



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

# 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 pour la formation post-graduée de spécialiste en pharmacie  
hospitalière

Candidate : Anne-Valérie Luyet

Supervision: Dr Vera Jordan-von Gunten  
Dr Johnny Beney, PD

Pharmacie de l'Institut Central des Hôpitaux (ICH)

Sion, février 2022





## Résumé

### Contexte et objectif

Les événements indésirables liés aux médicaments (EIM) surviennent chez 8 à 15% des patients hospitalisés, dont la moitié seraient évitables. Ils sont considérés comme l'une des menaces majeures pour la sécurité des patients. Les études rapportent que la cause d'erreur médicamenteuse la plus fréquente (35%) provient de prescriptions inadéquates. Des stratégies doivent donc être mises en place à plusieurs niveaux afin de réduire les erreurs médicamenteuses.

A l'hôpital du Valais (HVS) les pharmaciens cliniciens sont régulièrement présents dans les unités de soins et participent aux visites interdisciplinaires. Une validation de l'ensemble des prescriptions n'est pas possible (2'100 prescriptions/jour pour environ 900 lits). Un système de priorisation et de ciblage des situations à risque de problèmes médicamenteux (SRPM) doit donc être élaboré, pour les prévenir et les corriger ; ce projet est appelé « MediScreen ».

### Méthodes et résultats

Une liste de règles de détection pouvant faire l'objet de requêtes informatiques a été établie sur la base de la littérature et d'un consensus avec des médecins de différentes disciplines (25 règles de criticité élevée). Un logiciel (PharmaClass®) est interfacé avec le dossier patient informatisé (DPI) : il en extrait les données codifiées et identifie les SRPM sur la base des requêtes informatiques préalablement programmées. Le logiciel alerte les pharmaciens qui, le cas échéant, contactent les prescripteurs pour proposer des modifications nécessaires. Durant une phase d'implémentation de 11 mois (février-décembre 2018), PharmaClass® a détecté 1'959 SRPM : 1'673 SRPM détectées (85%) n'étaient pas cliniquement pertinentes, 70 SRPM (4%) ont été résolues par le médecin avant l'intervention du pharmacien, et pour 216 (11%) situations, c'est le pharmacien qui est intervenu pour signaler la SRPM. Parmi ces interventions, 176 ont été acceptées et mises en œuvre. Le taux d'acceptation des interventions se monte ainsi à 86%. Suite à cette phase d'implémentation, cette nouvelle prestation pharmaceutique a été mise en place en routine et pérennisée. De la mise en place à ce jour (31.12.2021), 940 problèmes médicamenteux ont ainsi pu être détectés et évités.

Parallèlement, d'autres règles de détection (75 règles de criticité moyenne) ont été prévues pour être utilisées avec les règles de criticité élevée par les pharmaciens cliniciens en vue de la



préparation des visites cliniques interdisciplinaires. Elles ont pour but d'identifier les patients dont le traitement devrait être évalué en priorité (priorisation de l'analyse des dossiers) et de signaler des problèmes particuliers. Ce processus devrait améliorer l'efficacité du pharmacien clinicien dans cette activité.

L'expérience acquise avec les règles de criticité élevée a montré que ces 75 règles de criticité moyenne issues de la littérature doivent être adaptées pour être utilisables lors des visites cliniques. Chaque règle a ainsi été analysée et affinée individuellement de manière systématique dans le but d'assurer sa pertinence clinique. Leur niveau de criticité a été défini sur une échelle de 1 à 10 (1 étant le moins critique, 10 le plus critique) afin d'élaborer un score de priorisation des patients. Après analyse, 21 règles ont été abandonnées (28%), 12 ont été écartées pour des raisons techniques (16%) et 42 sont mises en production (56%). De plus, 13 nouvelles règles ont été créées, soit par subdivision d'une règle existante, soit à la suite d'une réflexion clinique sur un thème particulier. Ce sont donc au final 55 règles qui sont mises en production et utilisables pour les visites cliniques, ce qui permet de prioriser les patients sur la base d'un score qu'il sera nécessaire de valider.

Ce procédé a permis d'acquérir une systématique d'analyse et d'élaborer une méthode qui s'applique à toutes les règles de détection, permettant de contrôler ces règles et de pérenniser cette approche sur le long terme.

### Conclusion

Le projet MediScreen a montré son intérêt : il a permis d'adapter le traitement médicamenteux de patients dans des situations qui n'auraient pu être identifiées autrement et de prévenir ainsi des erreurs médicamenteuses. Le projet est appelé à évoluer continuellement en planifiant et développant de nouvelles règles, en fonction de l'évolution des recommandations et des guidelines régionales, nationales et internationales, ou de l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments. La flexibilité et l'adaptation permanente aux besoins permettent donc d'inscrire ce projet de manière durable dans l'amélioration de la sécurité médicamenteuse des patients hospitalisés et dans le développement des prestations de pharmacie clinique.



## Table des matières

Glossaire .....	I
Abréviations .....	III
1. Introduction générale et objectifs .....	1
1.1. Evénements indésirables médicamenteux et erreurs médicamenteuses .....	1
1.2. Pharmacie clinique et approches pour diminuer les erreurs médicamenteuses .....	3
1.3. Revue de la littérature sur les outils de prédiction des risques .....	4
1.4. Genèse et objectifs du travail .....	9
2. Implémentation de l'outil : mise en place des règles de <i>criticité élevée</i> .....	13
2.1 Introduction .....	13
2.2 Méthode .....	15
2.2.1 Design de l'étude .....	15
2.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	15
2.2.3 Mise en place et déroulement .....	15
2.2.4 Indicateurs et évaluation quantitative .....	18
2.2.5 Classification des IP selon la grille GSASA .....	18
2.3. Résultats .....	18
2.3.1. Indicateurs et évaluation quantitative .....	18
2.3.2. Classification des IP selon la grille GSASA .....	21
2.4. Discussion .....	22
2.4.1. Résultats, taux d'acceptation des IP .....	22
2.4.2. Types et raisons d'IP (codification GSASA) .....	23
2.4.3. Spécificité des règles de détection .....	26
2.4.4. Aspects techniques .....	28
2.4.5. Aspects relevant du métier .....	30
2.4.6. Comparaison avec les autres études .....	30
2.4.7. Perspectives .....	32
2.5. Conclusion .....	33
3. Adaptation des règles de <i>criticité moyenne</i> pour les visites interdisciplinaires et élaboration d'un score de risque .....	34
3.1. Introduction .....	34
3.2. Méthode .....	35
3.2.1. Tri préliminaire sur la base de la pertinence clinique et des possibilités du logiciel .....	35
3.2.2. Décision par consensus .....	36
3.2.3. Affinement des règles de détection .....	37
3.2.4. Détermination du niveau de criticité des règles et score de risque .....	37
3.2.5. Organisation .....	38
3.3. Résultats .....	39
3.3.1. Tri et affinement des règles de détection .....	39



3.3.2. Niveau de criticité des règles de détection et score de priorisation .....	40
3.3.3. Organisation .....	46
3.4. Discussion .....	46
3.4.1. Tri et affinement des règles de détection .....	46
3.4.2. Niveau de criticité des règles de détection et score de risque.....	48
3.4.3. Limites actuelles de l'utilisation du score de priorisation et perspectives.....	50
3.5. Conclusion .....	51
4. Cycle de vie d'une règle de détection.....	52
4.1. Introduction.....	52
4.2. Méthodologie .....	53
4.2.1. Planification (PLAN).....	53
4.2.2. Développement (DO).....	54
4.2.3. Contrôle (Check) .....	54
4.2.4. Ajustement (ACT) .....	55
4.3. Discussion, conclusion.....	56
5. Discussion, limites, risques et perspectives .....	58
5.1. Apport du projet .....	58
5.2. Limites .....	61
5.3. Risques.....	62
5.4. Perspectives .....	63
6. Conclusion générale .....	66
7. Remerciements.....	68
8. Références .....	69
7. Annexes.....	77
7.1. Fichier excel pour la documentation de l'analyse et du devenir des alertes et exemples .....	77
7.2. Procédure détaillée de la phase d'implémentation (état février 2018) .....	80
7.3. Fiches de « conduite à tenir » pour chaque règle de criticité élevée (état novembre 2018) .....	87
7.4. Indicateurs relevés en routine .....	112
7.5. Tri des règles de criticité moyenne : situation initiale, raison des modifications, situation finale et niveau de criticité.....	113
7.6. Grammaire informatique des règles de criticité moyenne (état au 31.12.2021) ..	131
7.7. Exemple de fiche d'aide clinique pour les règles de criticité moyenne.....	140
7.8. Fiche de conduite à tenir pour la règle « prescription de lopinavir/ ritonavir (Kaletra®) ou hydroxychloroquine » (état au 17.04.2020) .....	141



## Liste des figures

Figure 1 : Le « Swiss cheese model » décrit la manière dont les erreurs peuvent se produire dans les différentes étapes du circuit médicamenteux. ....	2
Figure 2: Vue d'ensemble du projet MediScreen et de ses différentes étapes... ..	12
Figure 3: Algorithme de gestion des alertes de criticité élevée par les pharmaciens.....	17
Figure 4: Alertes de criticité élevée traitées par les pharmaciens durant la phase d'implémentation. ....	19
Figure 5: Raisons d'intervention pharmaceutique des interventions pharmaceutiques .....	21
Figure 6: Types d'intervention pharmaceutique pour les interventions pharmaceutiques.....	22
Figure 7: Diagramme décisionnel pour l'attribution d'un statut à une règle de criticité moyenne .....	35
Figure 8: Devenir des règles de criticité moyenne après analyse .....	40
Figure 9: Répartition des niveaux de criticité attribués aux règles de criticité moyenne .....	46
Figure 10: Roue de Deming ou Plan-Do-Check-Act .....	52
Figure 11: Cycle de vie d'une règle selon la méthode PDCA (Plan-Do-Check-Act). ....	55

## Liste des Tableaux

Tableau 1: Règles de criticité élevée programmées dans PharmaClass®.....	14
Tableau 2: Valeur prédictive positive des règles de criticité élevée .....	20
Tableau 3: Synthèse et commentaires des IP non acceptées.....	24
Tableau 4: Statut des règles attribué après un premier tri .....	36
Tableau 5: Grille de niveau de criticité de la règle en fonction de la gravité de la conséquence clinique.....	38
Tableau 6: Règles de criticité moyenne mises en production, leur objectif et niveau de criticité attribué .....	40



## Glossaire

Règle (de détection)	Set de critères développés dans le but de détecter les prescriptions inappropriées et pouvant faire l'objet de <u>requêtes informatiques</u> .
Alerte	Le produit de cette requête
Criticité	Gravité potentielle. La criticité est établie en considérant que le problème relatif à la médication (DRP) est avéré et en classifiant la gravité de la conséquence clinique si le problème n'est pas résolu. Dans le contexte de ce travail, la criticité n'englobe pas la notion de probabilité et de fréquence comme c'est le cas dans la gestion du risque. C'est également ce mot qui est utilisé dans le logiciel PharmaClass®
Conduite à tenir	Différents points à prendre en compte lors du traitement d'une alerte (points d'attention). L'approche étant différente pour les alertes de criticité moyenne utilisées pour la préparation des visites interdisciplinaires, c'est le terme « <u>aide clinique</u> » qui est utilisé. Dans ce cas, ce sont des mini-synthèses de littérature qui sont mises à disposition du pharmacien pour faciliter la préparation des visites interdisciplinaires.
Situation à risque de problèmes médicamenteux	Patient détecté par PharmaClass® selon les règles de détection définies et pour lequel il existe potentiellement un problème lié à la pharmacothérapie (DRP supposé)
<b>Statuts d'alertes</b>	
DRP avéré	Alerte qualifiée comme pertinente cliniquement par le pharmacien ayant mené l'analyse (= il y a un problème lié à la pharmacothérapie). Une intervention pharmaceutique est nécessaire (appel au médecin nécessaire). S'il s'agit d'un appel pour une clarification ou obtenir une information supplémentaire et qu'après obtention des informations l'alerte n'est plus pertinente cliniquement → DRP non avéré.
DRP non avéré	Alerte qualifiée comme non avérée par le pharmacien ayant mené l'analyse (= non pertinente cliniquement, il n'y a pas de problème lié à la pharmacothérapie). Elle ne nécessite pas d'appel.
DRP résolu sans intervention de la pharmacie	Il y avait bien un problème lié à la pharmacothérapie, mais ce problème a été résolu par le médecin avant que le pharmacien n'intervienne.
Faux positifs techniques	Une alerte qui s'allume alors qu'elle n'aurait pas dû le faire ; il s'agit d'un problème technique. Dans ces cas, l'énoncé de la règle de détection ne correspond pas à ce qui figure dans le dossier Phoenix®.



<b>Devenir des interventions</b>	
IP acceptée Méd.	Problème lié à la pharmacothérapie avéré, communiqué au médecin et accepté par ce dernier. L'optimisation thérapeutique proposée lors de l'intervention a été effectuée (adaptation posologique, arrêt de la prescription, introduction d'un nouveau médicament, demande d'un avis de spécialiste, etc).
IP non acceptée Méd.	Problème lié à la pharmacothérapie avéré, communiqué au médecin mais refusée par ce dernier ou non mise en œuvre.
Non applicable	Lorsqu'il s'agit d'une information transmise, d'une intervention ne nécessitant pas d'approbation ou si le devenir de l'intervention n'est pas jugeable.
Effet indésirable lié à un médicament (anglais : adverse drug reaction) <sup>1</sup>	Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.
Erreur médicamenteuse (anglais : medication error) <sup>1</sup>	Écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelles d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament.
Événement indésirable médicamenteux (EIM) (anglais : adverse drug event) <sup>1</sup>	Domage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. L'événement indésirable médicamenteux peut se traduire, notamment : par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament. Lorsqu'un événement indésirable médicamenteux s'avère secondaire à une erreur médicamenteuse, il est considéré comme évitable.



## Abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ART	Assessment of Risk Tool
ASS	Acide acétylsalicylique
ASHP	American Society of Hospital Pharmacists
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (classification system)
AUROC	Area under The receiver Operating Characteristics
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BADRI	Brighton Adverse Drug Reaction Risk
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CDSS	Clinical Decision Support System
CHF	Francs suisses
CI	Contre-indication
CK	Créatine Kinase
COMMED	Commission des médicaments de l'Hôpital du Valais
CPOE	Computerized Physician Order Entry
Créat	Créatinine
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DGLab®	Logiciel des données de laboratoire
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DL	Deep Learning
DPI	Dossier patient informatisé
DRP	Drug Related Problems, problèmes liés à la pharmacothérapie
EI	Effet indésirable
EIM	Événement indésirable médicamenteux
EMA	European Medicines Agency
EPO	Erythropoïétine
EPT	Equivalent plein temps
Hb	Hémoglobine
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée



HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
HVS	Hôpital du Valais
IA	Interaction
ICH	Institut Central des Hôpitaux
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INR	International normalized ratio
IP	Intervention pharmaceutique
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IR	Insuffisance rénale
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
IV	Intraveineux
L-DOPA	Lévodopa
LDL	Low density lipoprotein
LOINC	Logical Observation Identifiers Names and Codes
MEDAP	Medication Error Detection, Amelioration and Prevention
MERIS	Medication Risk Score
MOAT	Medicines Optimisation Assessment Tool
MTX	Méthotrexate
NI	Note interne
NCC MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Opale®	Logiciel permettant la gestion administrative des patients
PDCA	Plan-Do-Check-Act
PharmaClass®	Logiciel interfacé avec les flux de données des patients hospitalisés et dans lequel les règles de détection sont programmées, permettant le traitement d'alertes médicamenteuses
Phoenix®	Dossier patient informatisé à l'Hôpital du Valais
P-gp	P-glycoprotéine P
PI	Prescriptions Inadéquates
PK	Pharmacocinétique (pharmacokinetics en anglais)



QSSP	Qualité des soins et de la sécurité des patients
REMEDI	Revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés
SC	Soins continus
SI	Soins intensifs
SNC	Système nerveux central
SRPM	Situation à risque de problèmes médicamenteux
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TSH	Thyroid-stimulating hormone
USD	US Dollars
VPP	Valeur prédictive positive
ROI	Retour sur investissement
StAR	Stratégie Antibiorésistance Suisse
ttt	Traitement







## 1. Introduction générale et objectifs

### 1.1. Événements indésirables médicamenteux et erreurs médicamenteuses

Les événements indésirables médicamenteux (EIM), définis comme un « dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins »<sup>1,2</sup>, sont une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients hospitalisés<sup>3</sup> et sont considérés comme l'une des menaces importantes pour la sécurité des patients<sup>4</sup>. Un EIM peut être évitable (par exemple, le résultat d'une erreur) ou non (par exemple, une réaction allergique inattendue chez un patient qui prend un médicament pour la première fois)<sup>5</sup>. Les études internationales rapportent des fréquences allant de 2,4% à 30%<sup>6-9</sup>. En Europe, un EIM cliniquement significatif survient chez 10% des patients durant leur hospitalisation, dont 7% seraient des EIM graves et moins de 0,5% des EIM fatals<sup>10,11</sup>. Près de 7% des admissions hospitalières sont dues à des EIM<sup>12-14</sup>, dont la moitié sont évitables<sup>15,16</sup>. Lorsqu'un EIM est consécutif à une erreur médicamenteuse, il est considéré comme évitable<sup>17</sup>. Une erreur médicamenteuse est définie par le National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) comme un « événement évitable qui peut mener à une utilisation inappropriée des médicaments ou à des préjudices pour le patient lorsque le médicament est sous contrôle du professionnel de la santé, du patient ou du consommateur »<sup>18</sup> (voir glossaire).

Il s'agit donc d'un enjeu majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a par ailleurs lancé en 2017 un défi ambitieux « medication without harm », dont le but est de diminuer de 50% en 5 ans les dommages graves évitables liés à la médication<sup>19</sup>. En plus de la morbi-mortalité qu'ils engendrent, les EIM évitables génèrent des surcoûts, tant pour les établissements hospitaliers que pour la société.

