilité de TIH en fonction du score total :

- 6 – 8 : élevée
- 4 – 5 : intermédiaire
- 0 – 3 : faible

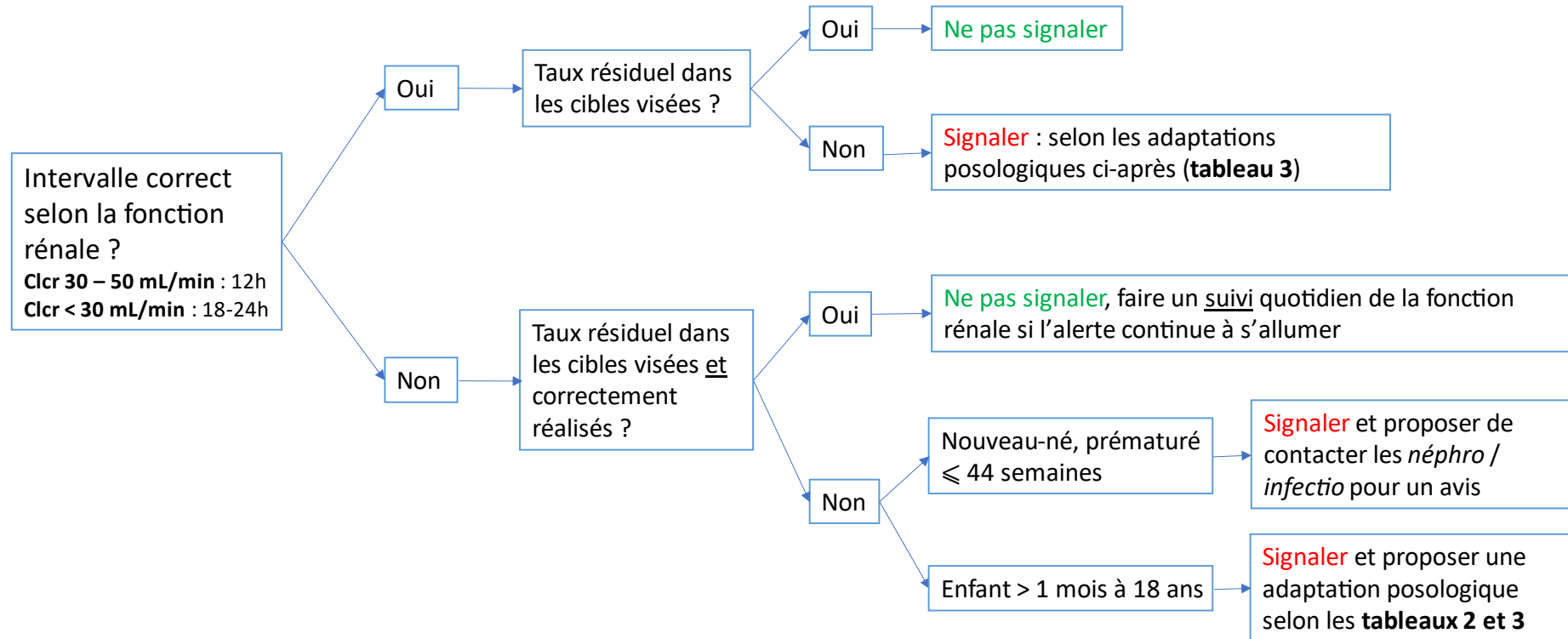


Tableau 1

VANCO chez le préma ou NN (≤ 44 sem)	Âge gestationnel ou âge corrigé [sem]	Dose de charge [mg/kg/dose]	Dose d'entretien [mg/kg/dose]	Intervalle [h]
Taux résiduel ciblé : 10–15 mg/L (infections sévères : 15–20 mg/L)	< 30	25	20	24
	30–34	25	20	18
	34–38	25	20	12
	38–44	25	15	8
Si suspicion atteinte rénale / oligo-anurie (diurèse < 0.5 à 1 mL/kg/h) → réévaluer les doses avec un médecin cadre				

Tableau 2

VANCO chez l'enfant > 1 mois à 18 ans	Situation clinique	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [h]
Taux résiduel ciblé : 10–15 mg/L (infections sévères : 15–20 mg/L)	Infection modérée	10 (max 500 mg/dose)	6
	Infection du SNC	15	6
	Infections sévères	15 (max 1g/dose)	6
	Insuffisance rénale $Cl_{\text{créat}}$	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [h]
	30–50 mL/min	10	12
	10–29 mL/min	10	18–24
	< 10 mL/min, hémodialyse	10	Donner 1 dose, puis selon taux
Dose maximale : 20 mg/kg/dose (dose journalière maximale totale : 2g/j (4g/j si infection sévère)			

Tableau 3

PROTOCOLE DOSAGE A L'EQUILIBRE	Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
Taux résiduel ciblé : 10 – 15 mg/L (infections sévères : 15 – 20 mg/L)	< 10 mg/L	24 heures	Raccourcir l'intervalle à 18 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		18 heures	Raccourcir l'intervalle à 12 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		12 heures	Raccourcir l'intervalle à 8 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		8 heures	Raccourcir l'intervalle à 6 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
		6 heures	Maintenir l'intervalle de 6 heures. Augmenter la dose selon : $dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{ciblée} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$ Max 2g/jour
	15 – 20 mg/L	(correct pour âge/fonction rénale)	Si infection sévère (taux visé 15 à 20 mg/L) : ne rien faire Si infection modérée (taux visé 10 à 15 mg/L) : augmenter l'intervalle par tranche de 6 heures (ex. si intervalle 12h, passer à 18h) Contrôler le taux résiduel avant la 4e dose.
> 20 mg/L	(correct pour âge/fonction rénale)	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler le taux résiduel après 12 heures et adapter la posologie et l'intervalle en fonction du résultat NB : Si perfusion continue, les cibles se situent entre 20 – 25 mg/L	

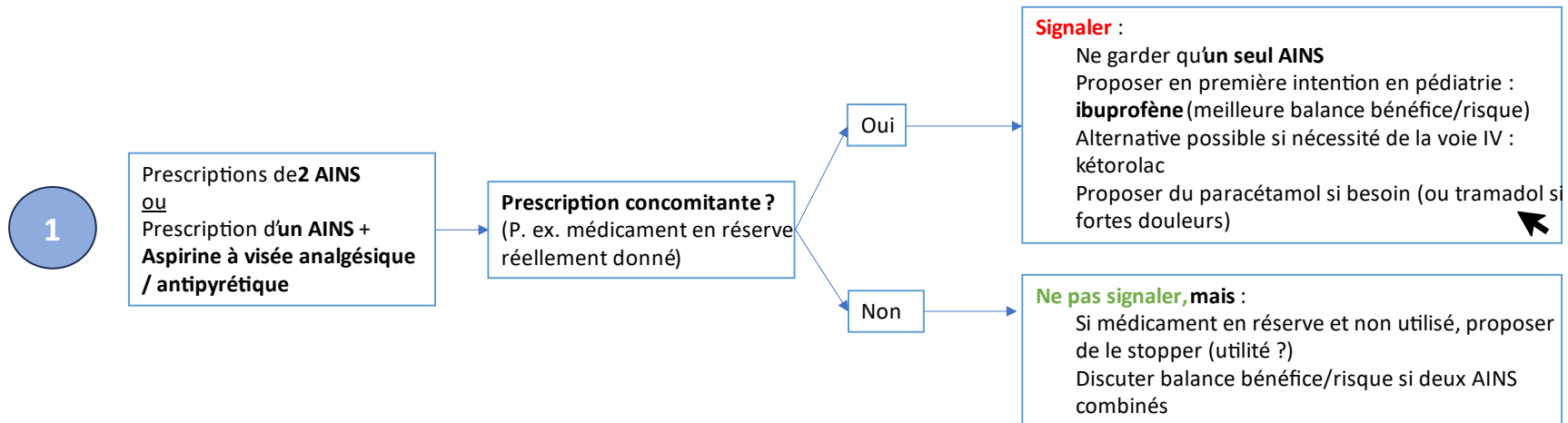
Nota Bene

Toujours vérifier :

- Posologie des AINS
- Facteurs de risque (FR) gastrointestinaux : p. ex. antécédents de saignements, médicaments concomitants à risque (anticoagulants).
- FR rénaux : p.ex. déshydratation, autres médicaments néphrotoxiques (règle NIKITAG), patient greffé, ...
- FR cardio-vasculaires : p. ex. antécédents d'ischémie, hypertension artérielle, ...
- Interactions (ex. IECA, diurétiques)

L'ibuprofène est l'AINS le plus employé non pas parce qu'il est plus efficace (efficacité identique entre AINS) mais parce qu'il est le plus sûr car plus de recul d'utilisation.