Le coût d'une erreur médicamenteuse rapporté dans la littérature est très variable, étant donné l'hétérogénéité des données en termes d'impact financier (coûts directs ou indirects), de type d'erreurs incluses (évitable ou non évitable), du milieu étudié (ambulatoire ou hospitalier), du type de méthode dans le rapport des erreurs, etc.<sup>20,21</sup>. À titre d'exemple, une étude américaine se fondant sur des données collectées dans l'étude multicentrique Medication Error Detection, Amelioration and Prevention (MEDAP) estime le coût moyen par erreur médicamenteuse à 90 USD, tout type d'erreur confondu, y compris celles qui n'atteignent pas le patient ou n'ont pas

eu d'incidence particulière<sup>22</sup>. En Angleterre, le surcoût annuel associé à des EIM évitables est estimé à 98,5 millions de livres sterling<sup>23</sup>, alors que l'OMS estime le coût annuel global des erreurs médicamenteuses à 42 milliards de dollars américains<sup>19</sup>. En Suisse, Wasserfallen et al<sup>14</sup>. ont étudié le coût moyen d'un EIM menant à une admission aux urgences dans un hôpital universitaire, et l'ont estimé à 3'586 CHF (+/- 342). A noter que dans cette étude, 32% des cas auraient été évitables.

Plusieurs types d'erreurs médicamenteuses peuvent mener à des EIM et survenir à différentes étapes du système de soins : lors de la prescription, de la dispensation, de la préparation, de l'administration du médicament ou de son suivi. Il est rapporté que les prescriptions inadéquates (PI) sont la cause d'erreur la plus fréquente (35%)<sup>24,25</sup>. L'agence européenne du médicament (EMA) annonce un taux d'erreur de prescription à l'hôpital allant de 0,3 à 9,1%<sup>26</sup>. Pour décrire les différentes barrières pour la prévention et le management des erreurs, James Reason a proposé le « Swiss cheese model »<sup>27</sup> (Figure 1). Chaque barrière mise en place a ses faiblesses (dues à des défaillances actives ou à des conditions latentes), imagé ici par les trous du fromage. La présence d'un trou dans la tranche de fromage ne mène pas nécessairement à une issue défavorable, sauf si les trous sont alignés et que l'erreur atteint alors le patient et lui cause préjudice.

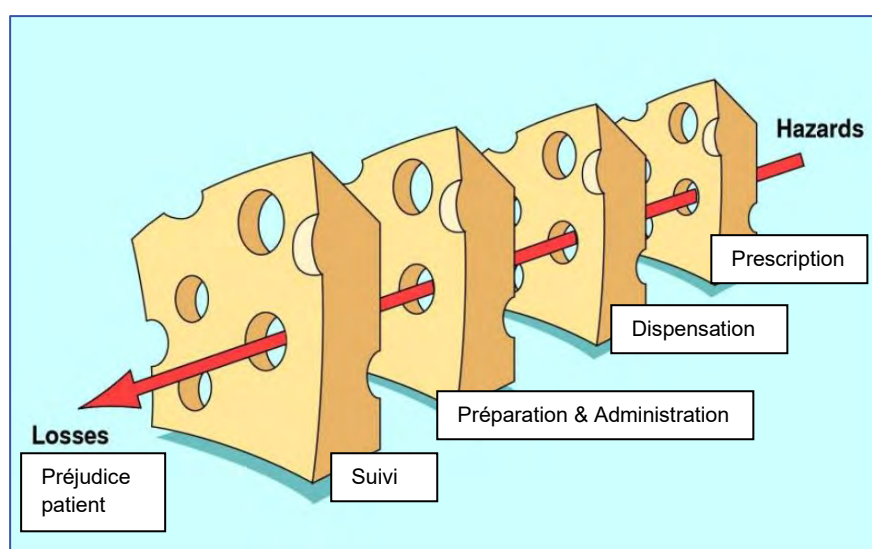


Figure 1 : Le « Swiss cheese model » décrit la manière dont les erreurs peuvent se produire dans les différentes étapes du circuit médicamenteux (adapté de J. Reason<sup>27</sup>).



## 1.2. Pharmacie clinique et approches pour diminuer les erreurs médicamenteuses

Des stratégies doivent donc être mises en place à plusieurs niveaux afin d'améliorer la qualité et la sécurité de la pharmacothérapie et de réduire les erreurs médicamenteuses. Une approche parmi d'autres est proposée par le domaine de la pharmacie clinique, qui agit à différents niveaux de la chaîne des soins.

Depuis la création du concept de « soins pharmaceutiques centrés sur le patient » (pharmaceutical care) par Hepler & Strand en 1990<sup>28</sup>, ces pratiques ont été déployées dans de nombreux pays. L'implication des pharmaciens dans les visites interdisciplinaires a notamment montré son impact sur l'optimisation de l'utilisation des médicaments<sup>29</sup> et dans la réduction des erreurs médicamenteuses et des EIM<sup>30,31</sup>. En 2011, l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA) a défini la pharmacie clinique comme le « domaine de la pharmacie visant le développement et la promotion d'une utilisation appropriée, sûre et économique des produits thérapeutiques »<sup>32</sup>, s'organisant selon trois axes. Le premier axe, lié au patient, décrit des activités de collaboration à l'éducation du patient et à la continuité des soins (par exemple : réconciliation médicamenteuse à l'admission, plans de traitements à la sortie, éducation thérapeutique du patient etc.). Le deuxième axe, lié au traitement, permet une analyse de la thérapie médicamenteuse pour limiter la sur-, la sous- ou la mauvaise utilisation des médicaments (par exemple : participation au choix des médicaments hospitaliers en tenant compte des rapports risques/bénéfiques et coût/efficacité, revue de médication en tenant compte de l'exhaustivité des traitements, des contre-indications physiopathologiques, participation aux visites cliniques interdisciplinaires etc.). Le dernier axe est quant à lui lié au processus (par exemple : réponse à des questions internes ou externes, soutien à des bonnes pratiques de prescription, élaboration de recommandations thérapeutiques, développement d'aides à la décision pour les systèmes de prescription et d'administration informatisés (Clinical Decision Support System [CDSS] etc.). Une étude menée en 2013 cartographiait les pratiques de pharmacie clinique en Suisse<sup>33</sup> et montrait que 15% des ressources totales en Equivalent Plein Temps (EPT) de pharmacien étaient allouées à la pharmacie clinique, avec d'importantes différences régionales. Une approche pour utiliser au mieux ces ressources est l'utilisation de scores de prédiction des risques. L'utilisation de tels scores et les publications sur le sujet sont de plus en plus courantes et relativement récentes.



### 1.3. Revue de la littérature sur les outils de prédiction des risques

Les outils de prédiction des risques (ou scores de risque, scores de priorisation) sont développés pour identifier les patients à risque et pour faciliter la prise de décision quant à l'action à entreprendre pour un patient donné<sup>34</sup> ; ils combinent de multiples facteurs pronostics (liés au patient, à la maladie, aux médicaments, aux valeurs de laboratoire, etc.) pour déterminer le risque de développer un résultat clinique futur<sup>35,36</sup>. La recherche sur ces outils prédictifs comprend trois phases : développement du modèle (y compris validation interne), validation externe, et études d'impact sur la pratique clinique (influences sur la prise de décision, sur les issues sur le patient et sur les coûts)<sup>36</sup>. De tels scores de risque sont largement utilisés dans certains domaines particuliers (comme par exemple le score de Framingham<sup>37</sup> dans le cadre de la stratification de risque de maladies cardiovasculaires).

Dans le cadre de la détection et de la prévention des EIM ou des prescriptions inappropriées, il n'y a pas à l'heure actuelle d'outil reconnu comme « gold standard ». Cette situation provient de l'hétérogénéité des contextes (par exemple le type de patients ciblés), des mesures d'issues cliniques, des méthodes de développement, de structure, de validation etc<sup>38</sup>. Néanmoins, ces dernières années et notamment suite au défi lancé par l'OMS en 2017<sup>19</sup>, beaucoup de publications ont paru dans ce domaine. La majorité des outils publiés sont développés en Europe<sup>38</sup>. L'utilisation du big data<sup>a</sup> et de l'intelligence artificielle<sup>b</sup> a également contribué à la création de scores et d'algorithmes de plus en plus performants. Dans ce contexte, l'intelligence artificielle ne devrait pas remplacer le professionnel de santé, mais devrait rester à son service pour le rendre plus efficace.

Il existe deux types d'approches pour déterminer et développer ces scores de risque, dont la catégorisation est basée sur leur méthode de développement : le « Deep Learning (DL) » et l'approche par algorithme.

L'approche par DL, aussi connue sous le nom de « Clinical Prediction Model », consiste en la combinaison de multiples facteurs prédictifs permettant d'estimer le risque pour un patient particulier de développer un résultat particulier<sup>35</sup>. Le DL (ou apprentissage profond) est un

---

<sup>a</sup> Domaine technologique dédié à l'analyse de très grands volumes de données informatiques (petaoctets), issus d'une grande variété de sources, tels les moteurs de recherche et les réseaux sociaux (définition du Larousse<sup>39</sup>).

<sup>b</sup> Ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine (définition du Larousse<sup>40</sup>).



ensemble de méthodes d'apprentissage automatique permettant à l'intelligence artificielle de s'améliorer en intégrant de nouvelles règles, sans que leur ajout ne fasse l'objet d'intervention humaine<sup>41,42</sup>. Cette approche est focalisée sur le passé et non sur le futur. Elle nécessite un jeu de données important accumulées par le passé et utilise une méthode de régression logistique permettant d'élaborer un modèle. On utilise par exemple une base de données incluant toutes les interventions pharmaceutiques (IP) réalisées, ce qui permet de prédire sur la base de ces IP passées, lesquelles peuvent être faites pour un patient donné (cela permet en quelque sorte de « prédire le passé »). En revanche, une telle approche ne pourra pas intégrer les interventions pharmaceutiques actuelles ou à venir.

L'approche par algorithme, que la littérature nomme aussi « Risk Assessment Tools » est une approche collaborative et consensuelle, développée au moyen de méthodes telles que l'avis d'experts, Delphi ou « Nominal Group Techniques » afin d'identifier les éléments prédictifs à inclure dans l'outil<sup>35</sup>. Cette approche permet de s'adapter aux besoins, d'être anticipatoire et réactif.

Entre 2018 et 2021, quatre revues de littérature<sup>3,35,38,43</sup> sont parues, comparant les outils ou scores de priorisation de patients à risque de problèmes médicamenteux. Comme on l'a déjà dit, ces outils sont hétérogènes, et leur comparaison directe n'est pas toujours possible. Certaines revues ont évalué la validité du score et leur développement, alors que d'autres ont évalué leur utilité clinique. La validité est estimée par des mesures statistiques de performance de l'outil (par exemple, la capacité du score à différencier les patients les plus à risque et les patients les moins à risque, la sensibilité de l'outil ou sa spécificité)<sup>35</sup>. L'utilité clinique quant à elle est plus complexe à mesurer, mais elle peut être évaluée en termes d'utilisabilité (par exemple si l'outil utilise un calculateur de score de risque, s'il est « user-friendly », c'est-à-dire facile et rapide à utiliser) et d'utilité (par exemple si l'outil a une influence sur la décision clinique et si des études en montrent l'effet sur les résultats cliniques)<sup>35</sup>. Parmi les nombreux outils disponibles, six sont retenus ici. Il s'agit d'une sélection parmi ceux que les revues de littérature ont jugé les plus pertinents selon les différents critères d'évaluation. Certains d'outils, bien que validés ou performants, ne sont pas présentés ici, pour la simple raison qu'ils ne sont pas électroniques et que la priorisation doit être réalisée manuellement. Les outils de détection électroniques semblent en effet plus efficaces pour obtenir des données en temps réel et optimiser la charge de travail<sup>44</sup>.



Selon la revue de Falconer et al.<sup>3</sup>, les scores de prédiction de BADRI (Brighton Adverse Reaction Risk)<sup>45</sup> et de Trivalle (Geriatric Score)<sup>46</sup> ont montré le meilleur développement, assuré une bonne validation du modèle, et offert une performance raisonnable.

Développé au Royaume-Uni, le modèle de BADRI a inclus 690 patients hospitalisés dans une unité de gériatrie ou dans une « stroke unit » (unité de prise en charge des accidents vasculaires cérébraux) sur une période de 3 mois. Les effets indésirables médicamenteux ont été évalués rétrospectivement (au moyen de grilles standardisées et d'échelles de causalité) et les facteurs de risque ont été identifiés par régression logistique. La même étude a été menée dans 4 hôpitaux européens (incluant 483 patients), permettant une validation externe de ces facteurs de risque, validation incluse dans le développement du modèle. Ce score s'applique à des patients âgés (l'âge médian des patients inclus est de 85 ans), et est assez simple à appliquer, puisqu'il combine 5 variables, toutes pondérées avec 1 point. Ces 5 variables sont les suivantes : hyperlipidémie, présence de plus de 8 médicaments, durée de séjour de plus de 12 jours, utilisation d'antidiabétique(s) et globules blancs élevés à l'admission. La performance de ce score à distinguer les patients à haut risque et les patients à bas risque est bonne (AUROC<sup>c</sup>=0,74) ; la sensibilité est de 80% et la spécificité de 55%.

Le score de Trivalle<sup>46</sup>, ou score gériatrique, a été développé en France et validé à l'interne par bootstrapping<sup>d</sup>. Comme son nom l'indique, il cible lui aussi des patients âgés (l'âge médian des 526 patients inclus est de 84 ans) à risque de développer des EIM. L'inclusion des patients et l'évaluation des effets indésirables ont été évaluées de manière similaire à l'étude BADRI, par une équipe multidisciplinaire. C'est un score pratique et relativement facile à utiliser, incluant 3 variables : le nombre de médicaments (0 à 18 points), la présence d'un antipsychotique (0 ou 9 points) et l'établissement du fait que le patient aurait récemment été anticoagulé (0 à 7 points) ; le score maximal s'élève ainsi à 34 points. La performance du score est également raisonnable avec un AUROC à 0,7.

L'outil MOAT (Medicines Optimisation Assessment Tool)<sup>49</sup> est un modèle pronostic considéré comme présentant le moins de risque de biais<sup>35,50</sup>, et il semble facilement applicable<sup>35</sup>. Il a été

---

<sup>c</sup> AUROC: Area under The receiver Operating Characteristics. C'est une mesure pour évaluer les modèles de classification quant à leur capacité de discrimination ; une valeur de 0,5=un modèle inutile, 0,7=performance supoptimale, 0,7-0,8=bonne performance, >0,8=excellente performance, 1,0=le modèle parfait<sup>47</sup>.

<sup>d</sup> Les techniques de bootstrap sont des méthodes d'inférence statistique basées sur la réplification multiple des données à partir du jeu de données étudié, selon les techniques de rééchantillonnage<sup>48</sup>.



développé au Royaume-Uni dans le but d'identifier les patients à risque de problèmes médicamenteux évitables nécessitant des soins pharmaceutiques. 1'503 patients ont été inclus dans 2 hôpitaux, dont 610 (41%) ont subi un problème médicamenteux modéré à sévère ; les facteurs de risque ont été évalués par des modèles statistiques, soumis à des experts et validés à l'interne (bootstrapping). La particularité de ce score, dont l'AUROC modeste s'élève à 0,66, consiste à définir le seuil à partir duquel il est nécessaire que le pharmacien intervienne (« risk threshold ») et ainsi à évaluer l'impact sur la décision pharmaceutique. La sensibilité de l'outil à distinguer les patients à bas risque à ceux d'un risque moyen s'élève à 90%, et sa spécificité à 30%. Pour la distinction entre le risque moyen et le risque élevé, la sensibilité est de 66% et la spécificité de 61%. Les patients inclus sont plus jeunes que dans les scores précédents (âge médian 75 ans), et le score combine 11 facteurs pronostic.

Le C-Score (Complexity Score)<sup>51,52</sup> est censé permettre de prioriser les patients hospitalisés à risque de subir un EIM évitable. Ce score est basé sur de larges données épidémiologiques américaines (plus de 55'000 patients inclus). Un ensemble de 16 EIM évitables<sup>53</sup> (comme l'hypoglycémie médicamenteuse ou l'infection à *Clostridioides Difficile* non contrôlée) ont été évalués en termes de prévalence, de sévérité, d'« évitabilité » et en fonction de leur caractère mesurable par des experts de l'ASHP (American Society of Hospital Pharmacists). Le délai d'apparition de l'EIM a également été pris en compte. Le C-score est donc un score complexe donnant la probabilité de subir au moins un EIM évitable à un jour donné de l'hospitalisation (« risk day »). Il est complexe, puisqu'il combine 310 facteurs de risque et 16 EIM évitables, et il a un fort pouvoir prédictif (C-statistic=0,8 ; équivalent à la mesure AUROC).

Pour l'heure, ces scores n'ont pas été utilisés de manière prospective. Deux outils construits sur une approche par algorithme ont en revanche été utilisés et ils ont montré leur impact sur la prise en charge des patients par les pharmaciens.

L'outil MERIS (Medication Risk Score)<sup>54</sup> développé au Danemark est fondé sur deux recherches de littérature, une sélection de facteurs de risque par méthode Delphi, puis une modélisation de l'algorithme sur une population de patients. Il a pour but de sélectionner les patients pour une revue de médication par le pharmacien ou le pharmacologue et s'applique à des patients adultes, de médecine interne. Le score comprend 3 facteurs de risque avec des pondérations différentes : l'insuffisance rénale, le nombre de médicaments et le nombre de médicaments avec un risque de dommage ou un risque d'interaction médicamenteuse. Il est ainsi assez simple et peut



facilement être intégré dans le dossier électronique de patient. Le seuil d'intervention est fixé à un score de 13 avec un AUROC=0,76, performance similaire à d'autres études. La sensibilité de l'outil est de 64% et sa spécificité de 75%. Une étude a ensuite été menée pour appliquer ce score et déterminer la faisabilité de revues de médication chez les patients considérés à haut risque<sup>55</sup>. Cette étude a inclus 103 patients, dont 38 considérés à haut risque par MERIS ; 62 des 88 erreurs de prescriptions identifiés après la revue de médication concernait les patients à haut risque, suggérant que MERIS peut être utile pour sélectionner des patients pour une revue de médication.

Finalement, le score de priorisation ART (Assessment of Risk Tool)<sup>56,57</sup>, développé et validé en Nouvelle-Zélande, a lui déjà aussi été utilisé en routine de manière préventive afin d'identifier les patients à risque de problèmes médicamenteux (patients adultes de médecine interne et de cardiologie). Il a été développé sur la base de critères issus de la littérature qui ont été sélectionnés et pondérés par un consensus entre pharmaciens (38 critères répartis en 5 catégories comme le profil clinique, le type et le nombre de médicaments prescrits, les valeurs de laboratoire etc.). Il permet de stratifier les patients en trois catégories de risques (haut, moyen et bas), et permet ainsi aux pharmaciens de prioriser les patients pour leurs prestations pharmaceutiques (revue de médication ou réconciliation médicamenteuse). Cet outil a déjà permis d'identifier et de prévenir un certain nombre d'erreurs médicamenteuses (n=526) sur une période d'étude de 8 mois incluant 765 patients ; certaines de ces erreurs (n=174) auraient pu causer un dommage modéré à majeur pour le patient. De plus, il a permis d'augmenter l'efficacité des pharmaciens, notamment en doublant le nombre de patients vus pour une réconciliation médicamenteuse durant la période d'étude. Cet outil présente peu de risque de biais<sup>43</sup> et semble facilement applicable<sup>35</sup>. Il présente de plus l'avantage d'intégrer les données en temps réel, permettant des interventions pharmaceutiques de manière plus ciblée dans le temps<sup>35</sup>.

La revue de Deawjaroen et al.<sup>35</sup> considère les outils MOAT et ART comme les plus susceptibles d'être utiles, montrant une bonne performance, paraissant facilement applicables et étant de bons calculateurs électroniques pour être utilisés au chevet du patient.

Bien qu'hétérogènes dans leurs élaboration, composition et utilisation, ces outils ont tous un but commun : augmenter la sécurité médicamenteuse et augmenter l'efficacité des processus, notamment en identifiant le bon patient au bon moment afin qu'il soit vu par le bon pharmacien<sup>58</sup>.



#### 1.4. Genèse et objectifs du travail

L'approche de ce travail diffère quelque peu des scores de prédiction des risques évoqués précédemment, puisque qu'il vise à identifier des situations précises considérées comme critiques. Ces scores sont également apparus après le début de ce projet, dont l'historique permet d'en comprendre le contexte.

La pharmacie de l'Institut Central des Hôpitaux (ICH) a une activité de pharmacie clinique depuis 1989. Les pharmaciens cliniciens sont présents régulièrement dans les unités de soins et participent aux visites interdisciplinaires. À l'hôpital du Valais (HVS), ce sont 2'100 ordres médicamenteux qui sont saisis chaque jour dans le dossier patient informatisé (DPI) Phoenix® pour environ 900 lits aigus (mesure réalisée en 2015). Une validation de l'ensemble des prescriptions n'est pas possible. Les pharmaciens participent aux visites interdisciplinaires dans différentes unités de soins, à fréquence variable. Au total, seuls 10%<sup>59</sup> des patients bénéficient de la visite du pharmacien clinicien une fois durant leur séjour. Au vu du nombre croissant de patients, de la complexité de leurs traitements et des ressources limitées, il est nécessaire d'élaborer un système de ciblage et de priorisation des patients les plus à risque de problèmes médicamenteux.

L'approche retenue est similaire à celle des « trigger tools », également appelés « événement sentinelle », et usuellement utilisée pour détecter rétrospectivement des EIM (par exemple une utilisation de vitamine K qui peut être la conséquence d'un surdosage en anti-vitamine K)<sup>60</sup>. Dans ce projet dénommé « MediScreen », l'innovation consiste à utiliser les triggers à titre préventif avant qu'un EIM se produise ; ce projet s'inscrit dans la continuité de tous ceux qui ont été lancés par la pharmacie de l'ICH dès 2007. Une liste de 6 requêtes issues de l'expérience clinique des pharmaciens avait été programmée dans le DPI afin de détecter les patients à risque de problèmes médicamenteux, dans le but d'aider le pharmacien clinicien à prioriser les patients vus lors de revues de médication, et d'augmenter l'efficacité dans la préparation de la visite interdisciplinaire<sup>61</sup>. Les problèmes liés à la pharmacothérapie (Drug Related Problems, DRP) détectés par le système ont été comparés aux DRP identifiés lors de la préparation conventionnelle d'une visite, sur un même groupe de patients. La sensibilité des requêtes était de 85% et la spécificité de 60%. Ce système permettait une détection efficace des DRP. En 2008, la liste de requêtes a été augmentée à 25 afin d'améliorer la sensibilité de l'outil<sup>62</sup>. La sensibilité globale des requêtes était de 88% et permettait une bonne identification des patients à risque, alors que la spécificité était de 59%. Cet outil de détection avait cependant plusieurs défauts : il



était peu ergonomique, nécessitait beaucoup de temps de programmation, se concentrait seulement sur les patients vus lors de visites interdisciplinaires et était dépendant de la disponibilité des données patients dans le DPI.

En 2016, le projet MediScreen a vu le jour. Il a été mis sur pied conjointement par la pharmacie de l'ICH, le service informatique et les coordinateurs pour la qualité des soins et de la sécurité des patients (QSSP). Le projet a été validé et soutenu par la direction de l'ICH et de l'HVS. Il consiste à identifier et prévenir des problèmes médicamenteux par le biais de requêtes informatiques. Une revue de la littérature<sup>63</sup>, associée aux travaux précédemment menés à l'ICH, a permis de mettre en évidence des règles de détection pouvant faire l'objet de requêtes informatiques (voir glossaire). Les règles de détection ont été sélectionnées selon les caractéristiques suivantes : être informatisables (c'est-à-dire porter sur des informations codifiées dans le DPI, telles que les valeurs de laboratoire, les médicaments prescrits, les données démographiques du patient et les constantes physiologiques), porter sur des médicaments utilisés en Suisse, être cliniquement pertinents et avoir un impact durant le séjour hospitalier. Les règles portant sur les interactions médicamenteuses ont été exclues, car il est possible de les vérifier directement dans le DPI Phoenix®. Une fois sélectionnées, ces règles ont été soumises à plusieurs prescripteurs représentatifs des différentes disciplines au sein de l'HVS. Les règles ont été priorisées selon deux degrés de criticité (élevée ou moyenne) et validées par ce comité d'experts, par les pharmaciens cliniciens de l'ICH ainsi que par la plateforme QSSP. La criticité est considérée ici selon la seule gravité potentielle, sans prendre en compte la fréquence ni la probabilité que l'EIM survienne (voir glossaire). Au final, 100 règles de détection ont été validées, dont 25 dites de « criticité élevée » et 75 de « criticité moyenne »<sup>63</sup>.

Le logiciel PharmaClass® (de la firme Keenturtle) installé durant l'été 2017 est interfacé avec les systèmes d'information de l'HVS : il en extrait les informations codifiées pertinentes (prescriptions, valeurs de laboratoire, constantes physiologiques, données démographiques) et effectue les requêtes informatiques. La programmation des règles de détection dans PharmaClass® a été testée précédemment sur un échantillon de patients fictifs<sup>64</sup>, par un travail conjoint entre le fournisseur du logiciel, le service informatique et le service de pharmacie de l'ICH. PharmaClass® a ensuite été interfacé avec différents systèmes d'information pour en extraire les données codifiées. Ces différents systèmes d'information sont le DPI Phoenix® (pour les prescriptions et les constantes physiologiques), DGLab® (valeurs de laboratoire) et Opale® (données administratives et démographiques).



Concrètement, PharmaClass® analyse en permanence les données des patients adultes hospitalisés à l'HVS et figurant dans le DPI Phoenix®. Lorsqu'une situation à risque est détectée, une alerte est transmise au pharmacien, qui en vérifie la pertinence clinique. Une situation est considérée comme « à risque » lorsque l'une des 25 règles de criticité élevée se déclenche pour un patient donné. Les 75 règles de criticité moyenne sont quant à elles utilisées sur un nombre restreint de patients (une unité de soins donnée) pour optimiser l'analyse des traitements des patients vus lors de visites interdisciplinaires.

Les étapes du projet MediScreen dans son ensemble sont décrites dans la Figure 2. La phase de développement des règles décrite précédemment a été l'objet du travail de diplôme pour l'obtention du titre de spécialiste FPH en pharmacie hospitalière par Mme Laurie Bochatay<sup>64</sup>. Dans son travail, elle a également programmé les règles de détection dans PharmaClass® et testé ces règles sur un set de patients fictifs. Le périmètre du présent travail est délimité en vert dans la Figure 2. Il comprend une phase d'implémentation qui permettra de relever certains indicateurs à long terme, puis une phase d'adaptation de l'outil, consistant notamment à affiner les règles de criticité moyenne afin d'élaborer un score de risque par patient. Enfin, une troisième phase de validation du score pourrait faire l'objet d'autres travaux.

Les objectifs principaux de ce travail sont les suivants :

- pour les règles de criticité élevée :
  - implémenter l'outil de détection en tant que nouvelle prestation pharmaceutique (vérification quotidienne des situations à risque de problèmes médicamenteux critiques à l'HVS) (chapitre 2) ;
  - vérifier l'impact de la mise en place du screening sur la qualité et la sécurité de la pharmacothérapie, (plus précisément relever des indicateurs tels que le nombre d'alertes, le nombre d'IP, le taux d'acceptation des IP), dans le but de les utiliser en routine (chapitre 2) ;
- pour les règles de criticité moyenne :
  - adapter les règles de criticité moyenne issues de la recherche de littérature afin de les utiliser de manière novatrice lors de la préparation des visites cliniques interdisciplinaires et d'affiner leur niveau de criticité dans le but d'élaborer un score de risque (chapitre 3) ;
- pour toutes les règles de détection :
  - élaborer une méthodologie de veille sur les règles de détection (cycle de vie) (chapitre 4).

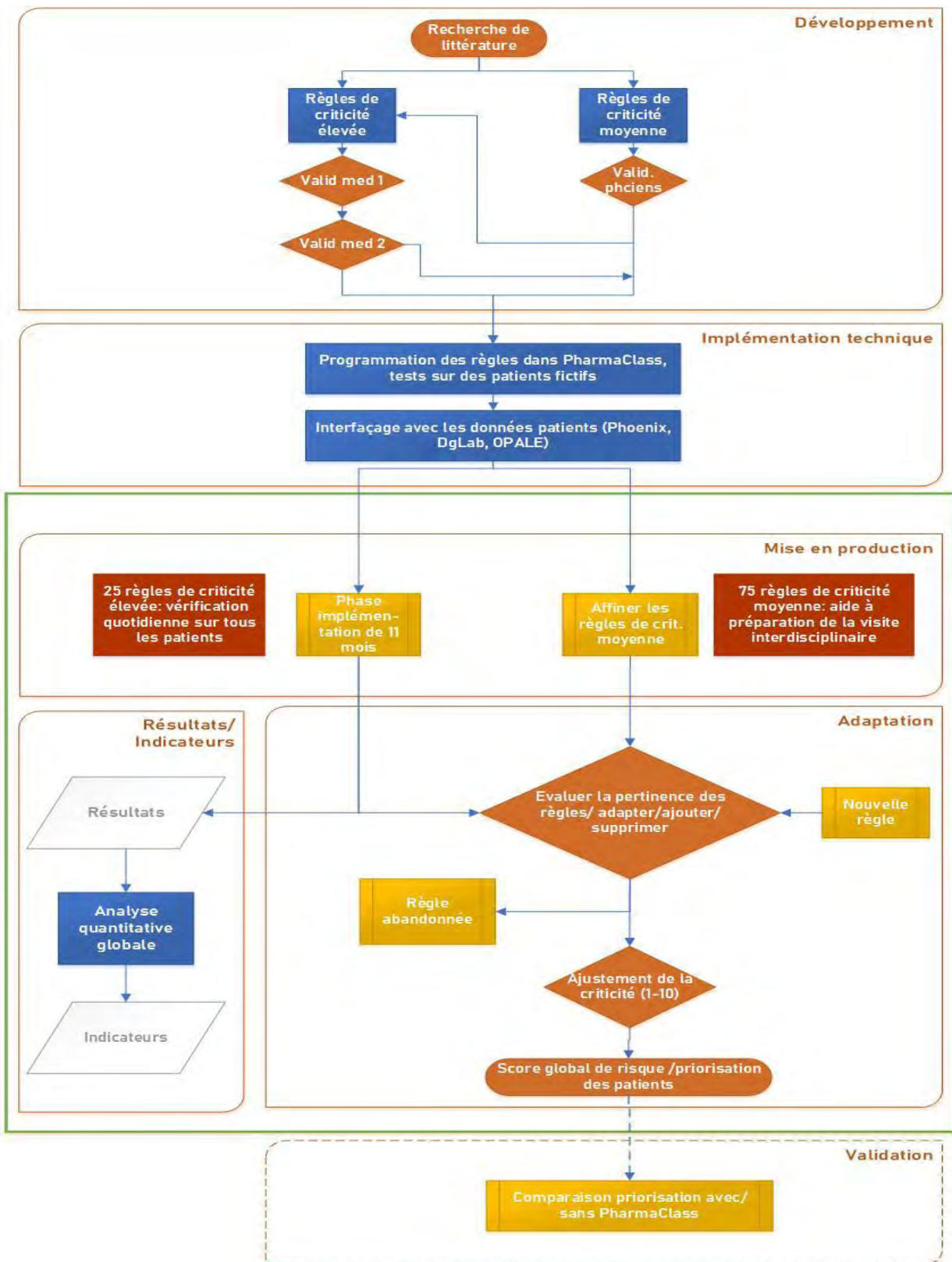


Figure 2: Vue d'ensemble du projet MediScreen et de ses différentes étapes. Le périmètre de ce travail est délimité en vert.



## 2. Implémentation de l'outil : mise en place des règles de *criticité élevée*

### 2.1 Introduction

Le projet MediScreen a pour but d'augmenter l'efficacité du travail des pharmaciens cliniciens : d'une part en identifiant les patients les plus à risque de problèmes médicamenteux (DRP) qui ne pourraient pas être détectés manuellement sur l'ensemble de l'hôpital, et d'autre part en facilitant la détection des DRP lors de revue de médication ou de la préparation de visites cliniques (chapitre 3, règles de criticité moyenne).

Lorsqu'une situation à risque de problèmes médicamenteux (SRPM) est détectée, les pharmaciens analysent alors le dossier du patient et contactent les prescripteurs pour leur proposer des modifications si cela s'avère nécessaire.

Les 25 règles de criticité élevée qui résultent de la revue de littérature et des consensus avec les médecins<sup>64</sup> peuvent être divisées en plusieurs catégories (Tableau 1). La première catégorie (A) consiste en la détection systématique de *médicaments à risque* nécessitant une validation pharmaceutique ; la deuxième catégorie (B) vise un *problème médicamenteux probable*, pour lequel une action est nécessaire ; la troisième catégorie (C) fait partie d'un programme d'*antibiotic stewardship* s'inscrivant dans la stratégie nationale StAR<sup>65</sup> (Stratégie Antibiorésistance Suisse), qui vise la rationalisation de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Cette troisième catégorie de règles ne fera pas l'objet de cette phase d'implémentation et fait partie d'un projet annexe qui ne sera pas développé ici.



Tableau 1: Règles de criticité élevée programmées dans PharmaClass®

<b>A. Médicaments à risque</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prescription de colchicine</li><li>• Prescription d'un immunosuppresseur</li><li>• Prescription de Mysoline® 250mg</li><li>• Prescription de méthotrexate</li></ul>
<b>B. Problème médicamenteux probable</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Association de deux médicaments pouvant induire un syndrome sérotoninergique</li><li>• Prescription de digoxine ET digoxinémie à taux toxique (&gt;3nmol/L)</li><li>• Prescription de digoxine ET kaliémie hors norme (&lt;3.5 ou &gt;5.5mmol/L)</li><li>• Association d'azathioprine/ mercaptopurine ET d'allopurinol/ febuxostat</li><li>• Prescription de méthotrexate ET DFG&lt;80ml/min/1,73m<sup>2</sup></li><li>• Prescription de méthotrexate deux jours de suite</li><li>• Prescription de colchicine ET DFG&lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup></li><li>• Prescription d'EPO plus d'une fois par semaine</li><li>• Prescription d'un inhibiteur direct du facteur Xa ET DFG&lt; 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup></li><li>• Prescription d'un inhibiteur direct de la thrombine ET DFG&lt;30 ml/min/1,73m<sup>2</sup></li><li>• Association de deux anticoagulants oraux</li><li>• Prescription de metformine ET DFG&lt;30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> OU taux de lactate &gt;5mmol/L</li><li>• Prescription de mycophénolate mofetil ET neutropénie (&lt;1.3G/L)</li><li>• Prescription de morphine ET DFG&lt;15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (sauf soins palliatifs)</li><li>• Prescription de métamizole ET agranulocytose (neutrophiles &lt; 0.5G/L)</li><li>• Association de carbamazépine ET de clozapine</li><li>• Prescription de lévétiracétam ET DFG&lt;80ml/min/1,73m<sup>2</sup></li><li>• Prescription de méthotrexate ET absence d'acide folique</li><li>• Prescription d'héparine (HNF ou HBPM) ET thrombocytopénie (=<math>&lt;50</math> G/L)</li><li>• Prescription de vancomycine ET taux résiduel hors norme (&lt;10mg/L ou &gt;20mg/L)</li></ul>
<b>C. Antibiotic Stewardship</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prescription de méropénème durant &gt;3jours</li></ul>



Ce chapitre présente la mise en place de l'outil de détection (phase d'implémentation de 11 mois), l'impact sur la prise en charge des patients par le relevé de différents indicateurs, ainsi que le type d'interventions pharmaceutiques réalisées (codifiées selon la grille GSASA). Le bilan tiré de cette phase d'étude permettra de déterminer si et comment cette nouvelle prestation pharmaceutique peut être utilisée en routine.

## **2.2 Méthode**

### **2.2.1 Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle de 11 mois (de février 2018 à décembre 2018).

### **2.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Sont inclus tous les patients adultes hospitalisés à l'HVS (environ 900 lits) pour lesquels la prescription figure dans le DPI Phoenix®.

Sont exclus les patients séjournant dans des services ambulatoires (prescription incomplète), des services de soins intensifs ou de soins continus (prescription non informatisée), de pédiatrie et néonatalogie.

### **2.2.3 Mise en place et déroulement**

#### **Mise en place**

Un nombre restreint de pharmaciens a tout d'abord testé l'utilisation de l'outil durant 2 mois, afin d'estimer le nombre d'alertes journalières et la faisabilité du processus lorsque le logiciel analyse tous les patients hospitalisés. Les résultats préliminaires ont été présentés en séance de direction générale pour approbation de la phase d'implémentation.