L'indométacine a été considérée comme traitement de 1^{er} choix lors de persistance du canal artériel pendant de nombreuses années aux HUG pour des raisons économiques. L'ibuprofène était utilisé en second choix ou lors d'insuffisance rénale. Dès 2021, une fabrication HUG à base d'ibuprofène est désormais disponible à faible coût. En raison d'une efficacité bien démontrée, d'une large utilisation mondiale et d'un profil d'effets indésirables plus favorable, l'ibuprofène HUG devient le traitement de 1^{er} choix pour la fermeture du canal artériel en néonatalogie.



2

Prescription d'un AINS +
Aspirine à visée anti-
agrégante

Décalage de la prise des
deux médicaments ?

Aspirine > 2 heures avant l'AINS **

Ne pas signaler

Aspirine < 2 heures avant
l'AINS **

Prise occasionnelle de l'AINS (12x) : **ne pas signaler**,
faire un suivi quotidien (alerte réenclenchée)
Prise à plus long terme : **signaler**
proposer de décaler les prises > 2 h
possible aussi de proposer un IPP pour
protection gastrique si à risque
proposer de switcher pour du paracétamol

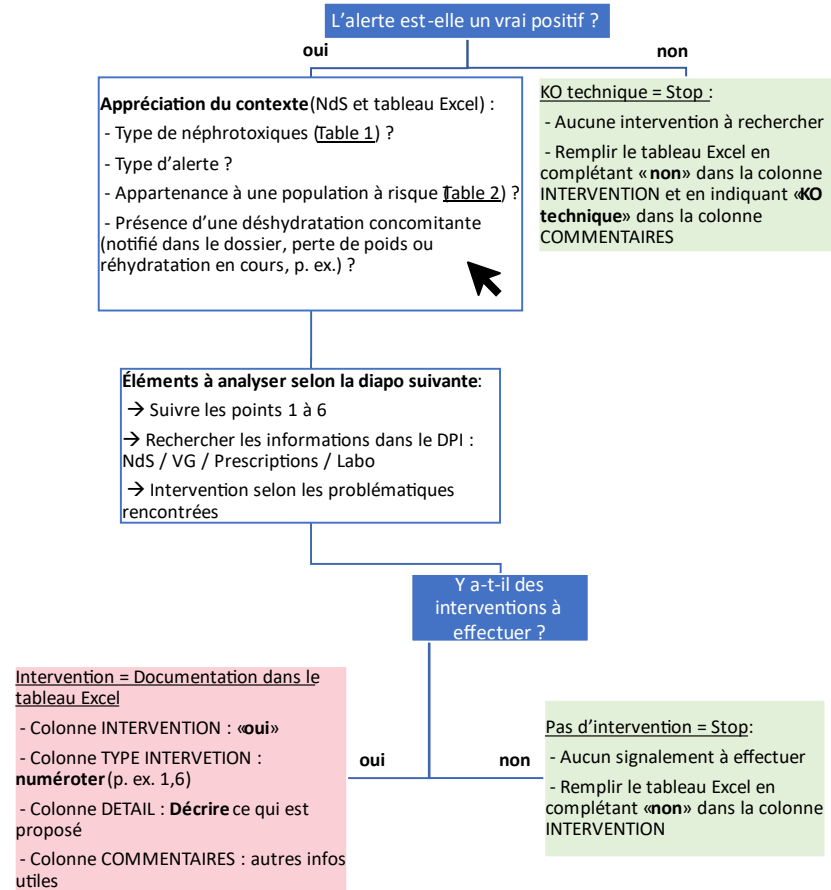
**Possibilité également d'administrer l'ibuprofène 8h avant l'Aspirine !
En pratique, difficile à faire, préférer l'administration de l'Aspirine tôt le matin (6h), au moins 2 heures avant celle de l'ibuprofène.

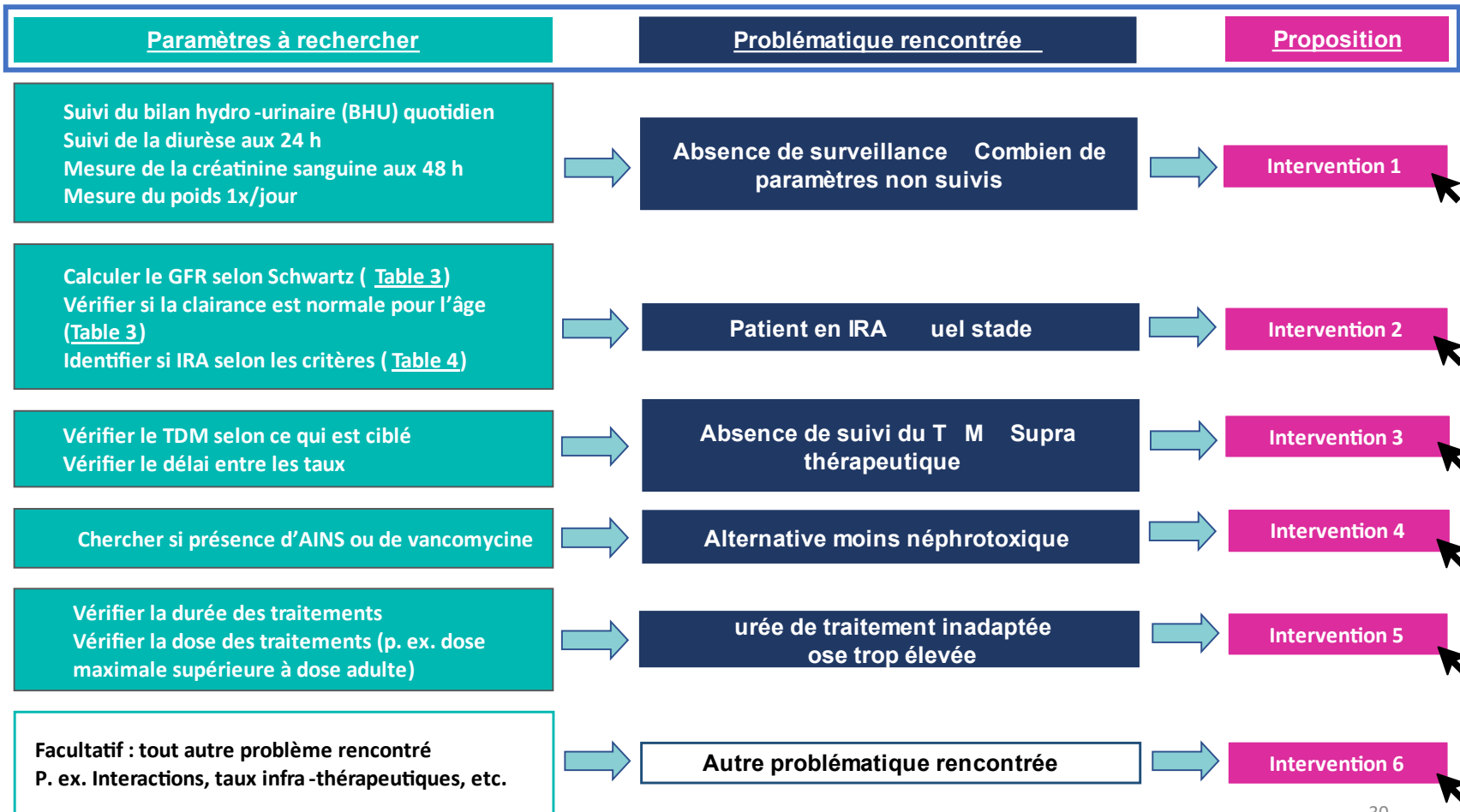
Tableau des types d'interactions entre les différents AINS selon Lexicomp(UpToDate)