Tous les pharmaciens ont ensuite été formés à l'utilisation du logiciel ; les pharmaciens se sont réunis pour déterminer de manière consensuelle la conduite à tenir lors de l'analyse du dossier d'un patient pour lequel une alerte est présente, sur la base des guidelines récentes et de leur propre expérience clinique. Les fiches de « conduites à tenir » obtenues suite à ces réunions sont présentées en annexe 7.3 ; elles y sont données dans la version originale de chaque fiche et telles qu'elles se présentaient à la fin de la phase d'implémentation ; en réalité, elles évoluent constamment au cours du temps.



Les médecins de l'HVS ont ensuite été dûment informés de cette nouvelle pratique par courriel et par une note interne sur l'intranet de l'institution.

### Gestion des alertes de criticité élevée

PharmaClass® déclenche des alertes lorsque les critères définis dans les règles de détection sont présents. La fréquence de détection par PharmaClass® est continue (le moteur de règles est lancé chaque 5 min). L'analyse de la pertinence clinique des situations détectées est effectuée par les pharmaciens deux fois par jour durant la semaine et une fois durant le week-end (samedi). Neuf pharmaciens se relaient par demi-journées selon un tournus établi hebdomadairement.

### Analyse des situations à risque de problèmes médicamenteux (SRPM)

Pour chaque alerte, les pharmaciens s'aident des fiches de « conduite à tenir ». Si la SRPM n'est pas cliniquement pertinente, elle est classifiée comme « DRP non avéré » et aucune IP n'est faite. Si la SRPM est jugée cliniquement pertinente (« DRP avéré »), le pharmacien prend contact avec le médecin en charge du patient, propose les adaptations nécessaires et laisse une note de suite structurée dans la liste des problèmes du DPI (exemple en annexe 7.1.). Lorsqu'un DRP est avéré et que le problème a été résolu par le médecin avant que le pharmacien n'intervienne, il est classifié comme « DRP résolu sans intervention de la pharmacie ». Enfin, si l'alerte déclenchée par PharmaClass® concerne l'antibiotic stewardship, elle est transmise aux infectiologues.

Un fichier Excel est utilisé pour documenter toutes les alertes analysées (cf. annexe 7.1.). Cette procédure permet la documentation, le suivi, l'historique des analyses et des interventions réalisées pour un patient donné ; il permet en outre une communication entre les différents pharmaciens se relayant pour cette activité.

### Devenir des IP

Afin d'assurer le suivi des alertes traitées, le devenir des IP est évalué par le pharmacien suivant dans le tournus ou par l'investigateur principal. La mise en œuvre de l'IP est vérifiée systématiquement dans le dossier du patient. Si l'IP est acceptée par le médecin et mise en œuvre, l'IP est classée comme « acceptée médecin » ; si l'IP est refusée par le médecin ou non mise en œuvre, elle est classée « non acceptée médecin » ; si l'IP consiste en une information transmise ou ne nécessitant pas de mise en œuvre, elle est classée comme « non applicable ».

La Figure 3 donne une vue d'ensemble de la gestion des alertes de criticité élevée par les pharmaciens. Le détail de cette procédure se trouve dans l'annexe 7.2. et les définitions ci-dessus se lisent dans le glossaire.

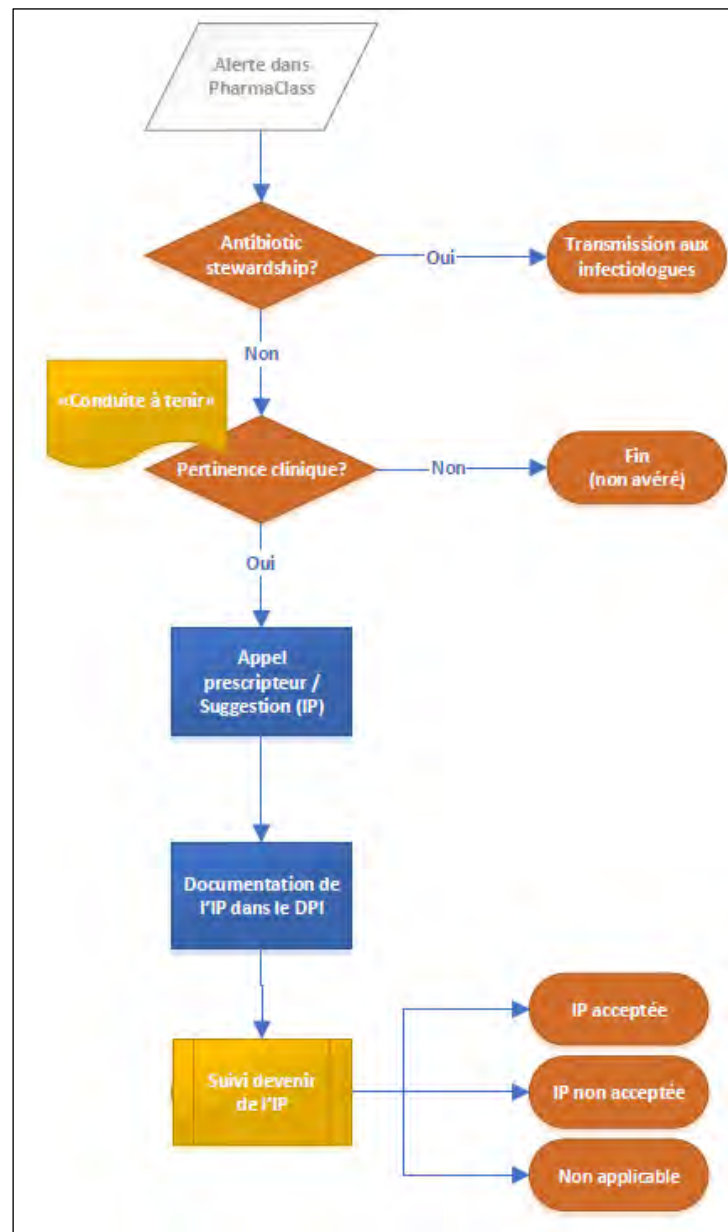


Figure 3: Algorithme de gestion des alertes de criticité élevée par les pharmaciens.

*IP= intervention pharmaceutique, DPI= dossier patient informatisé*



#### 2.2.4. Indicateurs et évaluation quantitative

Une évaluation quantitative est réalisée en fonction des indicateurs suivants :

- Nombre de SRPM détectées (= nombre d'alertes déclenchées par PharmaClass®)
- Nombre d'IP faites
- Nombre d'IP acceptées, non acceptées ou non applicables, et taux d'acceptation des interventions

$$\text{Taux d'acceptation des interventions} = \frac{\sum \text{Interventions acceptées}}{\sum \text{Interventions acceptées} + \sum \text{Interventions refusées}}$$

- Taux de DRP avérés (pour chaque règle de détection et de manière globale) :

Taux de DRP avérés = valeur prédictive positive (VPP)

$$= \frac{\sum \text{DRP avérés} + \sum \text{DRP résolus sans intervention de la pharmacie}}{\sum \text{SRPM détectées}}$$

#### 2.2.5. Classification des IP selon la grille GSASA

Chaque IP réalisée est codifiée *a posteriori* en fonction des raisons d'intervention (choix du traitement, choix de la dose, etc...) et du type d'intervention réalisée (arrêt d'un traitement, substitution, etc...) au moyen de la grille de classification GSASA<sup>66</sup>. Les IP dont le résultat est considéré comme « non applicable » ne sont pas codifiées, car elles ne nécessitent pas de mise en œuvre ni d'action particulière de la part du médecin. Les raisons de non acceptation ou de non mise en œuvre des IP sont analysées plus précisément afin d'en déterminer les éventuelles causes et de proposer des améliorations au processus de gestion des alertes.

### 2.3. Résultats

#### 2.3.1. Indicateurs et évaluation quantitative

Durant la phase d'implémentation de 11 mois, 2'785 alertes ont été détectées par PharmaClass®. Parmi elles, 708 étaient des « faux positifs techniques », à savoir des alertes qui n'auraient pas dû être détectées, car il s'agit de problèmes techniques liés à l'informatique, et 118 alertes ont été transmises aux infectiologues car elles concernaient l'antibiotic stewardship. 1'673 SRPM détectées (85%) n'étaient pas cliniquement pertinentes, ou alors la prescription détectée ne présentait pas de problème médicamenteux. 70 problèmes médicamenteux (4%) ont été résolus par le médecin avant l'intervention de la pharmacie et 216 (11%) situations ont nécessité une intervention du pharmacien. Parmi ces 216 IP, 11 étaient « non applicables », 29 (14%) n'ont pas été acceptées ou n'ont pas été mises en œuvre, et 176 IP ont été acceptées et mises en œuvre.

Le taux d'acceptation des interventions applicables se monte ainsi à 86%. Ces résultats sont présentés dans la Figure 4.

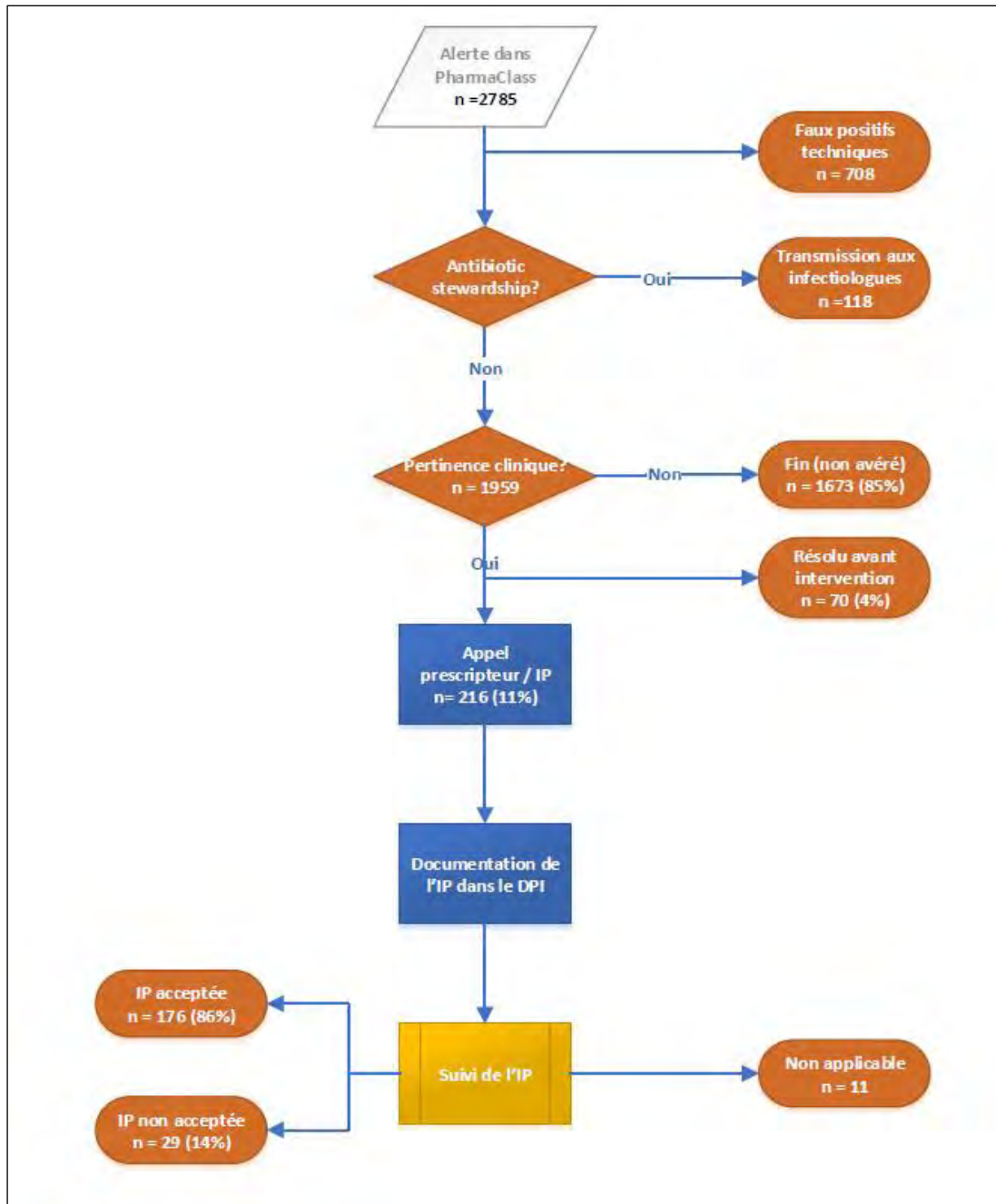


Figure 4: Alertes de criticité élevée traitées par les pharmaciens durant la phase d'implémentation de 11 mois, interventions pharmaceutiques (IP) et résultats des IP.

La VPP (ou spécificité) globale (toutes règles de détection confondues) s'élève à 14,6% ; la spécificité des règles de la catégorie A (prescription de médicaments à risque) est de 12,8% et



celle des règles de la catégorie B (problème médicamenteux probable) de 15,7% . La VPP calculée pour chaque règle ainsi que les alertes qui ne se sont jamais déclenchées sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Valeur prédictive positive (VPP ou spécificité) des règles de criticité élevée

Règle de détection	DRP avéré	DRP non avéré	DRP résolu sans pharm.	SRPM détectées	VPP
Prescription de colchicine	38	130	1	169	23,1%
Prescription d'un immunosuppresseur	18	369	2	389	5,1%
Prescription de Mysoline® 250 mg	3	10	0	13	23,1%
Prescription de méthotrexate	28	119	2	149	20,1%
<b>TOTAL médicament à risque (A)</b>	<b>87</b>	<b>628</b>	<b>5</b>	<b>720</b>	<b>12,8%</b>
Association de deux médicaments pouvant induire un syndrome sérotoninergique	5	52	0	57	8,8%
Prescription de digoxine ET digoxinémie à taux toxique (>3nmol/L)	0	4	0	4	0,0%
Prescription de digoxine ET kaliémie hors norme (<3.5 ou >5.5mmol/L)	12	36	8	56	35,7%
Association d'azathioprine/ mercaptopurine ET d'allopurinol/ febuxostat	2	1	0	3	66,7%
Prescription de méthotrexate ET DFG<80ml/min/1,73m <sup>2</sup>	12	57	2	71	19,7%
Prescription de méthotrexate deux jours de suite	1	0	0	1	100,0%
Prescription de colchicine ET DFG< 30ml/min/1,73m <sup>2</sup>	6	13	1	20	35,0%
Prescription d'EPO plus d'une fois par semaine	5	6	0	11	45,5%
Prescription d'un inhibiteur direct du facteur Xa ET DFG< 15ml/min/1,73m <sup>2</sup>	5	2	1	8	75,0%
Prescription d'un inhibiteur direct de la thrombine ET DFG<30ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0	0	0	0	NA
Association de deux anticoagulants oraux	3	16	0	19	15,8%
Prescription de metformine ET DFG<30ml/min/1,73m <sup>2</sup> OU taux de lactate >5mmol/L	13	24	2	39	38,5%
Prescription de mycophénolate mofetil ET neutropénie (<1.3G/L)	0	0	0	0	NA
Prescription de morphine ET DFG<15ml/min/1,73m <sup>2</sup>	8	58	0	66	12,1%
Prescription de métamizole ET agranulocytose (neutrophiles < 0.5G/L)	0	0	0	0	NA
Association de carbamazépine ET de clozapine	0	3	0	3	0,0%
Prescription de lévétiracétam ET DFG<80ml/min/1,73m <sup>2</sup>	9	427	0	436	2,1%
Prescription de méthotrexate ET absence d'acide folique	19	42	2	63	33,3%
Prescription d'héparine (HNF ou HBPM) ET thrombocytopenie (≤50 G/L)	14	202	2	218	7,3%
Prescription de vancomycine ET taux résiduel hors norme (<10mg/L ou >20mg/L)	15	102	47	164	37,8%
<b>TOTAL problème médicamenteux probable (B)</b>	<b>129</b>	<b>1045</b>	<b>65</b>	<b>1239</b>	<b>15,7%</b>
<b>TOTAL général</b>	<b>216</b>	<b>1673</b>	<b>70</b>	<b>1959</b>	<b>14,6%</b>



### 2.3.2. Classification des IP selon la grille GSASA

En soustrayant les 11 IP « non applicables », les 205 IP réalisées sont classifiées selon les raisons de l'intervention (Figure 5) et les types d'intervention réalisés (Figure 6), que ce soit pour les IP dont le résultat est « accepté » (n=176) ou « non accepté » (n=29).

Les interactions médicamenteuses sont la principale raison d'intervention pharmaceutique (29% de toutes les interventions), suivies du dosage non adapté à l'état physiopathologique (26%). Parmi les IP acceptées, 30% (n=52) concernaient les interactions et 23% (n=40) le dosage non adapté à l'état physiopathologique. Pour les IP non acceptées, 41% (n=12) concernent l'inadaptation à l'état physiopathologique, alors que 14% (n=4) concernent les interactions.

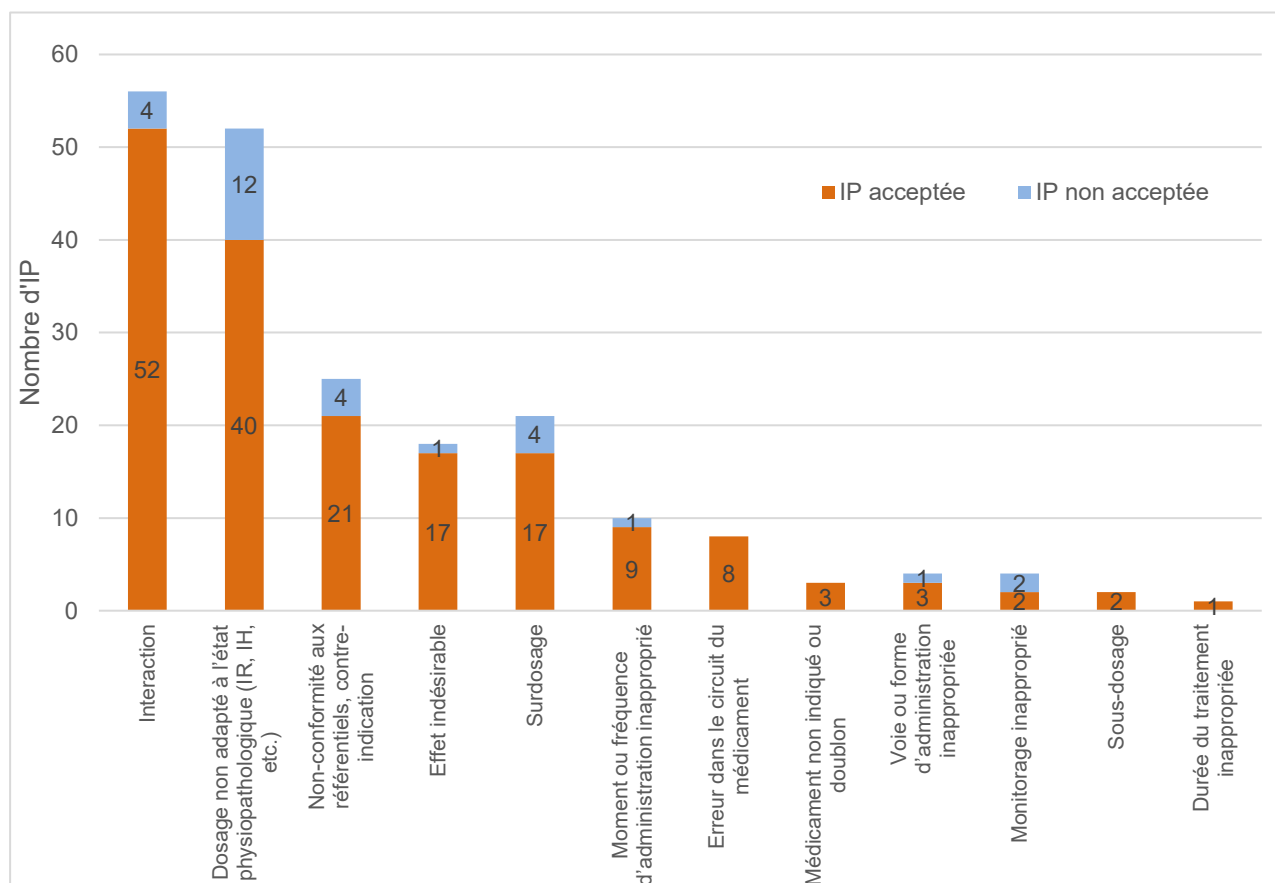


Figure 5: Raisons d'intervention pharmaceutique pour les IP acceptées (n=176) et non acceptées (n=29).

Les types d'intervention varient selon le résultat de l'IP. Pour les IP acceptées, l'arrêt d'un traitement (ttt) a concerné 36% (n=64) des IP ; 26% (n=46) proposaient une adaptation posologique et 14% (n=24) un suivi thérapeutique. Parmi les IP non acceptées ou non mises en

œuvre par le médecin, 38% (n=11) étaient une proposition d'adaptation de dose et 24% (n=7) concernaient un suivi thérapeutique.

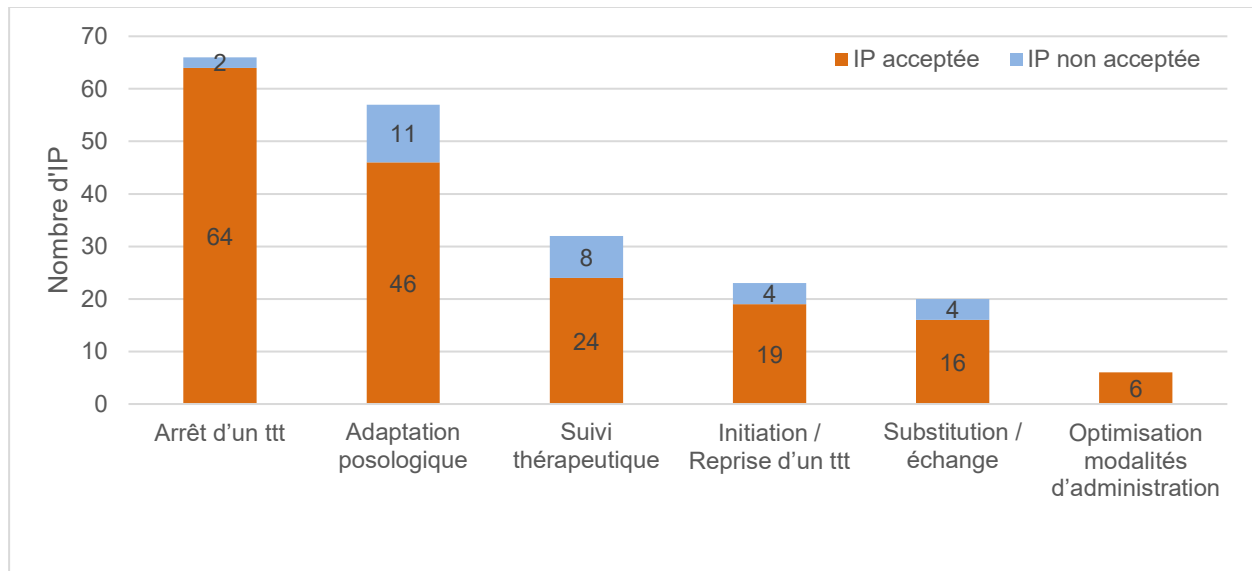


Figure 6: Types d'interventions pharmaceutiques pour les IP acceptées (n=176) et non acceptées (n=29).

## 2.4. Discussion

### 2.4.1. Résultats, taux d'acceptation des IP

Les résultats indiquent que cette nouvelle prestation pharmaceutique apporte une valeur ajoutée importante et qu'elle est complémentaire aux prestations déjà existantes, puisque PharmaClass® a permis d'identifier et de prévenir des erreurs médicamenteuses dans 176 situations qui n'auraient pas été identifiées autrement. Ce logiciel interfacé avec le DPI permet en effet d'analyser les dossiers des patients sur l'ensemble de l'hôpital, ce qui ne serait pas réalisable sans un système de détection automatisé. La sécurité des patients est de plus renforcée par la validation pharmaceutique systématique des prescriptions de médicaments à risque (par exemple méthotrexate, colchicine...).

Durant cette phase d'implémentation, la mise en œuvre des IP a été systématiquement vérifiée dans le dossier patient, soit par le pharmacien investigateur, soit par le pharmacien suivant dans le tournus ; si ce n'était pas le cas et que la situation le justifiait, le problème médicamenteux était signalé au prescripteur (cf. annexe 7.2, point 4).

Une analyse des services dans lesquels les interventions n'ont pas été acceptées permettrait peut-être de mettre en lumière certaines causes de refus ou de non mise en œuvre ; mais cette



information n'a pas pu être obtenue de manière systématique durant la phase d'implémentation. Une telle analyse pourrait par exemple mettre en évidence d'éventuelles corrélations entre les non acceptations d'interventions et l'absence de pharmaciens lors des visites cliniques, ou permettre le cas échéant d'optimiser la présence pharmaceutique suite aux éventuelles lacunes ainsi détectées.

La détection de SRPM a également permis d'éviter 32 erreurs médicamenteuses supplémentaires. Il s'agit d'IP faites par les pharmaciens en marge de l'alerte elle-même, mais détectées lors de l'analyse du dossier et qui ont été documentées séparément. Il s'agit majoritairement d'IP portant sur les interactions (n=18), comme par exemple dans l'administration concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT et d'augmenter le risque de torsades de pointes.

Cette phase d'implémentation a permis de tester et d'optimiser l'organisation de cette nouvelle activité. Elle a permis d'insister sur l'importance d'harmoniser les pratiques, notamment en définissant des conduites communes entre les pharmaciens ainsi qu'une documentation structurée des interventions dans le DPI Phoenix®. En raison des résultats satisfaisants de cette phase d'implémentation, l'activité sera poursuivie en routine, moyennant certaines adaptations.

#### 2.4.2. Types et raisons d'IP (codification GSASA)

La codification des interventions selon le système de classification GSASA a permis de mettre en lumière ce fait important : les interactions sont la principale raison d'intervention (29% des IP). Lors de la revue de littérature ayant permis l'élaboration des règles de détection<sup>67</sup>, les requêtes concernant les interactions avaient été volontairement éliminées, étant donné qu'un contrôle des interactions est possible par le prescripteur directement dans le DPI Phoenix®. Les alertes d'interactions ne sont néanmoins pas automatiques sous forme de pop-ups lors de la prescription dans le DPI (mode « détection automatique »), mais elles doivent être vérifiées pro-activement par le prescripteur (mode « sur demande »). Ce mode d'alertes avait été évalué précédemment à l'HVS. En effet, en raison de la faible valeur prédictive positive des alertes des logiciels d'interactions médicamenteuses (19.6%)<sup>68</sup>, le mode « sur demande » a été favorisé afin d'éviter la banalisation des alertes et le risque que des alertes pertinentes soient ignorées ; on parle alors de « fatigue aux alertes » bien décrite dans la littérature<sup>69,70</sup>.

Or les IP portant sur les interactions détectées par les pharmaciens dans le cadre de MediScreen concernent essentiellement les médicaments à marge thérapeutique étroite, plus particulièrement



les requêtes de type A (médicament à risque). Lorsqu'un pharmacien intervient en raison d'une interaction, la suggestion est acceptée dans 85% des cas, ce qui souligne l'importance de l'interprétation de la pertinence clinique d'une interaction médicamenteuse en plus de sa seule détection.

Aucune cause systématique de refus de l'IP n'a pu être décelée. Néanmoins, l'analyse détaillée des 29 IP refusées permet de donner quelques explications de refus et de proposer des pistes d'amélioration du processus. Le tableau 3 synthétise le type d'IP pour lesquelles l'IP n'a pas été acceptée.

Tableau 3: Synthèse et commentaires des IP non acceptées

Nombre	Type d'IP non acceptée	Explication synthétique	Exemple
11	Adaptation posologique	La situation s'est stabilisée rapidement et n'a pas nécessité une adaptation de dose ; l'option thérapeutique du patient est modifiée (fin de vie) ; il s'agit d'un traitement chronique du patient, etc.	Metformine et DFG à 27ml/min/1,73m <sup>2</sup> , deux jours plus tard la fonction rénale s'était améliorée à 34ml/min/1,73m <sup>2</sup> ; la metformine n'a pas été mise en pause.
8	Suivi thérapeutique	Suivis biologiques à titre préventif (CK, transaminases, TSH...), suivis de symptômes du patient qui ne figurent pas explicitement dans le DPI Phoenix	Proposition de suivre le taux de TSH en raison d'une interaction ; aucun taux n'a été mesuré
4	Initiation / Reprise d'un ttt	Traitement adjuvant à un traitement chronique du patient	Proposition de débiter de l'acide folique chez un patient sous méthotrexate ; l'acide folique n'a pas été débuté
4	Substitution / échange	Switch de molécule en raison du contexte clinique du patient ; les cas sont discutables et les valeurs de laboratoire à la limite	Proposition de remplacer du métamizole par du paracétamol en raison de l'hématotoxicité potentielle ; le switch n'a pas été fait
2	Arrêt d'un ttt	Mise en pause d'un traitement à caractère préventif ; valeur de laboratoire à la limite	HBPM et thrombocytes à 46G/L, taux limite et situation discutable ; les médecins ont préféré maintenir le traitement.

Une proposition d'adaptation posologique n'a pas été mise en œuvre dans 11 situations ; dans ces cas-là, le patient voyait par exemple sa fonction rénale améliorée au lendemain de l'intervention, ou alors le contexte clinique du patient ne permettait pas d'être compris en entier



sur la base de la seule documentation contenue dans le DPI. D'une part, ces faits soulignent la nécessité pour le pharmacien d'être présent dans les unités de soins lors des visites cliniques ou, dans le cas d'interventions via MediScreen, de clarifier les questions par téléphone pour comprendre la situation du patient et de sa thérapie dans sa globalité et améliorer ainsi la pertinence clinique d'une IP. D'autre part, ces faits montrent que certains DRP sont certes critiques mais qu'il n'est pas nécessairement urgent de les résoudre, et que, dans certaines situations, il vaudrait mieux appeler le prescripteur le lendemain ou le surlendemain.

Un autre problème lié au « timing » de l'IP est celui du moment adéquat où le pharmacien prend contact avec le médecin. En effet, l'analyse par le pharmacien se fait deux fois par jour durant la semaine et une fois pendant le week-end. Le médecin en charge du patient n'est parfois pas atteignable (notamment le week-end), ou il est dérangé par l'appel du pharmacien alors qu'il s'occupe d'un autre patient ou se trouve en salle d'opération. Dès lors, bien que le prescripteur soit d'accord avec la proposition, il se peut qu'il oublie de la mettre en œuvre, malgré la note de suite laissée dans le DPI. Dans pareils cas, si la situation est toujours à risque, un rappel est nécessaire.

Des « oublis » de ce genre ont également été constatés lorsqu'il l'IP portait sur des médicaments chroniques que le patient prenait à domicile, mais qui n'étaient pas la préoccupation première du médecin en charge du patient en milieu intra-hospitalier (par exemple une interaction entre deux médicaments prescrits de longue date ou l'introduction d'acide folique chez un patient traité par méthotrexate). Une piste consiste à orienter la proposition pharmaceutique de manière à laisser le choix au prescripteur de le faire immédiatement ou de le mentionner impérativement lorsque le patient sort de l'hôpital. Dans les cas où une note était signalée dans la lettre de sortie pour laisser au médecin traitant le soin de réévaluer la situation, les IP étaient considérées comme acceptées.

Un autre type d'interventions non acceptées (27%, n=8) concerne le suivi thérapeutique. Ce type d'intervention a parfois un caractère préventif, par exemple la proposition de mesurer le taux de Créatine Kinase (CK) en cas d'administration concomitante de statine et de colchicine. On pourrait se demander si la non acceptation de cette intervention est due à une criticité plus faible d'une telle action préventive. On fait le même constat pour les interventions de type « initiation/reprise d'un traitement » (n=4) qui porte par exemple sur l'introduction d'acide folique en cas de prescription de méthotrexate pour en réduire les effets secondaires gastro-intestinaux, hépatiques et prévenir les hémato-toxicités liées à une carence en folates. Dans ces 4 cas de



figure, il s'agissait peut-être également d'un mauvais timing de l'intervention pharmaceutique (proposition sur un traitement chronique alors que le patient se trouve dans une situation aiguë).

Finalement seules 4 propositions d'initiation de traitement et 2 propositions d'arrêts de traitement n'ont pas été acceptées ou non mises en œuvre. Ce faible taux met en lumière le fait que lorsque la situation est clairement critique et nécessite un arrêt de traitement, la proposition est mise en œuvre dans la majorité des cas. Les IP non acceptées concernaient ici plutôt des cas limites que des cas clairement critiques. Une proposition visant à évaluer la criticité d'une règle de détection sera discutée au chapitre 3.2.4.

Le but de cette classification des IP était d'identifier d'éventuelles causes systématiques de refus de la part des prescripteurs. Cette méthode a pu mettre en évidence quelques adaptations nécessaires dans certaines situations et a permis de comprendre pourquoi certaines interventions étaient considérées comme non acceptées. Néanmoins, cette méthode présente deux limites majeures : premièrement, il se peut parfois que certaines IP contiennent plusieurs propositions alors qu'une seule classification est possible ; deuxièmement, ces IP ont été analysées de manière rétrospective, ce qui ne permet pas toujours de connaître *a posteriori* toutes les causes ou raisons de leur non mise en œuvre.

#### 2.4.3. Spécificité des règles de détection

Le nombre d'alertes pour des situations « cliniquement non pertinentes » (85,4%) montre que l'analyse de la pertinence clinique des alertes par les pharmaciens reste indispensable. En effet, la détection informatique seule ne permet pas d'évaluer certains critères, comme par exemple une mauvaise pré-analytique lors d'un prélèvement sanguin.

Cette faible spécificité globale s'explique d'une part du fait que 4 requêtes font partie de la catégorie « A- prescription de médicament à risque » ; dans ces cas, un problème pharmacothérapeutique a été détecté dans 12,8% des cas. Pour ce type de requêtes, la sensibilité importe en effet plus que la spécificité, afin d'assurer l'identification de tous les patients. Dans le cas de la règle « prescription de Mysoline® 250mg », seules 3 alertes sur 10 (23,1%) ont nécessité une IP. Ceci s'explique par le fait que d'autres mesures de prévention des erreurs ont été mises en œuvre. En effet dans Phoenix®, un message s'inscrit sur la ligne de prescription de « Mysoline® 250mg » avisant le prescripteur de ne pas la confondre avec « primidone 25mg » indiqué pour



les tremblements essentiels. Dès lors, lorsque s'allume l'alerte « prescription de Mysoline® 250mg », il est possible que la vérification de l'indication et du dosage ait déjà été faite par le prescripteur, ce qui explique que la seconde vérification par le pharmacien ne nécessite pas d'intervention de sa part et réduise ainsi son taux d'intervention.

D'autre part, ces règles de criticité élevée avaient été validées par un panel de médecin à la suite de la recherche de littérature ; ces médecins avaient également eu carte blanche pour proposer de nouvelles règles selon leur sensibilité clinique. Dans ce contexte, 6 nouvelles règles ont été proposées, dont une par exemple, qui avait été classée initialement en criticité moyenne : « prescription de levetiracetam et DFG inférieur à 80ml/min/1,73m<sup>2</sup> ». Pour cette règle, les pharmaciens sont intervenus dans 2,1% des cas, à cause notamment de l'impossibilité informatique de calculer des doses journalières totales qui seraient mises en corrélation avec le débit de filtration glomérulaire du patient. On pourrait également s'interroger sur la conséquence clinique en cas de surdosage et si cette alerte nécessite réellement un contrôle biquotidien par les pharmaciens.

Une seule règle a montré 100% de spécificité, à savoir la « prescription de méthotrexate deux jours de suite » ; cette alerte n'est en revanche apparue qu'une seule fois. Ce qui est intéressant, c'est que le méthotrexate est le seul médicament pour lequel il existe une alerte sous forme de « pop-up » dans le DPI Phoenix® au moment de sa prescription. Malgré cela, sur notre période d'étude, nous avons pu détecter une prescription erronée de méthotrexate ; d'une part, ce fait souligne l'importance d'avoir des barrières permettant de détecter les erreurs à plusieurs niveaux, d'autre part, ce fait indique que, même si elles sont peu nombreuses, les alertes automatiques au moment de la prescription, peuvent néanmoins être contournées.

À l'inverse, la règle « prescription de digoxine et digoxinémie toxique (>3nmol/L) » n'a conduit à aucune IP. Il se trouve que le laboratoire appelle le prescripteur en cas de taux toxique et que lorsque le pharmacien analyse le dossier du patient, des mesures ont déjà été prises. On pourrait dès lors se demander si une telle règle s'avère toujours nécessaire.