	Acide acétyl-salicylique	Celecoxib	Ibuprofène	Indo-métacine	Ketorolac	Diclofénac	Métamizole	Acide méfénamique	Mésalazine	Sulfa-salazine
Acide acétyl-salicylique		D	D	D	X	D	D	D		
Celecoxib	D		X	X	X	X		X	C	C
Ibuprofène	D	X		X	X	X		X	C	C
Indométacine	D	X	X		X	X		X	C	C
Ketorolac	X	X	X	X		X		X	C	C
Diclofénac	D	X	X	X	X			X	C	C
Métamizole	D									
Acide méfénamique	D	X	X	X	X	X			C	C
Mésalazine		C	C	C	C	C		C		
Sulfasalazine		C	C	C	C	C		C		

X	<p>Avoid Combination Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.</p>
D	<p>Consider Therapy Modification Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents.</p>
C	<p>Monitor Therapy Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.</p>

Démarche pour toute nouvelle alerte





❖ Si 3 jours d un traitement néphrotoxique IV

Antibiotiques	Antiviraux	Antifongiques
Amikacine Gentamicine Tobramycine Vancomycine	Aciclovir Ganciclovir	Amphotericine B (Ambisome) Amphotericine B (Fungizone)

❖ Si 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants

AINS	Antibiotiques	Antiviraux	Antifongiques
Aspirine Célécoxib Ibuprofène Indométhacine Ketorolac Mesalazine (5-ASA) Sulfasalazine	Amikacine Colistiméthate Daptomycine Gentamicine Pentamidine Pipéracilline Pipéracilline/Tazobactam Polymyxine B Tobramycine Vancomycine	Aciclovir Cidofovir Foscarnet Ganciclovir Ténofovir Valaciclovir Valganciclovir	Amphotericine B (Ambisome®) Amphotericine B (Fungizone®)
Immunosupp.	IECA/AT inhib	Cytotoxiques	ivers
Ciclosporine Everolimus Méthotrexate Sirolimus Tacrolimus	Captopril Enalaprilat Enalapril Lisinopril Losartan Valsartan	Carboplatine Cisplatine Ifosfamide Mitomycine	Deferasirox Lithium Topiramate Zonisamide

Table 2 – Population à risque

- Naissance prématurité < 32 semaines ou poids de naissance < P3
- Maladies rénales connues
 - Antécédents d'infection urinaire ou cicatrices rénales
 - Néphrectomie totale ou partielle
 - Malformation du rein ou du tractus urinaire
- Antécédents d'IRA
- Mucoviscidose
- Obésité ou malnutrition chronique
- Patient transplanté d'organe solide ou de moelle
- Cardiopathie congénitale

Table 3 – Calcul du débit de filtration glomérulaire (GFR)

Calcul du GFR selon la formule de Schwartz

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{36.5 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/L)}}$$

Age	Clearance (ml/min per 1.73 m ²)
Pre-term infants	
1–3 days	14.0±5
1–7 days	18.7±5.5
4–8 days	44.3±9.3
3–13 days	47.8±10.7
1.5–4 months	67.4±16.6
Term infants	
1–3 days	20.8±5.0
4–14 days	36.8±7.2
1–3 months	85.3±35.1
4–6 months	87.4±22.3
7–12 months	96.2±12.2
1–2 years	105.2±17.3

Schwartz, G.J., Furth, S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* **22**, 1839–1848 (2007)

32

Table 4 – Insuffisance rénale aigue selon KDIGO pédiatrique (* néonatal)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse (en mL/kg/h)
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base en 1 à 7 jours Ou $\uparrow \geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ en 48 h	< 0.5 sur 6 à 12h (* > 0.5 et <1 sur 24h)
2	2 à 2,9 x créatinine de base	< 0.5 sur $\geq 12\text{h}$ (* > 0.3 et < 0.5 sur 24h)
3	3 x créatinine de base Ou $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ (* $\geq 221 \mu\text{mol/L}$) Ou mise en route de l'épuration extra - rénale Ou DFG < 35 mL/min/1.73 m ²	< 0.3 sur $\geq 24\text{h}$ Ou anurie sur $\geq 12\text{h}$

Si une seule créatinine disponible sur les 6 derniers mois dans DPI

Prendre la médiane des valeurs de référence dans DPI comme valeur de base

Si plusieurs créatinines disponibles dans DPI:

Prendre la valeur de créatinine la plus basse sur le dernier mois comme valeur de base. Si non disponible, remonter à 3 à 6 mois

Algorithme
NIKITAG

Estimation fonction rénale:

Formule Schwartz modifié : $eGFR = 36.5 \times Taille_{(cm)} / créatinine_{(\mu mol/l)} \text{ ml/min/1.73m}^2$

*Formule Zappitelli : $eGFR = 75.94 / [CystatineC^{1.17}] \text{ ml/min/1.73m}^2$ * (si transplantation rénale, x 1.2)

Age	1 sem	2-8 sem	8 sem-2 ans	> 2ans
GFR (ml/min/1.73m ²)	40	65	95	140 (♂) 126 (♀)

Diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aigue

$$FE_{Na} = (Na_{urines} \times Créat_{plasma} / Na_{plasma} \times Créat_{urines}) \times 100\%$$

- FE_{Na} <1% → origine pré-rénale

- FE_{Na} >2% → nécrose tubulaire aigue

$$*FE_{urée} (\%) = (Urée_{urines} \times Créat_{plasma} / Urée_{plasma} \times Créat_{urines}) \times 100\%$$

- FE_{urée} <35% → origine pré-rénale

- FE_{urée} >50% → nécrose tubulaire aigue

*En cas d'utilisation des diurétiques

Hématurie au stix :
demander sédiment urinaire

Classification de l'insuffisance rénale chronique

Stades	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	> 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15 ou dialyse

Cystatine C

Age	(mg/l)
Prématurés	1.34-2.57
Nouveau-nés	1.34-2.23
8 jours -1an	0.75-1.87
1-3 ans	0.68-1.60
3-16 ans	0.51-1.31

Nombre	> 3-5 / champ
Morphologie globules rouges	- Dymorphiques : origine rénale - Normaux : origine voies urinaires

Evaluation tubulaire

- Gazométrie
- Trou anionique sanguin
- Taux de réabsorption de phosphates (TRP)
- β₂-microglobuline urinaire
- Aminoacidurie
- Glycosurie
- Osmolarité
- Calciurie

Trou anionique sanguin : $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$
Normal : 8-14 mmol/l
Trou anionique urinaire : $Na^+ + K^+ - Cl^-$
Si acidose métabolique à trou anionique sanguin normal → recherche origine de pertes de HCO₃⁻
TA_U < 0 → pertes intestinales
TA_U > 0 → pertes rénales (acidose tubulaire rénale)

Rapport protéine U /créatinine U

$Prot_{(mg/l)} / créat_{(\mu mol/l)} \times 1000$
> 2 ans < 20 g/mol
< 2 ans < 50 g/mol
Protéinurie néphrotique > 200 g/mol

Rapport albumine U /créatinine U

> 2 ans < 2.5 g/mol
< 2ans < 5 g/mol

$$TRP (\%) = 1 - (Ph_{urine} \times Creat_{serum} / Ph_{serum} \times Creat_{urine}) \times 100$$

Bilan lithiase (spot urinaire)