Finalement, il faut noter également que 3 de ces alertes ne sont jamais apparues durant la période d'étude ; les règles de « prescription de mycophénolate et neutropénie (<1,3G/L) » et de « prescription d'un inhibiteur direct de la thrombine ET DFG<30ml/min/1,73m<sup>2</sup> » n'ont jamais généré d'alertes, même jusqu'à ce jour (décembre 2021). La règle de « prescription de métamizole ET agranulocytose (neutrophiles < 0.5G/L) » n'a généré aucune alerte durant la



phase d'implémentation. Par la suite, un cas d'agranulocytose sur métamizole est survenu à l'HVS, mais n'a généré aucune alerte dans PharmaClass®. Une analyse de la situation a mis en lumière le fait que la répartition leucocytaire n'est pas d'emblée faite en laboratoire si les leucocytes se situent entre 2 et 3G/L. Afin d'assurer une bonne sensibilité de cette règle, elle a été adaptée sous la forme de « prescription de métamizole et (leucocytes inférieurs à 3G/L ou neutrophiles inférieurs à 1,5G/L) ». En 2021, 278 alertes ont été générées nécessitant 52 IP. Les cas où la situation ne nécessite pas d'intervention sont dus à une situation palliative (services dans lesquels il a été convenu avec le médecin-chef que les pharmaciens n'interviennent pas), ou à des traitements de réserve non administrés au patient.

L'identification de « faux négatifs » (à savoir des patients qui présentent un problème mais pour lesquels aucune alerte n'a été déclenchée) est difficile sur un collectif de 1'000 patients. Une des pistes est la vigilance que les pharmaciens portent à leur identification lors de la préparation de leurs visites interdisciplinaires ; une autre option consiste dans la mise en place de règles de détection permettant l'identification de problèmes techniques, sortes de témoins du bon fonctionnement du système. Par exemple dans ce cas, une règle de « prescription de métamizole » et une autre règle, celle de « patient présentant une agranulocytose », lancées sur tous les patients, permettraient de contrôler que les données de laboratoire (neutrophiles) et de prescription (métamizole) sont bien transmises à PharmaClass® et analysées par ce dernier. Une dernière piste serait la création d'un dossier patient « test » directement dans Phoenix, à qui on prescrirait fictivement du métamizole pour s'assurer que la prescription est bien transmise.

En 2021, la spécificité globale de l'outil est passée à 19,4% (précédemment 14,6%), grâce à certaines modifications apportées aux règles de détection ; certaines limites techniques empêchent néanmoins de l'augmenter de manière plus marquée (voir ci-dessous). Une spécificité plus élevée permettrait d'optimiser les ressources, notamment en diminuant le nombre de dossiers inutilement analysés et d'éviter la « fatigue aux alertes » chez les pharmaciens (c'est-à-dire la banalisation des alertes et le risque que des alertes pertinentes soient ignorées)<sup>69,70</sup>.

#### 2.4.4. Aspects techniques

Malgré le fait que le logiciel PharmaClass® offre une grande flexibilité puisqu'il est interfacé avec le DPI de l'hôpital mais indépendant de ce dernier, il nécessite beaucoup d'adaptations, et l'interfaçage avec le DPI Phoenix®, Opale® et DGLab® a été très compliqué. En 2018, le PharmaClass® était encore très nouveau et l'HVS fut le premier hôpital d'Europe à l'installer.



Cela exige une grande souplesse du développeur informatique et une adaptation à nos besoins, mais implique également des problèmes de « jeunesse » du logiciel : sur les 2'785 alertes, 708 (25%) étaient des « faux positifs techniques », à savoir des alertes qui n'auraient pas dû être détectées. Lorsqu'ils sont détectés, ils sont dans la mesure du possible résolus au fur et à mesure de l'avancement du projet.

La détection des alertes dans PharmaClass® dépend de la qualité des données disponibles dans le DPI et des outils informatiques eux-mêmes. En effet, les diagnostics ne sont pas codifiés et les règles ne peuvent donc pas inclure les diagnostics et les comorbidités des patients. À moyen terme, il n'y a pas de volonté institutionnelle de les codifier. Bien que certaines pathologies puissent être déduites de la prescription de certains médicaments (par exemple une prescription d'antidiabétique permet de déduire que le patient est diabétique), toutes ne peuvent l'être par ce biais. Une manière d'augmenter la force de détection de PharmaClass® en incluant les diagnostics serait l'utilisation de techniques de « natural language processing », comme par exemple le « text mining », à savoir la conversion de texte non structuré en données structurées.

Une autre limite des outils informatiques réside dans l'interprétation des valeurs de laboratoire (par exemple tel taux de vancomycine était hors norme, mais c'était le moment du prélèvement qui était faux) : voilà qui déclenche des alertes faussement positives et nécessite une interprétation humaine.

Les données de prescriptions médicamenteuses transmises à PharmaClass® ne contiennent pas certaines informations qui s'avèreraient utiles pour l'élaboration de certaines règles, voire pour améliorer leur spécificité. Par exemple, on n'opère pas de différenciation entre un traitement prescrit d'office ou un traitement de réserve, ou on ne transmet pas la dose journalière ni la voie d'administration.

Finalement, certains patients sont exclus du screening automatique par PharmaClass® du fait de l'absence d'informatisation de ces services (soins intensifs, soins continus). De même, les pharmaciens ont un accès restreint aux dossiers de psychiatrie, ce qui ne permet pas une revue de médication exhaustive d'une part, et ne permet pas de laisser de notes de suite d'autre part.

Les forces du logiciel PharmaClass® résident principalement dans le fait que les règles de détection qui y sont programmées sont facilement transposables à d'autres établissements, et que ces règles sont faciles à programmer/coder directement dans le logiciel lui-même, sans



exiger un savoir informatique approfondi. Cela permet de mettre en place rapidement de nouvelles règles de détection pour répondre aux besoins de la pharmacie clinique.

#### 2.4.5. Aspects relevant du métier

La mise en place de nouvelles prestations pharmaceutiques nécessite non seulement une collaboration interdisciplinaire, notamment une collaboration étroite avec les médecins, mais également une réallocation des ressources-pharmaciens à disposition, ainsi que la motivation de l'équipe de la pharmacie<sup>71</sup>.

La formation des pharmaciens à la nouvelle prestation et la standardisation des pratiques et de la démarche sont également une étape primordiale à la mise en place du projet. Les pharmaciens cliniciens avaient également été impliqués dans l'étape de priorisation des règles de détection, puis dans la mise en place des fiches de « conduite à tenir », afin que l'attitude adoptée pour l'analyse des alertes soit consensuelle et uniformisée. Cette nouvelle prestation présente également une opportunité pour les jeunes pharmaciens de se former et d'acquérir un nouveau champ de compétence. Par ailleurs, l'appel aux médecins et la discussion commune des problèmes ouvrent également une dimension de formation pour les plus « juniors » d'entre eux.

Les pharmaciens cliniciens traitent environ 13 alertes de criticité élevée par jour, pour 1,3 interventions pharmaceutiques et un investissement journalier en temps d'environ 1h40. Il leur a été proposé de diminuer en conséquence le nombre de visites cliniques interdisciplinaires afin de compenser le temps investi. À cela s'ajoute le temps-pharmacien nécessaire à la mise en place et au suivi du projet (en partie dans le cadre du présent travail) ainsi que le temps-informaticien, qui a été de l'ordre de 6 mois de travail pour l'interfaçage.

Ce temps consacré pour analyser les alertes et les appels téléphoniques pour communiquer aux médecins des propositions d'adaptation de traitement sont justifiés, notamment parce que ces appels ont été bien reçus et que les médecins se sont dits généralement satisfaits de cette vigilance et de ce soutien.

#### 2.4.6. Comparaison avec les autres études

Une étude publiée en Belgique en 2019 par Quintens et al.<sup>72</sup> avec des algorithmes de détection similaires aux nôtres (78 règles) avaient un taux d'alertes cliniquement pertinentes plus faible (8% versus 14,6% pour nos règles), mais similaire à une étude hollandaise de Rommers et al.<sup>73</sup>. Dans l'étude de Quintens et al., les raisons de la non pertinence clinique ne sont pas investiguées



de manière systématique. Une des explications de ce taux faible est dû au fait que le screening n'a lieu qu'une fois par jour et que la situation clinique du patient peut changer au moment de l'analyse par le pharmacien.

Le taux d'acceptation des IP est la mesure usuellement utilisée pour mesurer l'impact sur la prescription. Les IP faites par les pharmaciens dans le cadre du projet MediScreen sont acceptées et mises en œuvre dans 86% des cas. Ce taux élevé s'explique d'une part par le focus sur des situations critiques, et d'autre part par l'analyse préalable des dossiers par le pharmacien clinicien qui n'intervient que dans les situations cliniquement pertinentes. La littérature rapporte des taux variables d'acceptation des IP. En France, les pharmaciens hospitaliers documentent leurs IP dans une base de données nationale (Act-IP<sup>©</sup>). Une analyse des IP faites par les pharmaciens dans 59 hôpitaux entre 2006 et 2009 montrait un taux d'acceptation de 68%<sup>74</sup>. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), dans une étude réalisée sur les DRP détectés par les pharmaciens et les pharmacologues lors des visites cliniques dans un service de médecine, le taux d'acceptation s'élevait à 84%<sup>75</sup>. Parmi ces interventions acceptées, 69% étaient réellement mises en œuvre. A l'HVS, les IP faites durant les visites cliniques sont documentées dans une base de données nommée DocIP ; le taux d'acceptation des IP s'élève à 88% en 2018, dont la mise en œuvre est inconnue dans près de la moitié des cas (42%). Le taux d'acceptation calculé dans le projet MediScreen est en revanche l'acceptation effective de l'intervention, à savoir que la mise en œuvre de la proposition a systématiquement été vérifiée dans le dossier du patient quelques jours plus tard. S'il n'était pas possible de vérifier la mise en œuvre d'une proposition, l'IP était classifiée comme « non acceptée ». Ce n'est pas le cas des IP documentées dans DocIP, où une intervention est considérée comme acceptée une fois que le médecin a donné son accord oral. Les IP de ces différentes études sont faites lors de prestations de pharmacie cliniques « usuelles », comme durant les visites cliniques interdisciplinaires ou - en France - lors de la validation pharmaceutique des ordonnances.

Dans l'étude de Quintens et al.<sup>72</sup>, la prestation fournie par les pharmaciens est similaire à celle de MediScreen, à savoir que le pharmacien reçoit une alerte sur la base de règles de détection clinique (78 règles). Dans cette étude, la transmission de l'IP se fait de trois manières différentes: soit par note électronique engendrée de manière automatique par le système s'il s'agit d'un changement de voie d'administration (switch intraveineux-oral), soit par note que le pharmacien laisse dans le DPI, soit par contact du pharmacien avec prescripteur puis une note dans le DPI si la conséquence potentielle est jugée sévère sur la base de critères prédéfinis. Le taux



d'acceptation des IP varie selon le moyen de communication de l'IP : le taux d'acceptation est de 33% pour la note dans le DPI, de 56% pour l'appel au prescripteur et de 83% pour l'appel au prescripteur *et* note dans le DPI. Ces chiffres nous confortent dans l'option organisationnelle que nous avons adoptée : le moyen de communication choisi dans le cadre de cette phase d'implémentation de MediScreen est le plus adéquat pour les requêtes considérées comme critiques. Nos résultats sont d'ailleurs superposables à ceux de l'étude mentionnée. On pourrait dès lors se demander pourquoi le taux d'acceptation n'est pas de 100%, puisque les situations identifiées sont justement *a priori* critiques. Ces causes de non acceptation ont été investiguées via la classification des IP et cela soulève la question du niveau de criticité des règles qui avait été défini par un groupe d'experts médecins-pharmaciens : ce niveau de criticité des règles devra être réévalué.

#### 2.4.7. Perspectives

Cette nouvelle prestation pharmaceutique a un impact sur la prise en charge du patient, sur les prestations fournies par les pharmaciens ainsi que sur l'organisation de leurs activités. Si la mesure du taux d'acceptation des IP est un indicateur usuel pour mesurer l'impact sur la prise en charge du patient, elle ne permet cependant pas de définir l'impact clinique réel de l'IP pour le patient. Cet impact clinique est très difficile à établir étant donné que le problème médicamenteux est intercepté avant qu'il n'intervienne ou du moins très tôt dans la prise en charge, et que la conséquence du problème pour le patient pourrait être très différente selon la situation clinique. Par ailleurs, la causalité des EIM est difficile à établir puisque cette dernière est souvent multifactorielle, comme en témoignent les chiffres de dommages liés aux médicaments chez les patients hospitalisés souvent très disparates dans la littérature (de 1,6% à 35%)<sup>76</sup>.

Une évaluation de l'impact clinique permettrait aussi d'évaluer le coût de l'erreur médicamenteuse ainsi évitée et de calculer le retour sur investissement (ROI).

Une piste pour établir une telle évaluation *a posteriori* consisterait à élaborer des scénarios de conséquences cliniques probables pour le patient si le problème médicamenteux avait persisté. Les conséquences seraient ensuite chiffrées en fourchette de jours d'hospitalisation supplémentaires puis transposées en termes de coûts. Une autre piste serait qu'un groupe d'experts analyse chaque intervention pharmaceutique dans le contexte clinique où elle a été menée et évalue les mesures qui, sans cette intervention, auraient dû être prises pour palier le problème ou traiter la conséquence. La difficulté d'une telle évaluation réside dans le fait que ces



conséquences ne se sont justement pas produites, et que d'autres barrières permettant d'identifier le problème médicamenteux auraient empêché certaines conséquences.

Un travail devra être accompli continuellement pour maintenir ces règles de détection à jour, que ce soit d'un point de vue de la grammaire informatique de la règle ou de la mise à jour des conduites à tenir en fonction de l'évolution des recommandations. Une option nouvelle permettant de veiller sur ces règles est proposée au chapitre 4. Pour l'instant, ces règles ont été élaborées sur la base d'une revue exhaustive de la littérature menée en 2015 ; vu l'avancée récente des études sur le sujet, certains critères présents dans certaines études n'ayant pas pu être identifiés lors de la revue de littérature pourraient être ainsi inclus dans les requêtes de MediScreen. Un partage d'expérience avec d'autres centres utilisant des systèmes d'aide à la décision ou prévoyant d'installer le logiciel PharmaClass® s'avérerait enrichissante.

Finalement, ces règles ayant été validées par un panel de médecins et par la plateforme Qualité et Sécurité des Soins, il sera nécessaire de déterminer comment valider l'ajout ou la suppression de règles dans la catégorie « criticité élevée » justifiant un appel au prescripteur à tout moment de la journée.

## **2.5. Conclusion**

L'implémentation du projet MediScreen a permis d'adapter le traitement médicamenteux de patients dans 176 situations qui n'auraient pas été identifiées autrement et de prévenir ainsi des erreurs médicamenteuses. Suite à cette phase d'implémentation de 11 mois, cette nouvelle prestation pharmaceutique est désormais mise en place en routine et pérennisée ; les indicateurs (nombre d'IP faites et pourcentage d'acceptation) sont relevés au cours des années et entrent dans le bilan des activités du service (voir annexe 7.4.). Le chapitre suivant porte sur l'utilisation des règles de détection pour aider le pharmacien clinicien dans la préparation de ses visites interdisciplinaires.



### 3. Adaptation des règles de *criticité moyenne* pour les visites interdisciplinaires et élaboration d'un score de risque

#### 3.1. Introduction

Les règles de criticité moyenne ont été prévues pour être utilisées avec les règles de criticité élevée par les pharmaciens cliniciens pour la préparation des visites cliniques interdisciplinaires. Elles ont pour but d'identifier les patients dont le traitement devrait être étudié en priorité (priorisation de l'analyse des dossiers) et de signaler les problèmes particuliers. Ces indications devraient améliorer l'efficacité du pharmacien clinicien dans les visites cliniques interdisciplinaires.

Ces 75 règles sont issues de la revue de la littérature menées en 2015-2016, puis elles ont été sélectionnées par consensus par les pharmaciens ; ces derniers ont également ajouté des règles issues de leur pratique clinique. Elles sont toutes catégorisées avec le même degré de criticité noté à 5 (= *criticité moyenne*) sur une échelle de 1 à 10. À noter que les règles de criticité élevées avaient été quant à elles classifiées avec une note de 10. La pertinence clinique de ces règles de criticité moyenne doit être étudiée une à une en fonction des molécules utilisées en Suisse et des nouvelles connaissances (par exemple certaines guidelines peuvent avoir changé ou de nouveaux items peuvent être issus de scores de priorisation publiés entretemps).

Le point de départ de la question vient donc du grand nombre d'alertes à l'état brut, lesquelles nécessitent une analyse sur la pertinence, la spécificité et la criticité individuelle qu'on doit leur attribuer. Notre expérience technique (informatique) et clinique de l'utilisation de l'outil déjà acquise durant plus de trois ans avec les règles de criticité élevée permettra de faire un tri et d'ajuster ces 75 règles de criticité moyenne sélectionnées par la revue de littérature.

L'objectif de ce chapitre est d'élaborer une méthode permettant d'affiner les règles de criticité moyenne de manière systématique, de l'appliquer aux règles dans le but de s'assurer de leur pertinence clinique, ainsi que de préciser plus finement leur niveau de criticité sur l'échelle allant de 1 à 10 (échelle à disposition dans le logiciel PharmaClass®, 1 étant le moins critique et 10, le plus critique) afin d'élaborer un score de priorisation des patients.

### 3.2. Méthode

Chaque règle est triée en fonction de la pertinence clinique et des possibilités du logiciel, puis un statut lui est ensuite attribué par consensus ; si la règle est pertinente et maintenue, elle est affinée et un niveau de criticité lui est attribué (figure 7).