Rapport calcium U /créatinine U

Age	(mmol/mmol)
< 1 an	< 2.2
1-3 ans	< 1.5
3-5 ans	< 1.1
5-7 ans	< 0.8
7-17 ans	< 0.7

Rapport oxalate U / créatinine U

Age	mmol/ mol	mg/g
0-6 mois	< 360	< 260
7-24 mois	< 174	< 139
2-5 ans	< 101	< 80
5-14 ans	< 82	< 65
> 16 ans	< 40	< 32

Rapport citrate U/créatinine U

Age	mol/mol	g/g
< 5 ans	> 0.25	> 0.42
> 5 ans	> 0.15	> 0.25

Rapport acide urique U/créatinine U

Age	mmol/mmol	mg/mg
< 5 ans	< 1.10	< 1.64
> 5 ans	< 0.4	< 0.6

Cystine urinaire

Dépistage : test de Brand (test qualitatif)

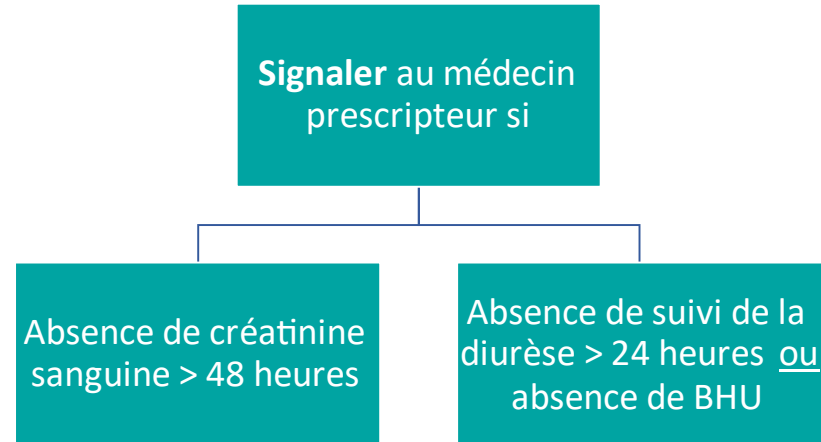
Rapport cystine U / créatinine U
< 30 μmol/mmol

Acides aminés urinaires et sanguins



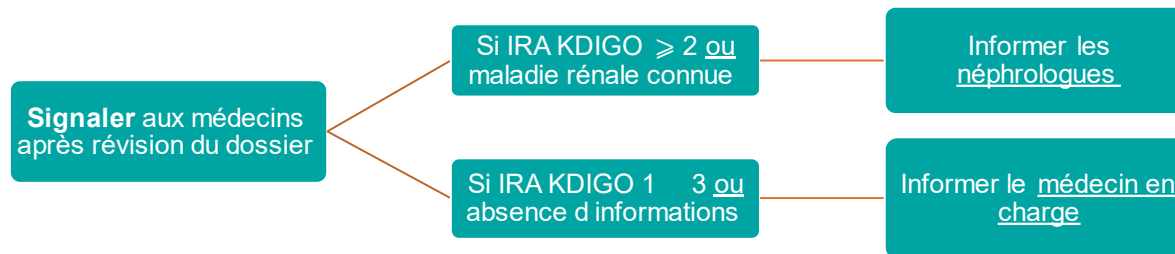
Unité romande de néphrologie pédiatrique
V. Spyropoulou/E. Gonzalez/P. Parvex

INTERVENTION 1 : Suivi ou surveillance inadéquate

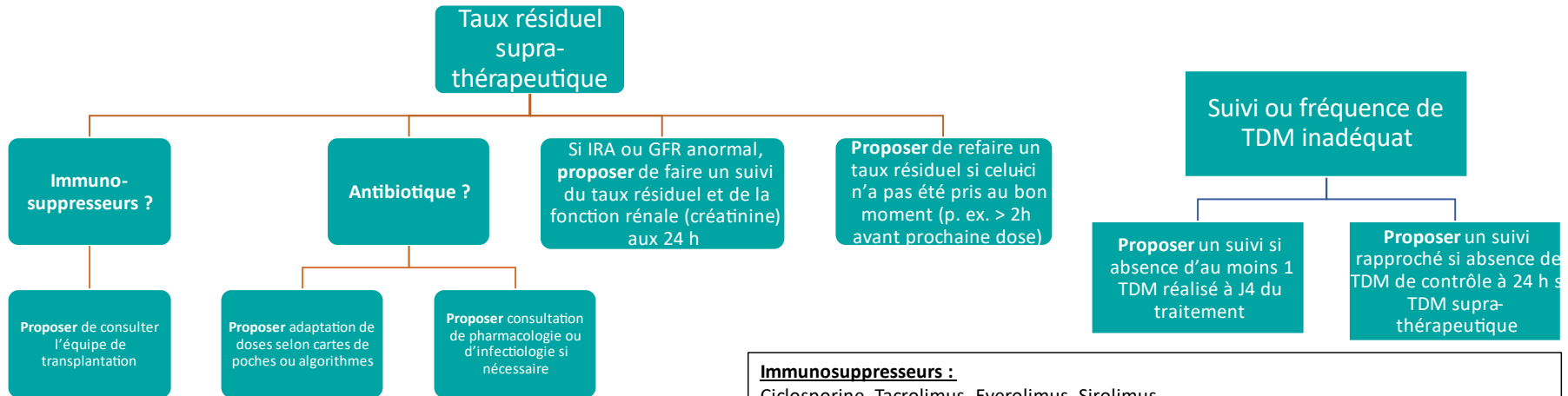


NB : Une absence de suivi du poids seule ne suffit pas pour une intervention mais peut être mentionné en cas d'oubli de suivi de diurèse ou de créatinine

INTERVENTION 2 : GFR anormal / Insuffisance rénale aigue



INTERVENTION 3 : TDM inadéquat



Antibiotiques :

- Taux résiduel cible pour **amikacine** : < 5 mg/L (ODD) ou < 7.5 mg/L (MDD)
- Taux résiduel cible pour **gentamicine** : ≤ 1 mg/L (ODD) ou ≤ 2 mg/L (MDD)
- Taux résiduel cible pour **tobramycine** : < 1 mg/L (ODD) ou < 2 mg/L (MDD)
- Taux résiduel cible pour **vancomycine** : 10 – 15 mg/L (infections sévères : 15–20 mg/L)

Amikacine/gentamicine/tobramycine: Schéma MDD (multiple daily dosing) avec mesure des taux pic et résiduel est maintenu en cas d'insuffisance rénale (Clcréat<50 ml/min), ou de situations cliniques particulières. Sinon ODD à privilégier (moins néphrotoxique).

Immunosuppresseurs :

Ciclosporine, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus

Faire spécifier le taux cible à l'équipe en charge et considérer comme pathologique si > limite supérieure

Taux post-transplantation rénale :

- Taux résiduel **deciclosporine**
 - Mois 0 – 3 : 250 – 350 mcg/L
 - Mois 3 – 6 : 200 – 250 mcg/L
 - Mois 6 – 12 : 150 – 200 mcg/L
 - Mois 12 – 24 : 120 – 150 mcg/L
 - Mois 24 : 100 mcg/L
- Taux résiduel **detacrolimus**
 - Mois 0 – 1 : 8 – 15 ng/mL
 - Mois 3 – 5 : 8 – 10 ng/mL
 - Mois 6 – 11 : 6 – 8 ng/mL
 - Mois 12 – 24 : 5 – 6 ng/mL
 - > Mois 24 : 4-6 ng/mL