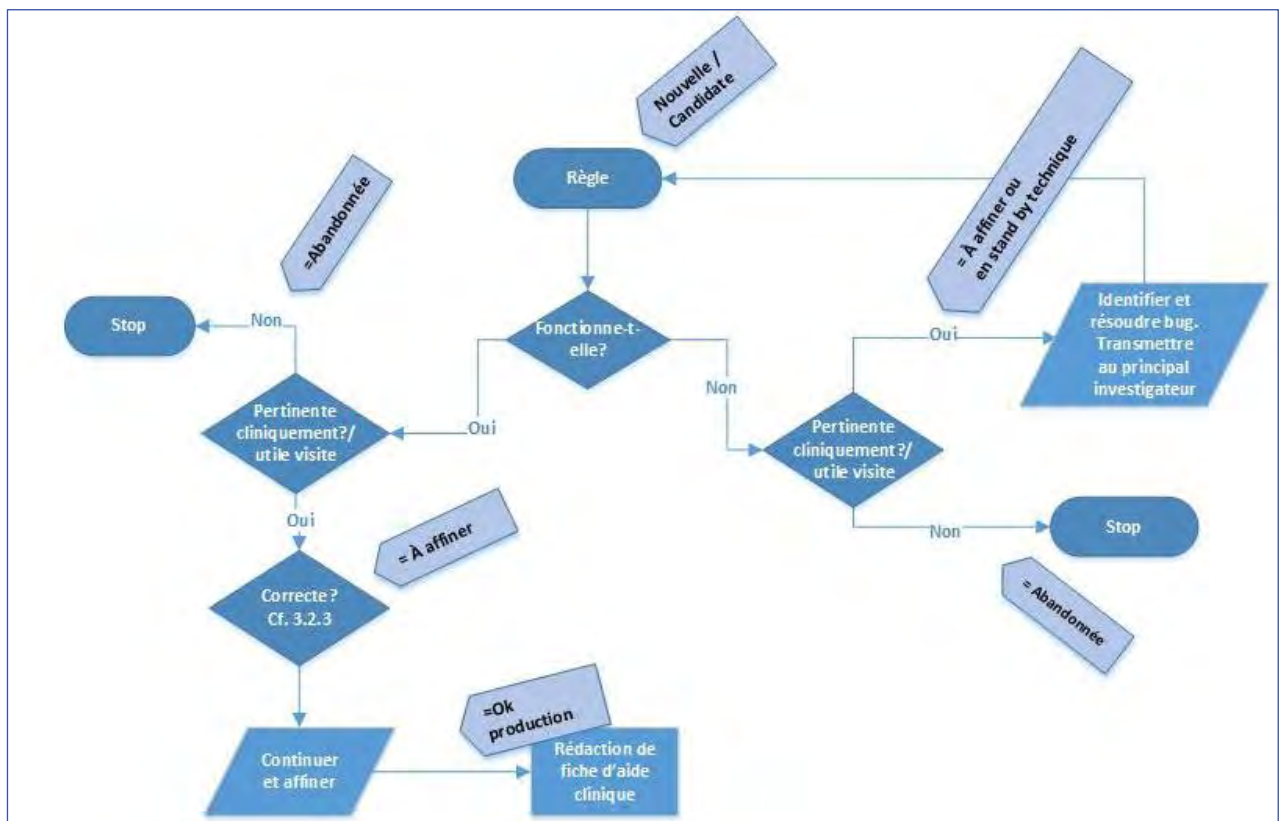


Figure 7: Diagramme décisionnel pour l'attribution d'un statut (flèches bleu clair) à une règle de criticité moyenne

#### 3.2.1. Tri préliminaire sur la base de la pertinence clinique et des possibilités du logiciel

Pour chaque règle, le nombre d'alertes déclenchées est relevé et chaque alerte est analysée individuellement pour déterminer si :

- l'alerte fonctionne (identifie les bonnes situations) ou semble présenter des bugs techniques ;
- la règle est pertinente cliniquement / utile pour les visites (c'est-à-dire : identifie-t-elle un DRP pouvant nécessiter une IP ? Permet-elle de gagner du temps lors de la préparation de la visite interdisciplinaire? Les critères inclus sont-ils suffisamment précis pour identifier le DRP ? Quel(s) est (sont) l'(les) objectif(s) de la règle ? *par exemple pour la règle*



« metformine et  $DFG < 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  », l'objectif consiste à « éviter ou prévenir une acidose lactique »).

### 3.2.2. Décision par consensus

En fonction du tri effectué précédemment, un statut est attribué à chaque règle. Au début de l'analyse ou pour toute nouvelle règle, elle a le statut de « candidate ». Si la règle ne fonctionne pas en raison de limites informatiques ou à cause du logiciel, mais qu'elle s'avèrerait utile pour les visites cliniques, elle est laissée en « standby » jusqu'à la résolution du problème. Le problème est signalé au principal investigateur, lequel identifie le bug technique et le corrige si cela est possible. Si cela n'est pas possible, un développement est demandé à Keenturtle ou aux informaticiens. Une fois le problème résolu, la règle recommence tout le cycle de tri (figure 7). Si la règle est pertinente pour les visites mais ne semble pas fonctionner/ identifier les bonnes situations, elle est « à affiner » ; alors la suite de l'analyse décrite au point 3.2.3 est menée. Si la règle fonctionne et est pertinente cliniquement, elle est utilisable pour les visites et mise en production (« OK production ») ; une fiche d'aide clinique est rédigée. Finalement, si la règle n'est pas pertinente cliniquement ou non utile pour les visites, elle est « abandonnée » ; les raisons de l'abandon sont documentées.

Ces différents statuts sont résumés dans le tableau 4. La décision de l'attribution des statuts est décidée par consensus entre le pharmacien ayant mené l'analyse et le principal investigateur. Au besoin, le statut d'une règle est discuté lors de colloques de pharmacie clinique.

Tableau 4 : Statut des règles attribué après un premier tri

Statut/décision	Définition
Nouvelle / Candidate	Règle qui n'a pas encore été discutée ou étudiée
En standby (technique)	La règle est pertinente cliniquement, mais ne peut pas être utilisée pour des raisons techniques dans PharmaClass® et/ou Phoenix®.
A affiner	La règle est validée sur le plan clinique, mais nécessite d'être affinée pour être utilisable (par exemple. revoir la liste des médicaments inclus, etc.) (Cf. 3.2.3.)
OK production	La règle est validée par le pharmacien clinicien ayant mené l'analyse ou en colloque, et elle a été affinée; elle peut être utilisée pour les visites.
Abandonnée	La règle a été abandonnée, car n'est pas ou plus pertinente cliniquement, ou non utile pour la préparation des visites ou pour un score de risque.



### 3.2.3. Affinement des règles de détection

Pour chaque règle qui fonctionne, qui est pertinente cliniquement et dont l'objectif est défini (statut « à affiner »), les points suivants sont analysés et précisés, en posant les questions suivantes de manière systématique :

- La règle **recoupe-t-elle une autre règle** (de criticité élevée ou moyenne) ? Si tel est le cas, il est nécessaire d'indiquer quelle est l'autre règle et de proposer une modification (élargissement, restriction, suppression de la règle, nouvelle règle, etc.).
- Faut-il **préciser la règle** pour être plus ciblé/ spécifique ?
- Quelle est la **pertinence clinique** de l'inclusion **des médicaments** ou de classes de médicaments inclus dans la règle (en vérifiant tous les codes ATC inclus [classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique]) ?
- La **grammaire informatique et/ ou la structure de la règle** correspond-elle à l'objectif défini ?

Finalement, après chaque analyse, une fiche d'aide clinique est rédigée en précisant les points suivants : description (objectif), conduite à tenir, sources bibliographiques.

### 3.2.4. Détermination du niveau de criticité des règles et score de risque

Afin d'affiner le niveau de criticité des règles de criticité moyenne, toutes catégorisées avec un score de 5 jusqu'à présent, un niveau de criticité est déterminé pour chaque règle sur une échelle de 1 à 10 (1 étant le moins critique, 10 étant le plus critique) par le principal investigateur ou par consensus entre le principal investigateur et le pharmacien ayant mené l'analyse. La criticité est établie en considérant que le problème relatif à la médication (DRP) est avéré et en classifiant la gravité de la conséquence clinique (à court, moyen ou long terme) si le problème n'est pas résolu (tableau 5).

La grille de niveau de criticité est adaptée selon les échelles de gravité d'erreurs médicamenteuses de la NCC-MERP<sup>77</sup> et de la caractérisation des erreurs médicamenteuses de la REMED (Revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés, de la société française de pharmacie clinique)<sup>78</sup>. À noter que la catégorie B de la NCC-MERP n'a pas été intégrée dans ce tableau, puisqu'il s'agit d'un « événement n'ayant pas touché le patient » et n'est donc pas applicable ici.



Tableau 5: Grille de niveau de criticité de la règle en fonction de la gravité de la conséquence clinique

Criticité	Échelle NCC-MERP	REMEDIATION	Application au DRP
1-2	A	Potentielle	La règle ne cible aucun DRP particulier, mais une situation qui pourrait conduire à un DRP <i>Exemple : &gt;10 médicaments</i>
3-4	C-D	Mineure	Une optimisation du traitement est <b>possible</b> (3) ou <b>souhaitable</b> (4) <i>Exemples : sous-utilisation, doublon pharmacologique sans dépassement de la dose max, médication inadéquates chez la personne âgée, switch iv-per os</i>
5-6	E	Significative	Une modification du traitement est <b>nécessaire</b> <i>Exemples : risque d'effet indésirable, cascade médicamenteuse, contre-indication, absence de prophylaxie, traitement incomplet (sous-utilisation)</i>
7-8	F	Majeure	Une modification du traitement est <b>indispensable</b> <i>Exemples : iatrogénie, risque d'effet indésirable grave, risque d'inefficacité</i>
9-10	G H I	Critique, catastrophique	

Finalement, le score de risque sera calculé directement par le logiciel PharmaClass® par addition des criticités de toutes les alertes de chaque patient.

### 3.2.5. Organisation

Les 75 règles sont distribuées en 12 différents lots de thématiques identiques (par exemple des règles portant sur le diabète, l'âge, la fonction rénale, l'anticoagulation, etc.) afin que les pharmaciens cliniciens travaillent chacun sur un lot d'alertes. Une analyse est menée pour



chaque règle en étudiant les alertes qui s'allument. Même si la règle ne déclenche aucune alerte, l'analyse est tout de même menée.

Pour chaque lot de règles, un fichier Excel est proposé, permettant de documenter ces informations et de guider le pharmacien dans ses réflexions. Les données récoltées sont compilées par le principal investigateur dans un tableau de bord afin d'assurer une veille de ces règles sur le long terme, et d'en suivre l'évolution.

### **3.3. Résultats**

#### **3.3.1. Tri et affinement des règles de détection**

Parmi les 75 règles sélectionnées initialement (en 2015-2016), 21 ont été « abandonnées » (28%), 12 sont en « standby technique » (16%), 42 sont « OK production » (56%). Parmi elles, 10 ont pu être utilisées sans modification. De plus, 13 nouvelles règles sont désormais mises en production : elles sont soit issues de subdivisions d'une règle existante en plusieurs règles, soit créées à la suite d'une réflexion clinique sur un thème ou un lot de règles. Ce sont donc au final 55 règles qui sont mises en production et utilisables pour les visites cliniques (figure 8). La raison principale des modifications ou précision des règles, ainsi que le détail des règles avant et après tri et affinement sont disponibles dans l'annexe 7.5.

Le détail des grammaires informatiques des règles mises en production est présenté en annexe 7.6. ; un exemple de fiche d'aide clinique est présenté dans l'annexe 7.7.

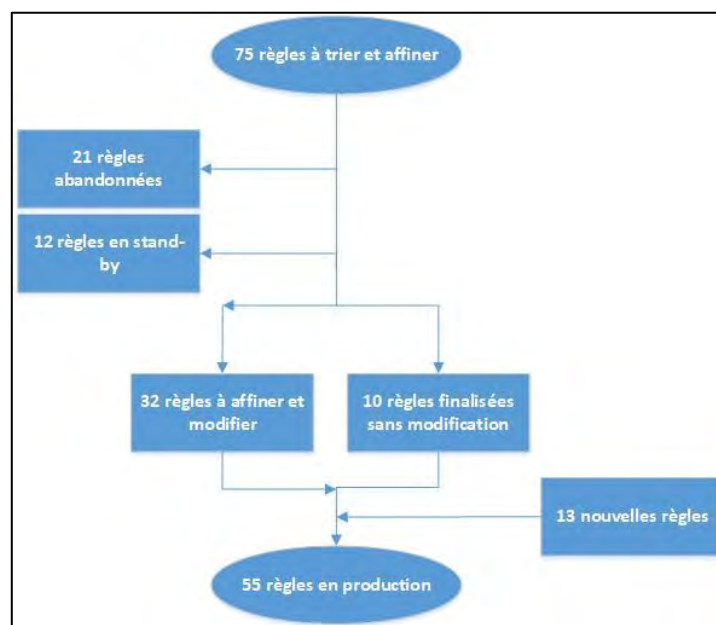


Figure 8: Devenir des règles de criticité moyenne après analyse

### 3.3.2. Niveau de criticité des règles de détection et score de priorisation

Le niveau de criticité attribué à chaque règle mise en production est résumé dans le tableau 6 et la répartition des niveaux de criticité est synthétisée dans la figure 9.

Tableau 6: Règles de criticité moyenne mises en production, leur objectif et niveau de criticité attribué

Code	Règle	Criticité	Objectif de la règle
HVS16_A02BC_1	Prescription ([d'un AINS OU aspirine comme antiagrégant plaquettaire] ET corticostéroïde) ET absence de prescription d'un IPP	6	Prophylaxie de l'ulcère sur AINS.
HVS16_A06_1	Prescription de médicament pouvant induire une constipation iatrogène et absence de laxatif	3	Prévenir la survenue de constipation iatrogène.
HVS16_A06AA_1	Prescription de paraffine liquide et âge >65ans	4	Limiter le risque d'hypocalcémie, d'hypokaliémie, de diminution d'absorption des vitamines liposolubles, de pneumopathie lipidique.



Code	Règle	Criti- cité	Objectif de la règle
HVS16_A10_1	Absence de prescription d'un IECA ou d'un sartans ET microalbuminurie (Albumine/ Créatinine [urine] > 30 g/kg) OU Albumine [urine] > 30mg/L) ET prescription d'un antidiabétique	5	Néphroprotection par un traitement avec un IECA ou un sartan chez les patients diabétiques avec une hypertension artérielle présentant une microalbuminurie, albuminurie ou protéinurie.
HVS16_A10B_1	Prescription de metformine ET DFG 30- 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	5	Limiter le risque d'acidose lactique ; la posologie est à adapter au DFG.
HVS16_A10BB01_1	Prescription de glibenclamide ET DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	8	Limiter le risque d'hypoglycémie prolongée par diminution de l'élimination rénale de l'hydroxy-glibenclamide.
HVS16_A10BH_1	Prescription de gliptine et DFG (Prescription de sita- saxa- vildagliptine et DFG <45ml/min/1,73m <sup>2</sup> ou inhibiteur de la DPP-4 sauf sita-, saxa-, vilda-, et linagliptine et DFG < 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	6	Adapter la posologie journalière au DFG (risque de toxicité digestive, hypoglycémie, somnolence).
HVS16_A10BX_1	Prescription de répa- ou natéglinide ET DFG	6	Limiter le risque d'hypoglycémie (risque d'accumulation en cas d'IR).
HVS16_B01A_3	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET INR < 1.5 ET absence de prescription d'une HPBM ou HNF	2	Prévenir le risque thromboembolique (selon situation clinique).
HVS16_B01AA_1	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET [INR > 4 OU (INR 2-3.5 ET présence d'héparine)]	7	Limiter le risque accru de saignement ou de thrombose.
HVS16_B01AA_2	Prescription d'un inducteur fort du 2C9 ET AVK ET INR < 2 OU inhibiteur fort du 2C9 ET AVK ET INR > 3	7	Prévenir le risque accru de saignement ou de thrombose.
HVS16_B01AB05_1	Prescription d'énoxaparine ET [DFG < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> OU (poids < 45 kg (femme) OU poids < 57 kg (homme)]	4	Prévenir le risque accru de saignement.
HVS16_B01AE07_2	Prescription de dabigatran etexilate ET (DFG 30- 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> OU âge ≥ 80 ans)	4	Prévenir le risque accru de saignement.
HVS16_B01AF01_1	Prescription de rivaroxaban ET DFG 15- 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4	Prévenir le risque accru de saignement.
HVS16_B01AF03_1	Prescription d'edoxaban ET (DFG 15-50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ET poids corporel < 60 kg) OU (DFG 15-50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ET inhibiteur de la P-gp) OU (poids corporel < 60 kg ET inhibiteur de la P-gp)	5	Prévenir le risque accru de saignement.
HVS16_B01AX05_1	Prescription de fondaparinux ET DFG < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4	Prévenir le risque accru de saignement.



Code	Règle	Criti- cité	Objectif de la règle
HVS16_B03_1	Absence d'EPO ET/OU de substitution en fer ET DFG < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ET Hb < 100 g/l	4	Eviter les événements cardiovasculaires (thromboemboliques).
HVS16_B03XA_2	Prescription d'EPO ET hémoglobinémie > 12 g/dL	4	Eviter les événements cardiovasculaires (thromboemboliques).
HVS16_B05_1	Absence de prescription de vitamines et éléments trace ET prescription d'une nutrition parentérale ≥ 3 jours	6	Prévenir un déficit en vitamines et en oligo-éléments.
HVS16_C0_1	Prescription de vérapamil OU/ET de diltiazem ET d'un bêtabloquant ET fréquence cardiaque < 60 bpm	5	Limiter le risque de bloc de conduction cardiaque.
HVS16_C01AA05_3	Prescription de digoxine ET DFG < 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4	Identifier la survenue d'effets indésirables.
HVS16_C01AA05_4	Prescription de digoxine ET fréquence cardiaque < 60 bpm	6	Eviter un risque de troubles sévères de la conduction cardiaque, de syncope, d'accident, de bronchospasme.
HVS16_C02A_1	Prescription d'antihypertenseur central (methyldopa, clonidine, moxonidine, guanfacine, doxazosine, terazosine) ET âge ≥ 65 ans ET absence d'un autre antihypertenseur	4	Limiter le risque d'iatrogénie chez le patient âgé; les antihypertenseurs d'action centrale n'ont pas d'efficacité démontrée sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.
HVS16_C03DA01_1	Prescription de spironolactone ET DFG < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> et hyperkaliémie >5,5 mmol/L	6	Limiter le risque d'hyperkaliémie.
HVS16_C03EA01_1	Prescription d'amiloride ET DFG < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	3	Limiter la survenue d'hyperkaliémie (et/ ou hyponatrémie).
HVS16_C04A_1	Prescription d'un vasodilatateur cérébral (ginkgo-biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline, piracetam) et âge >65ans	5	Vérifier l'indication et le risque d'effets indésirables (gastro-intestinaux, nausée, anorexie, étourdissement et flush), car médicaments peu étudiés dans la prévention et le traitement des déficits cognitifs et neurosensoriels du patient âgé.
HVS16_C10A_1	Prescription d'une statine ET prescription d'un fibrate	2	Evaluer les risques de myopathies et de défaillance rénale et s'assurer de l'indication (hypercholestérolémie ou d'une hyperlipidémie mixte).
HVS16_H02_1	Prescription d'un corticostéroïde et prescription d'un antidiabétique	3	Vérifier la glycémie (induction possible d'hyperglycémie et d'intolérance au glucose, pouvant déstabiliser le traitement).