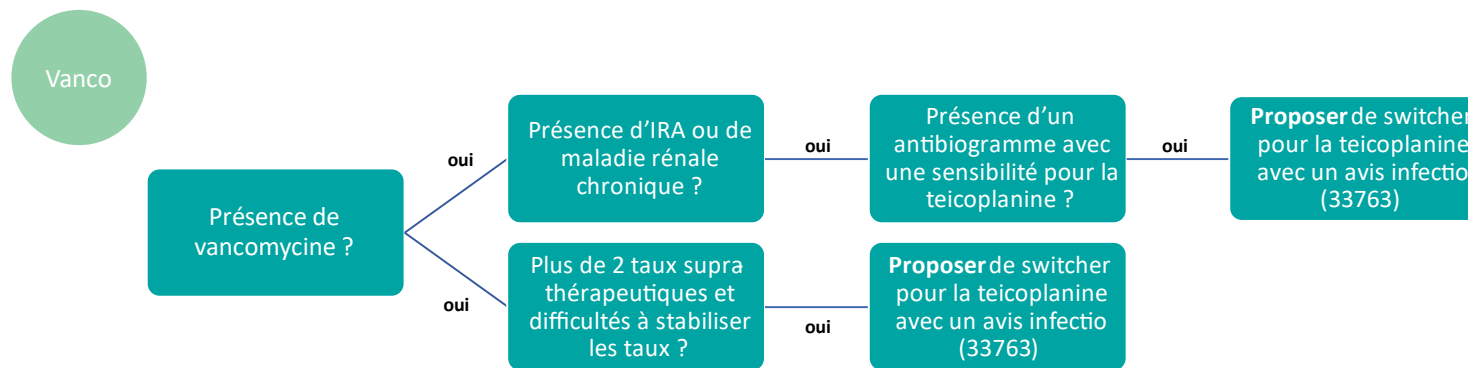
Taux post-transplantation hépatique :

- Taux résiduel **detacrolimus**
 - 1^{er} mois post-transpl. : 10– 15 ng/mL
 - 2 – 6 mois post-transpl. : 7– 10 ng/mL
 - > 6 mois post-transpl. : 4– 6 ng/mL

Taux en prévention GvH :

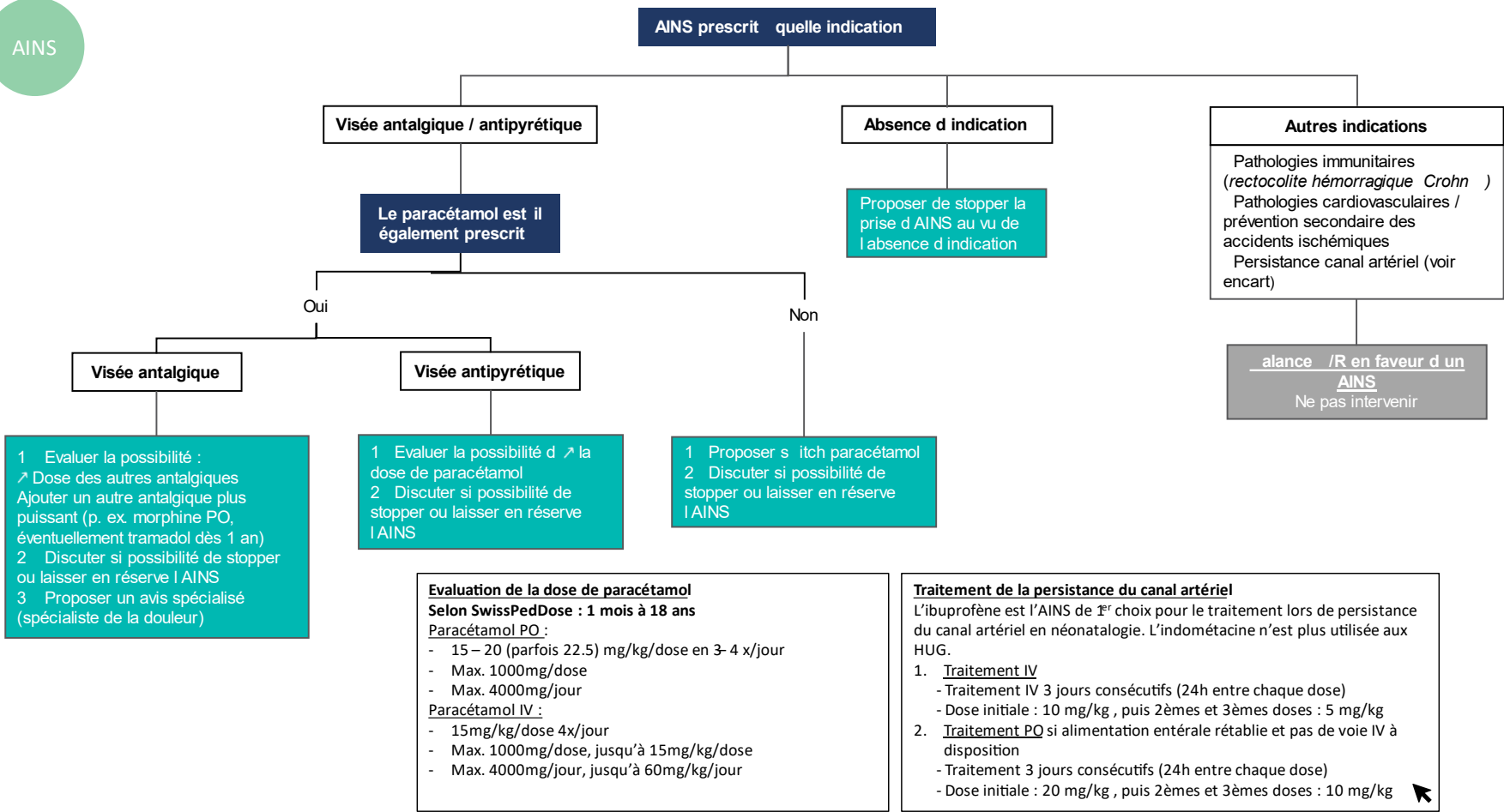
- Taux résiduel **deciclosporine**
 - 100 – 150 mcg/L pour les leucémies
 - 150 – 200 mcg/L pour les pathologies non malignes

- 1) Vancomycine vs teicoplanine
- 2) Ibuprofène vs paracétamol

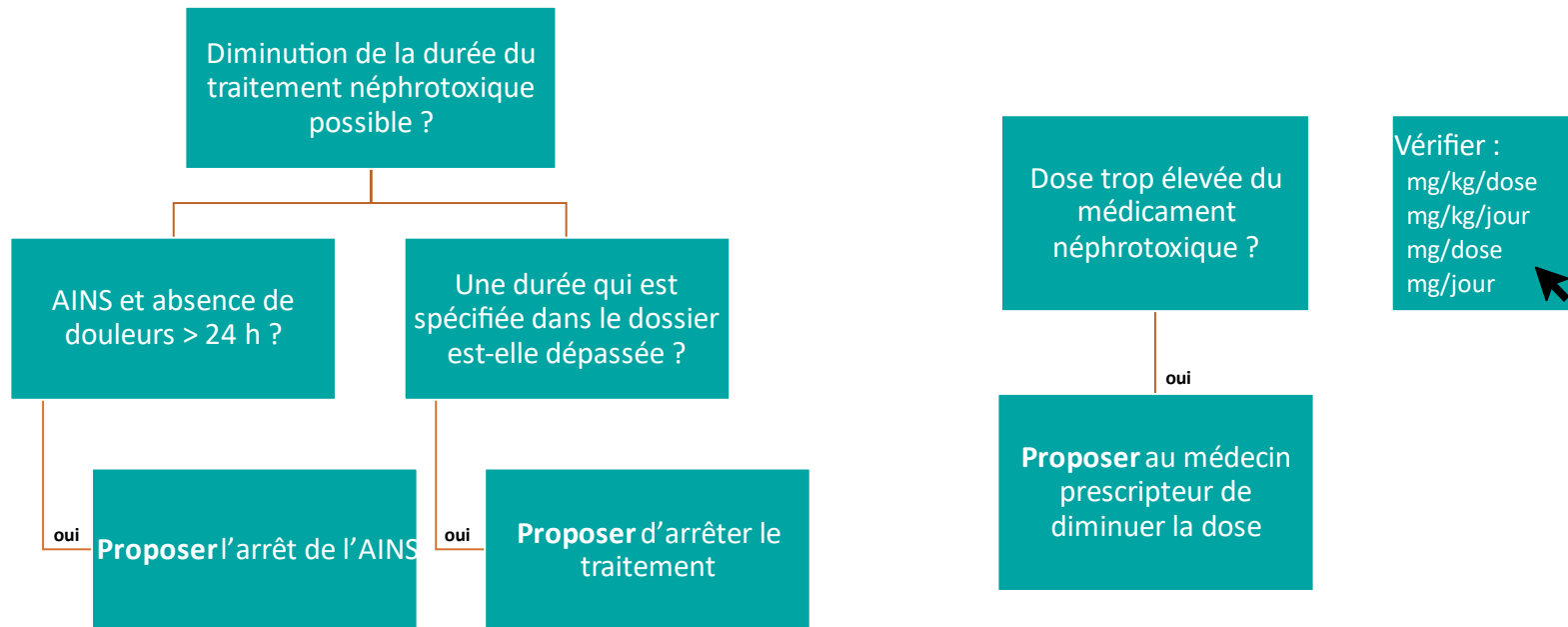


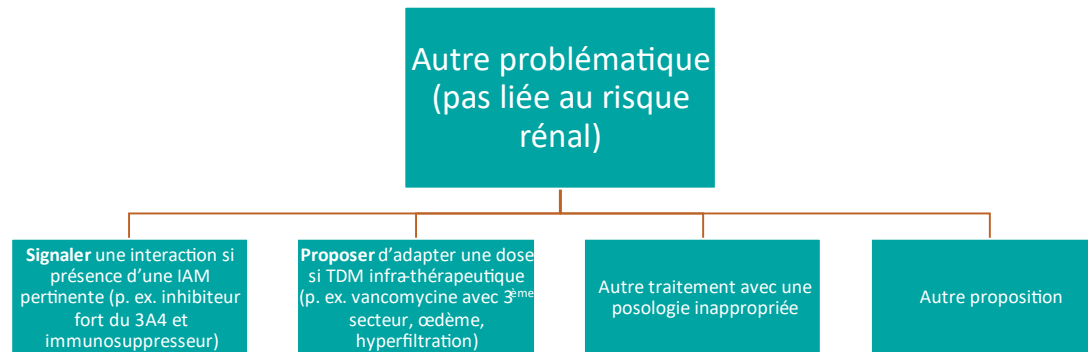
Teicoplanine
Enfants 2 mois : IV: 16 mg/kg dose de charge à J1 puis 8 mg/kg 1 fois par jour dès J2
Enfants 2 mois : IV: 10 mg/kg toutes les 12 heures pour 3 doses puis 6 à 10 mg/kg une fois par jour
T M : Taux résiduel entre 15 - 30 mg/L à J4 du début du traitement

AINS



INTERVENTION 5 : Diminution de la durée/dose du traitement





Annexe 10 – Evaluation de l'accord inter-juges pour les alertes NIKITAG

Kappa de Fleiss : 3 juges

Intervention oui/non

Accord inter-juges :
Kappa : 0.388
LCL : 0.238
UCL : 0.538

Proposer un suivi/surveillance (1)

Accord inter-juges :
Kappa : 0.371
LCL : 0.221
UCL : 0.521

Signaler une IRA ou un GFR anormal (2)

Accord inter-juges :
Kappa : 0.526
LCL : 0.376
UCL : 0.676

Signaler un TDM inadéquat (3)

Accord inter-juges :
Kappa : 0.448
LCL : 0.299
UCL : 0.598

Proposer une alternative thérapeutique (4)

Accord inter-juges :
Kappa : 0.176
LCL : 0.026
UCL : 0.326

Proposer une diminution de la dose ou durée (5)

Accord inter-juges :
Kappa : 0.193
LCL : 0.044
UCL : 0.343

Alerte sur une autre problématique (6)

Accord inter-juges :
Kappa : 0.086
LCL : - 0.064
UCL : 0.235

*UCL : intervalle de confiance à 95% supérieur (*upper control limit*)

*LCL : intervalle de confiance à 95% inférieur (*lower control limit*)

I. Kappa de Cohen : 2 juges

✚ L'alerte nécessite-t-elle une intervention ?

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	19	7
Juge2	oui	17	14

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 33/57 cas (P=58%).

Le kappa de Cohen vaut 0.177 (IC95% -0.061 à 0.415).

Juge 1 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	26	4
Juge3	oui	10	17

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 43/57 cas (P=75%).

Le kappa de Cohen vaut 0.502 (IC95% 0.281 à 0.723).

Juge 2 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	21	9
Juge3	oui	5	22

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 43/57 cas (P=75%).

Le kappa de Cohen vaut 0.511 (IC95% 0.291 à 0.731).

✚ Intervention 1 : Suivi/surveillance

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	30	1
Juge2	oui	20	6

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 36/57 cas (P=63%).

Le kappa de Cohen vaut 0.211 (IC95% 0.025 à 0.396).

Juge 1 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	40	1
Juge3	oui	10	6

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 46/57 cas (P=81%).
Le kappa de Cohen vaut 0.423 (IC95% 0.161 à 0.685).

Juge 2 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	30	11
Juge3	oui	1	15

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 45/57 cas (P=79%).
Le kappa de Cohen vaut 0.562 (IC95% 0.357 à 0.767).

✚ Intervention 2 : Signaler une IRA ou un GFR anormal

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	48	5
Juge2	oui	2	2

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 50/57 cas (P=88%).
Le kappa de Cohen vaut 0.301 (IC95% -0.079 à 0.682).

Juge 1 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	48	1
Juge3	oui	2	6

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 54/57 cas (P=95%).
Le kappa de Cohen vaut 0.77 (IC95% 0.521 à 1).

Juge 2 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	48	1
Juge3	oui	5	3

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 51/57 cas (P=89%).
Le kappa de Cohen vaut 0.448 (IC95% 0.087 à 0.809).

✚ Intervention 3 : TDM inadéquat

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	49	5
Juge2	oui	1	2

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 51/57 cas (P=89%).

Le kappa de Cohen vaut 0.352 (IC95% -0.039 à 0.744).

Juge 1 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	48	3
Juge3	oui	2	4

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 52/57 cas (P=91%).

Le kappa de Cohen vaut 0.566 (IC95% 0.227 à 0.906).

Juge 2 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	50	1
Juge3	oui	4	2

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 52/57 cas (P=91%).

Le kappa de Cohen vaut 0.403 (IC95% -0.014 à 0.819).

Intervention 4 : Alternative thérapeutique

Note : Le juge 1 n'a jamais proposé d'alternative thérapeutique.

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	54	-
Juge2	oui	3	-

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 54/57 cas (P=95%).

Le kappa de Cohen vaut 0 (IC95% 0 à 0).

Juge 1 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	55	-
Juge3	oui	2	-

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 55/57 cas (P=96%).

Le kappa de Cohen vaut 0 (IC95% 0 à 0).

Juge 2 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	53	2
Juge3	oui	1	1

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 54/57 cas (P=95%).
Le kappa de Cohen vaut 0.374 (IC95% -0.183 à 0.93).

 **Intervention 5 : Diminution de dose ou de durée de traitement**

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	48	3
Juge2	oui	6	0

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 48/57 cas (P=84%).
Le kappa de Cohen vaut -0.075 (IC95% -0.137 à -0.014).

Juge 1 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	52	2
Juge3	oui	2	1

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 53/57 cas (P=93%).
Le kappa de Cohen vaut 0.296 (IC95% -0.207 à 0.8).

Juge 2 vs. Juge 3

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	50	4
Juge3	oui	1	2

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 52/57 cas (P=91%).
Le kappa de Cohen vaut 0.403 (IC95% -0.014 à 0.819).

 **Intervention 6 : Alerter sur une autre problématique**

Juge 1 vs. Juge 2

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge2	non	47	7
Juge2	oui	3	0

Les juges 1 et 2 sont concordants dans 47/57 cas (P=82%).

Le kappa de Cohen vaut -0.08 (IC95% -0.147 à -0.013).

Juge 1 vs. **Juge 3**

Variable	Modalité	Juge 1 (non)	Juge 1 (oui)
Juge3	non	45	5
Juge3	oui	5	2

Les juges 1 et 3 sont concordants dans 47/57 cas (P=82%).

Le kappa de Cohen vaut 0.186 (IC95% -0.152 à 0.523).

Juge 2 vs. **Juge 3**

Variable	Modalité	Juge 2 (non)	Juge 2 (oui)
Juge3	non	48	2
Juge3	oui	6	1

Les juges 2 et 3 sont concordants dans 49/57 cas (P=86%).

Le kappa de Cohen vaut 0.136 (IC95% -0.203 à 0.476).

Annexe 11 – Compte rendu de réunion : Restitution post-étude NIKITAG

Réunion du 21.11.2024

Présents : Les 3 pharmaciens cliniciens ayant participé à l'étude

Durée : 1h30

Objectifs :

- Discuter du ressenti des utilisateurs
- Exprimer ses problématiques rencontrées, doutes sur certaines situations ou certains patients, ses propositions d'améliorations
- Présenter à tous les commentaires récoltés durant l'étude et les commenter

1. Ressentis des juges

Ressenti / remarque global.e post-étude	Enrichissant	Découverte du DPI	Nouvelle activité
Ressenti / remarque post-utilisation de l'algorithme	Utilisé comme check-list permettant de ne rien oublier	Permet d'avoir une méthodologie	Utile pour avoir un cadre de référence
	Beaucoup trop de suivis proposés	Mal à l'aise d'intervenir dans certaines situations	Intérêt pour les personnes en formation

2. Analyse des cas et documentation

Collecte des informations :

- o Juges 1 et 3 : préfèrent des notes papier pour décrire les cas et consigner les points d'attention.
- o Juge 2 : n'a pas besoin d'une mise à l'écrit de l'information pour se décider ; ne consulte pas systématiquement l'historique ou le motif d'hospitalisation pour décider.

Problématiques identifiées :

- o Nécessité d'une standardisation de la documentation pour faciliter le suivi des cas.
- o Le premier pharmacien analysant une alerte doit consigner certains éléments clés pour faciliter la réflexion des autres pharmaciens les jours suivants.

3. Problèmes rencontrés avec PharmaCheck

Calcul de la créatinine :

- o Erreurs fréquentes dues à l'utilisation de valeurs anciennes pour déterminer une insuffisance rénale aiguë (IRA).

Difficulté d'analyse des patients nouvellement hospitalisés :

- Proposition : ne générer des alertes que pour des hospitalisations supérieures à 24h.

AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) :

- L'association kétorolac-ibuprofène ne devrait plus être considérée comme à risque (exclusion des triggers).
- Difficulté à coder les interventions AINS en raison de la présence de deux algorithmes (4 et 5).

4. Amélioration des algorithmes

Algorithme 2 – Maladie rénale chronique :

- Clarifier si le critère d'entrée est basé sur un GFR anormal/IRA. Ne pas alerter pour une fonction rénale normale.

Algorithme 3 – TDM :

- Ajouter des seuils pour les associations ciclosporine-everolimus et tacrolimus-sirolimus. Ajouter un lien vers la carte TDM.

Algorithme 4 – AINS :

- Réévaluer la place du métamizole comme option moins néphrotoxique.
- Examiner l'utilité des opioïdes pour éviter les AINS en prévention des IRA.

5. Points spécifiques sur certaines molécules

Aspirine cardio :

- À exclure des alertes pour son usage antiplaquettaire.

Ambisome (2x/semaine) :

- Moins néphrotoxique à dose prophylactique. Revoir la littérature et consulter un néphrologue pour son avis sur la pertinence d'avoir une alerte sur cette prescription.
- Potentiellement faire un avis pharmacologique sur cette situation ou demander aux pédiatres de l'étude NIKI-Tag de se prononcer.

Métamizole :

- Peu toxique pour les reins, efficace en oncologie. Demander un avis des oncologues pour connaître si une indication dans un contexte oncologique existerait.

6. Discussion sur les divergences entre pharmaciens

Pourquoi la VPP du Juge 1 est-elle plus faible ?

- Moins de rigueur dans l'application de l'algorithme.
- Raisonnement clinique davantage intuitif que méthodique.
- Changements de méthodologie au fil des cas analysés : une meilleure utilisation de l'algorithme s'est observée avec le temps.

Quelle attitude a été adoptée lors d'une divergence avec l'algorithme ?

- Juge 1 : Dans la grande majorité de cas, si le jugement clinique et l'algorithme ne correspondaient pas, le juge 1 décidait de ne pas suivre celui-ci.
- Juge 2 : Dans la majorité des cas, le juge 2 a essayé de suivre l'algorithme même s'il n'était pas toujours d'accord avec ce qu'il proposait.
- Juge 3 : A globalement suivi l'algorithme. Quelque fois il lui est arrivé de ne pas être d'accord avec ce dernier et donc de ne faire l'intervention proposée.

7. Autres points discutés

Créatinine urinaire :

- Questionner l'intérêt clinique de son dosage : uniquement aide au diagnostic différentiel (pré-rénal vs rénal vs post-rénal) ?

Diurèse :

- Suivi utile mais potentiellement contraignant en pratique. Consulter les infirmières pour évaluer sa faisabilité sur le terrain (notamment pour les patients autonomes).

Publications NINJA :

- Étudier la durée cumulée des médicaments néphrotoxiques (MN) (>3 jours) pour clarifier si celle-ci est liée au même MN ou si des durées cumulées de différents MN peuvent être utilisées.

Switch thérapeutique :

- Un cas de remplacement de la vancomycine par de la daptomycine a été retrouvé dans une alerte → pourrait faire partie d'une proposition d'antibiotique moins néphrotoxique.

Adaptation posologique :

- Identifier des références fiables pour les ajustements posologiques en cas de dégradation de la fonction rénale.

Triple Whammy :

- Vérifier les données disponibles pour contextualiser les risques liés à cette combinaison.

8. Mise en commun et analyse de tous les commentaires rédigés durant l'étude

En **bleu** se trouvent tous les ajouts et commentaires réalisés lors de cette réunion sur les différentes problématiques et adaptations proposées par chacun au cours de l'étude.

En **rouge** se trouve le nombre de commentaires retrouvés pour une situation identifiée ou proposition apportée.

NIKITAG.1

Nombre de problématiques différentes : n=18

Nombre de problématiques identifiées au total : n=33

Nombre de propositions d'amélioration différentes : n=12

Nombre de propositions d'amélioration au total : n=18

NIKITAG.1

Nombre de problématiques différentes : n=12

Nombre de problématiques identifiées au total : n=38

Nombre de propositions d'amélioration différentes : n=6

Nombre de propositions d'amélioration au total : n=6

Commentaires pour l'alerte NIKITAG.1

Problématiques			
Catégorie	Détail	Ajout lors de la réunion	
DPI	<ul style="list-style-type: none"> « Vieille prescription d'ibuprofène toujours présente dans DPI » 1x « Kétorolac prescrit mais non visible dans la vue graphique » 2x « Créatinine prescrite mais résultat non retrouvé dans le dossier » 1x 	Aucune action ne pourra être réalisée à notre niveau.	
PharmaCheck	Rapatriement des valeurs	<ul style="list-style-type: none"> « Calcul IRA fait par PharmaCheck ne correspond pas à celui recalculé » 3x « Erreur PharmaCheck pour rapatrier une diurèse (diurèse avec commentaire non rapatriée) » 1x « Erreur de rapatriement du taux de ciclosporine » 2x « Erreur de rapatriement du poids du patient » 1x « Erreur dans les valeurs de créatininémie rapatriées » 1x 	Rajouter le calcul de la diurèse selon le volume récolté en (/mL/kg/24h)
	Erreurs dans l'enclenchement de l'alerte	<ul style="list-style-type: none"> « Pas de prescription actuellement de pentamidine mais retrouvée par l'outil » 2x « Prescription du jour faite pour une date ultérieure » 3x « Relais d'AINS ne devraient pas se déclencher » 7x « Amikacine prescrite et non sortie » 1x 	
	Choix des <i>triggers</i>	<ul style="list-style-type: none"> « L'Aspirine à dose antiplaquettaire est-elle réellement un néphrotoxique ? » 1x 	
Algorithme	Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> « Si aucune information/prescription n'est présente dans le dossier, pas d'attitude de suivi » 2x « Traitements à domicile : intervention pas toujours nécessaire » 2x « Doute sur le calcul du GFR sans la taille mais avec créatinine sanguine et urinaire » 1x 	
	Désaccord ou accord partiel avec l'algorithme	<ul style="list-style-type: none"> « Hésitation d'intervention car patiente vient d'arriver et est autonome (suivi des urines pertinent ?) » 1x « Difficulté dans le choix de l'intervention (algorithme) : stop AINS dans intervention 4 et 5 » 2x 	
Améliorations			
Catégorie	Détail	Ajout lors de la réunion	
	<ul style="list-style-type: none"> « Coder les relais d'AINS pour qu'ils n'apparaissent plus dans l'alerte (voir si possibilité de le faire) » 3x 		

PharmaCheck	<p>« Enlever l'Aspirine à dose antiplaquettaire dans les néphrotoxiques (à vérifier dans la littérature) » 2x</p> <p>« Exclure les blocs opératoires des unités analysées » 1x</p> <p>« PharmaCheck pourrait faire la distinction ttt à domicile versus nouveau ttt prescrit » 2x</p>	
Algorithme	<p>« Pour les traitements présents à domicile : algorithme qui propose de ne pas intervenir si pas de risque récent (p. ex. déshydratation, péjoration fonction rénale) » 3x</p> <p>« Proposer de mettre dans l'algorithme que s'il y a une date de fin prévue dans les notes de suite, on devrait intervenir pour proposer de le mettre aussi dans la prescription pour éviter les oublis » 1x</p> <p>« Proposer de faire un suivi des patients pour lesquels il n'y a pas encore d'infos dans le dossier » 1x</p> <p>« Rajouter dans les alternatives moins néphrotoxiques : switch Fungizone → Ambisome » 1x</p> <p>« Proposer de faire un taux de vancomycine plus précocement dans l'algorithme (avant J4) » 1x</p> <p>« Proposer de faire un switch vancomycine → teicoplanine même sans antibiogramme (empirique) » 1x</p> <p>« Voir éventuellement si un algorithme pour l'Aspirine doit tenir compte d'un IECA ou diurétique ? » 1x</p>	<p>Déterminer quelle est la place de la daptomycine dans le switch antibiotique. Pour une alerte enclenchée par l'Aspirine, on pourrait également faire ressortir dans l'alerte l'information d'un IECA ou diurétique (rapatriement de l'information). Quelle est la place d'une alerte Triple Whammy ?</p> <p>La place du métamizole dans une alternatives à certains AINS doit également être évaluée.</p>

Commentaires pour l'alerte NIKITAG.2

Problématiques		
Catégorie	Détail	Ajout lors de la réunion
Rapatriement des valeurs	<p>« Rapatriement des prescriptions antérieures dans l'alerte sont fausses, ce sont en fait des corrections d'une même prescription » 1x</p> <p>« Calcul IRA fait par PharmaCheck ne correspond pas à celui recalculé » 3x</p> <p>« Rapatriement de la mauvaise valeur de poids (poids de naissance vs poids actuel) » 2x</p> <p>Rapatriement de la valeur de diurèse fausse 1x</p>	

PharmaCheck	Erreurs dans l'enclenchement de l'alerte	« Pas de durée dépassée de > 72 heures » 3x « Décalage entre les dates mises dans PharmaCheck et les dates réelles de prescription » 1x	
	Choix des <i>triggers</i>	« L'Ambisome en prophylaxie 2x/semaine est-il réellement un néphrotoxique pertinent » 2x	
Algorithme	Désaccord ou accord partiel avec l'algorithme	« Doit-on vraiment appeler pour un patient très bien suivi juste pour informer d'une IRA » 1x « Algorithme 2 pas clair quand informer de quoi : doit-on informer de tout patient avec maladie rénale connue ? » 1x « Algorithme 2 : Que faire du GFR calculé dans algorithme ? » 1x « Algorithme 3 : Est-ce qu'un taux visé de ciclosporine est différent si en combinaison avec l'éverolimus ? » 1x	Quelle attitude adopter lors d'un antécédent de maladie rénale chronique (p. ex. transplantation) mais que la fonction rénale est bonne ?
Améliorations			
Catégorie	Détail		Ajout lors de la réunion
PharmaCheck	« Enlever l'Ambisome 2x/semaine comme néphrotoxique (à vérifier dans la littérature) » 1x « L'alerte semble calculer des durées cumulées superposée en considérant des traitements corrigés et des traitements concomitants » 1x		Revoir dans les études NINJA si les durées étaient cumulées entre plusieurs médicaments néphrotoxiques ou non.
Algorithme	« Faire un tableau récapitulatif avec toutes les posologies des médicaments néphrotoxiques + adaptations à la fonction rénale » 1x « Algorithme 3 : ajouter les informations de taux pour l'éverolimus, et sirolimus » 1x « Ajouter algorithme que pour le nouveau-né on a souvent amoxicilline-gentamicine pour 48h en prévention puis stop (donc pas de taux avant 48h) » 1x « Clarifier la place du métamizole sur l'algorithme » 1x		Rechercher quelle source on pourrait utiliser pour des adaptations posologiques (p. ex. Nelson). Essayer de chercher dans la littérature quels sont les taux des immunosuppresseurs en combinaison.

Annexe 12 - Exemple de l'utilisation de l'algorithme NIKITAG avec un cas clinique

Cas clinique découlant de l'utilisation de l'algorithme NIKITAG et selon le raisonnement clinique présenté dans la Figure 14 (p. 48).

Etape « Identifier les premiers indices »

- **Contexte** : Patiente de 2 ans et 5 mois, connue pour une rechute de leucémie myéloïde aigüe à J0 d'une pose de gastrostomie. Néphrotoxiques en cours : aciclovir, ibuprofène et ciclosporine. Patiente à risque (transplantation de cellules souches en avril 2024). A jeun strict ce jour. Note de suite du jour interdisant la prescription d'AINS.
- **Paramètres à rechercher** : Créatinine dans les normes (20 µmol/L) suivie aux 48h, diurèse non suivie (pas de quantification des urines), taux de ciclosporine effectués (dernier taux à 194 µg/L), GRF normal (194 mL/min/1.73m²), absence d'IRA. Ibuprofène prescrit ce matin à posologie de 10mg/kg/8h (normale). Aciclovir à posologie selon les recommandations.

Etape « Déterminer les objectifs de la rencontre »

- **Problématique rencontrée** : Prescription d'AINS en présence d'une note de suite le contre-indiquant. Pas de douleurs (échelle de douleur à 0). Autres traitements analgésiques (paracétamol et tramadol en cours). Pas de suivi de la diurèse ou d'un bilan hydro-urinaire depuis plus de 24h.

Etape « Mise en œuvre d'une action ciblée » :

- **Proposition** : Appeler le médecin en charge de la patiente pour proposer d'arrêter le traitement d'AINS en raison de la contre-indication dans le dossier et l'absence de douleurs de la patiente. Signaler l'absence de suivi de la diurèse et l'importance du suivi de celle-ci chez une patiente à risque.