Code	Règle	Criti- cité	Objectif de la règle
HVS16_H03AA_1	Prescription de lévothyroxine ET TSH hors norme (< 0,27 ou > 4,20 mUI/L)	4	S'assurer que la TSH hors norme ne soit pas due à une problème médicamenteux (interaction alimentaire, médicamenteuse ou mauvaise compliance).
HVS16_hyperuricemia_1	Prescription d'un médicament hyperuricémiant ET (prescription d'un antigoutteux OU taux d'urates >300µmol/L)	3	Prévenir la précipitation/récidive d'une crise de goutte en identifiant les médicaments hyperuricémiants et proposant une alternative si cela est possible.
HVS16_hyponatremia	Patient présentant une hyponatrémie (<128mmol/L)	2	Identifier si la cause de l'hyponatrémie peut être d'origine médicamenteuse.
HVS16_J01M_3	Prescription d'un corticostéroïde ET prescription d'une quinolone	3	Vérifier ou prévenir le risque accru de tendinites, ruptures tendineuses, atteintes musculaires ou articulaires.
HVS16_J01XE_2	Prescription de nitrofurantoïne ET DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ET âge ≥ 65 ans	4	Prévenir le risque d'accumulation et risque de diminution de la concentration urinaire du principe actif (--> inefficacité); potentielle toxicité pulmonaire, hépatotoxicité et neuropathie périphérique, surtout si utilisé à long terme.
HVS16_J04A_1	Absence de vitamine B6 (pyridoxine) ET prescription d'isoniazide	6	Prévenir les effets secondaires neurologiques de l'isoniazide, notamment polynévrite se manifestant par des paresthésies, une faiblesse musculaire, une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des vertiges, une sensation d'engourdissement, des céphalées...).
HVS16_M01A_1	AINS et DFG<60ml/min/1,73m <sup>2</sup> OU âge >80 ans	7	Prévenir la toxicité rénale des AINS. La balance bénéfico-risque est défavorable chez les patients âgés.
HVS16_M03BX01	Prescription de baclofène ET âge > 65 ans	4	Eviter amnésie, chute. Alternatives mentionnées chez la personne de > 65 ans avec spasticité : tizanidine, tolperisone, physiothérapie.
HVS16_N02A_1	Prescription d'un opioïde fort OU prescription de tramadol ET DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	5	Vérifier la posologie et l'adapter afin d'éviter une accumulation et le risque d'effets indésirables.



Code	Règle	Criti- cité	Objectif de la règle
HVS16_N03A_1	Prescription d'un médicament abaissant le seuil de convulsion ET prescription d'un antiépileptique	4	Limiter le risque de convulsions (risque de déséquilibrer le traitement et d'induire des crises d'épilepsie, notamment en cas d'épilepsie mal contrôlée ou d'épilepsie récente).
HVS16_N03AA02_1	Prescription de phénobarbital ou primidone ET âge $\geq$ 65 ans	3	Mettre en évidence les interactions médicamenteuses avec un impact clinique, vérifier le dosage, proposer un suivi si nécessaire.
HVS16_N03AX16_1	Prescription de prégabaline/ gabapentine ET DFG $<$ 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ET âge $>$ 65 ans	4	Limiter le risque d'effets indésirables sur le SNC (troubles neurologiques : vertiges, diplopie, somnolence, ataxie, insomnie, nystagmus, coma ; troubles digestifs, affections psychiatriques : agressivité, confusion, labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée, hallucinations).
HVS16_N04_2	Prescription de cinnarizine ou flunarizine ET prescription d'un antiparkinsonien	4	Identifier une cascade médicamenteuse. La flunarizine et la cinnarizine peuvent induire un parkinsonisme, même après plusieurs années, mais les symptômes disparaissent après l'arrêt du traitement.
HVS16_N06_AX21_1	Prescription de duloxetine ET DFG $<$ 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	5	La duloxetine est contre-indiquée en cas de DFG $<$ 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> . Risque d'apparition des effets indésirables : somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, vomissements, convulsions.
HVS19_A10BK_2	Prescription de dapa- ou ertugliflozine et DFG $<$ 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ou empa- ou canagliflozine et DFG $<$ 45ml/min/1,73m <sup>2</sup>	7	Adapter la posologie à la fonction rénale selon les recommandations des sociétés savantes selon l'indication. Inefficacité en-dessous d'un certain DFG.
HVS20_N03AB02	Prescription de phénytoïne ou fosphénytoïne ou phénobarbital ou de la primidone ou raltitrexed ET (taux de folates $<$ 10nmol/L OU prescription d'acide folique)	6	Limiter le risque de diminution des taux plasmatiques de l'antiépileptique par augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un cofacteur.



Code	Règle	Criti- cité	Objectif de la règle
HVS20_N04	Prescription ((d'halopéridol OU de metoclopramide) ET (L-DOPA ou bromocriptine OU apomorphine) OU (haloperidol ET metoclopramide)	8	Eviter l'effet antagoniste du metoclopramide/ haloperidol sur les agonistes dopaminergiques suivants : L-dopa, bromocriptine, apomorphine. Eviter une péjoration des symptômes parkinsoniens ou la survenue d'un syndrome extrapyramidal.
HVS21_A02_IPP_Clopi	Prescription d'IPP et de clopidogrel	4	Eviter une diminution possible de l'effet du clopidogrel.
HVS21_A07FA02	Prescription de saccharomyces boulardii et prescription d'un immunosuppresseur	7	Limiter le risque de fongémie généralisée chez les immunosupprimés; efficacité du Perenterol® dans la prévention de diarrhée liée aux antibiotiques non prouvée.
HVS21_A10BJ06	Prescription de Rybelsus® (sémaglutide) PO	1	Vérifier la modalité de prise (biodisponibilité très faible et médicament utilisé peu couramment).
HVS21_creat_elevation	Médicaments pouvant élever la créatinine sérique (ET créatinine sup >90microml/L et urée <11,9mmol/L)	1	Identifier une cause médicamenteuse à une élévation isolée de la créatinine.
HVS21_DFG	Insuffisance rénale: DFG < 60ml/min/1,73m <sup>2</sup>	2	Identifier (rapidement) les patients insuffisants rénaux (vérifier les doses de médicaments, la présence de médicaments néphrotoxiques...)
HVS21_Hyperkaliemie	Patient présentant une hyperkaliémie (>5,5mmol/L)	2	Evaluer si l'hyperkaliémie a une cause médicamenteuse.
HVS21_inducteurs	Prescription d'inducteur fort des CYP et/ou de la P-gp	2	Evaluer le risque d'inefficacité d'un autre traitement (substrat), ou augmentation de l'effet (prodrogue).
HVS21_inhibiteurs	Prescription d'un inhibiteur fort des cytochromes et/ou de la P-gp	2	Evaluer le risque d'augmentation de l'effet / toxicité d'un autre traitement (substrat), ou inefficacité (prodrogue).
HVS21_N02BB02	Interaction métamizole ET (ciclosporine OU bupropion OU MTX OU ASS cardio OU tacrolimus)	4	Evaluer l'interaction dans le contexte du patient : risque de diminution de l'effet du traitement concomitant, de myélo- ou néphrotoxicité.
HVS21_neutropenia	Patient présentant une neutropénie (leucocytes <4G/L ou neutrophiles<2G/L)	2	Evaluer d'une part si la neutropénie est d'origine médicamenteuse ou d'autre part s'il est nécessaire de stopper certains médicaments neutropéniants.

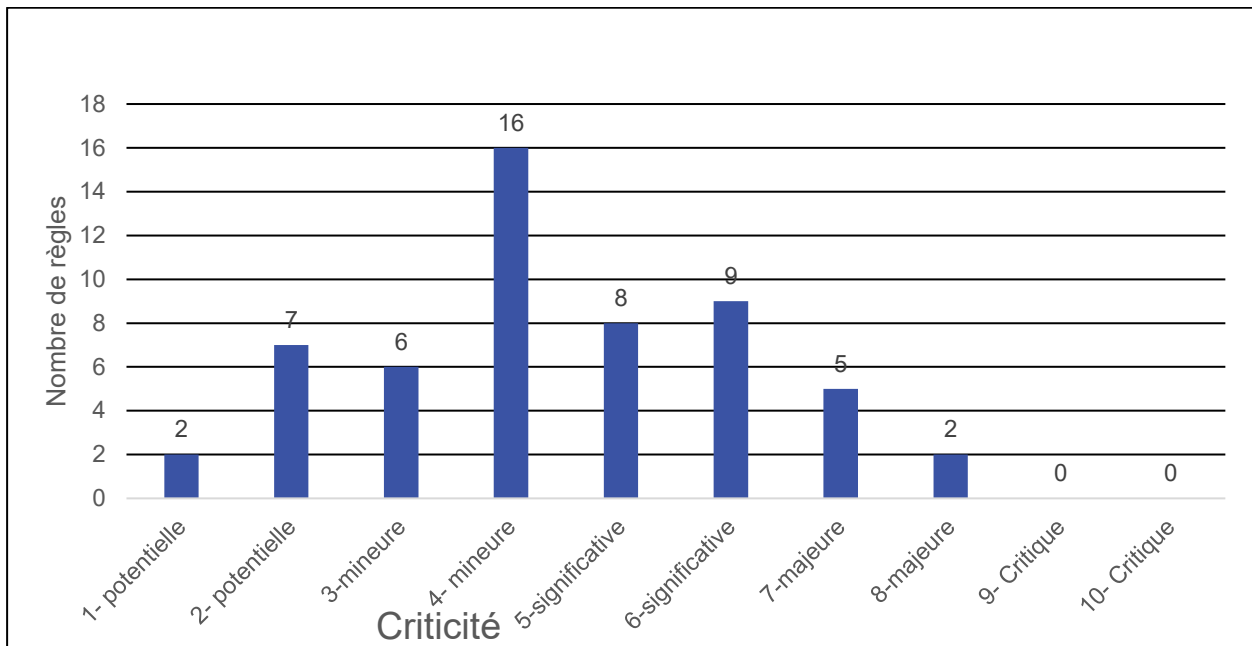


Figure 9: Répartition des niveaux de criticité attribués aux règles de criticité moyenne

Chaque règle mise en production ayant un niveau de criticité défini, le score de risque du patient sera déterminé directement par le logiciel PharmaClass® par addition des criticités de toutes les alertes de chaque patient.

### 3.3.3. Organisation

Les lots de règles ont été répartis entre 9 pharmaciens cliniciens ou en formation post-grade « FPH en pharmacie clinique » travaillant dans le secteur d'assistance pharmaceutique entre 2020 et 2021, selon leur intérêt et leur domaine d'activité. Chaque pharmacien a donné un retour au principal investigateur, lequel a compilé les données, validé le raisonnement clinique, mis en œuvre les changements dans PharmaClass® et documenté le suivi de ces règles. De plus, le principal investigateur a analysé lui-même 12 règles.

## 3.4. **Discussion**

### 3.4.1. Tri et affinement des règles de détection

Le nouvel usage des règles de criticité moyenne pour les visites interdisciplinaires est rendu possible grâce à plusieurs années d'expérience préalable avec les règles de criticité élevée. L'expérience clinique et technique des pharmaciens acquise avec les alertes de criticité élevée depuis plus de trois ans a en effet permis des adaptations qui n'auraient pas pu être réalisées dès le début, au moment de la programmation initiale des règles en 2017 et ces adaptations



n'auraient pas pu être identifiées sur la base des seuls patients-test. En effet, certains problèmes techniques sont apparus, liés notamment à l'interfaçage entre les systèmes d'information clinique et PharmaClass®. À titre d'exemple, un bisphosphonate prescrit une fois par semaine ne sera détecté par PharmaClass® que le jour de l'administration du médicament, car les données de prescriptions sont lues par PharmaClass® au jour le jour et non sur la durée de prescription. Dès lors, la règle « prescription de bisphosphonate et absence de supplémentation en calcium » ne sera vraie que le jour d'administration du bisphosphonate, qui ne sera pas forcément le même jour que celui de la préparation de la visite. De plus, si la supplémentation en calcium est prescrite par exemple tous les jours, sauf le jour d'administration du bisphosphonate pour prévenir une interaction médicamenteuse, l'alerte va faussement se déclencher ce jour-là, car PharmaClass® considérera qu'il n'y a pas de calcium prescrit à cette date. Ce type de problème a déjà été rencontré avec l'alerte de criticité élevée « prescription de méthotrexate et absence d'acide folique », ce qui a permis de rapidement identifier cette limite technique.

Un autre exemple de barrière informatique tient au fait que PharmaClass® ne permet pas encore de mesurer une absence de valeur de laboratoire. Ainsi la règle « absence de prescription de statine ET prescription d'un antidiabétique ET absence de mesure de LDL » a dû être mise de côté pour le moment. De cette manière, 12 règles ont été mises en « stand-by technique », car bien qu'elles soient cliniquement pertinentes, le système ne permet pas de les mettre en œuvre pour l'instant. Cette situation permet ainsi de lister les problèmes identifiés et de chercher une solution avec le développeur du logiciel et avec les informaticiens.

Par ailleurs, il n'est pas possible informatiquement de cumuler des doses journalières sur une durée. Pour que la règle « prescription de metformine ET DFG 30- 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> » soit le plus spécifique possible, il serait nécessaire de calculer les doses journalières totales et de les rapporter au degré d'insuffisance rénale du patient ; de plus, il serait nécessaire de savoir s'il s'agit d'un traitement nouvellement introduit ou d'un traitement que le patient recevait déjà à domicile, pour pouvoir déterminer la dose ou la possibilité d'introduire ce traitement. Comme on l'a dit, les doses journalières totales ne sont pas calculables pour l'instant et on ne peut déterminer automatiquement si la molécule est nouvellement introduite ou si elle est utilisée dans un traitement existant, ce qui nécessite une interprétation « humaine » du dossier patient. Dans le cadre des règles de criticité moyenne utilisées pour la préparation aux visites, l'idée consiste à mettre en évidence un problème médicamenteux probable afin de permettre au pharmacien de vérifier plus rapidement un certain nombre de paramètres. La formulation de cette règle avec les



limites techniques évoquées remplit ainsi son objectif. De plus, la fiche d'aide clinique aidera le pharmacien à être plus efficient en lui permettant de disposer rapidement des données utiles à l'interprétation du dossier sans devoir se mettre à rechercher plusieurs sources de littérature (voir exemple en annexe 7.7). Cet exemple illustre par ailleurs que, pour les règles de criticité moyenne, il n'est pas nécessaire de disposer d'une spécificité la plus élevée possible pour chacune des règles.

Cette manière de trier et d'affiner les règles en équipe a permis de bénéficier de l'expérience et de l'expertise de chaque pharmacien clinicien concernant les différents thèmes cliniques et leurs besoins pour la préparation leurs visites interdisciplinaires. Telles que formulées initialement, les règles étaient issues d'une synthèse exhaustive de la littérature ; l'expérience acquise ces trois dernières années a permis de contextualiser ces règles théoriques en vue de la préparation d'une visite clinique et de les tester réellement. Ainsi, 21 règles (soit environ le quart) ont été rapidement abandonnées par manque de pertinence clinique dans ce contexte. Le fait de travailler par thème a permis d'apporter des réflexions globales sur certains sujets, de créer de nouvelles règles (n=13) et d'affiner les molécules ou classes de médicaments inclus dans telle ou telle règle.

Une approche complémentaire pour créer de nouvelles règles consisterait à compiler de manière systématique les interventions faites par les pharmaciens cliniciens en visite clinique et qui sont documentées et codifiées dans DocIP. Les règles ainsi créées correspondraient de près à la réalité du terrain, aux habitudes de prescriptions et aux différentes spécialités médicales. Une telle compilation systématique permettrait de combiner l'approche « Deep Learning », axée sur des interventions passées, avec notre approche algorithmique.

Après cette phase, un important tri a donc été opéré dans toutes les règles proposées initialement, et celles qui sont retenues sont désormais utilisables en visite clinique, car elles correspondent bien aux besoins et à la pratique des pharmaciens. Cette méthode a apporté une systématique dans la revue des règles ; elle peut être généralisée et appliquée pour créer toute nouvelle règle ou pour assurer une veille à long terme sur les règles de détection (chapitre 4).

#### 3.4.2. Niveau de criticité des règles de détection et score de risque

Pour que les règles de criticité moyenne soient utilisables dans les visites interdisciplinaires, il fallait préalablement les adapter ; pour ce faire, il importait de les affiner et les situer avec plus de précision dans l'échelle de criticité. Parmi toutes les échelles disponibles dans la littérature



permettant la classification des dommages sur le patient liés à la médication, il n'y a pas de « gold standard » permettant de classer ces dommages *a posteriori*. La difficulté à classer les dommages potentiels ou réels sur le patient réside entre autres dans la faible reproductibilité d'appréciation entre les cliniciens ; le fait d'inclure des exemples dans ces échelles de classification peut être sujet à mauvaise interprétation<sup>79</sup>. Cette standardisation est particulièrement importante dans une optique de report d'incident des problèmes liés à la médication afin de pouvoir permettre des comparaisons fiables et reproductibles. Il existe dans la littérature plus de 40 outils de classification des dommages liés aux erreurs médicamenteuses<sup>79</sup> ; parmi elles, l'échelle de la NCC-MERP<sup>77</sup> semble l'une des plus reconnues. Elle compile aussi bien des « presque-erreurs », des erreurs sans dommages pour le patient, que des erreurs avec des dommages allant jusqu'au décès. Cette échelle comporte donc 9 cas de figure d'erreurs médicamenteuses. L'échelle de la REMED-SFPC<sup>78</sup> comporte quant à elle 5 cas de figure possibles des conséquences d'erreurs médicamenteuses : conséquence mineure, significative, majeure, critique et catastrophique. L'énoncé de cette classification française est concise et claire. Dans ce travail, nous nous sommes inspirés de ces deux échelles pour estimer la gravité du dommage *a priori*, si rien n'avait été entrepris pour éviter le problème. Une échelle de 1 à 10 a donc été élaborée sur la base de ces deux publications (tableau 5) et de la numérotation de la criticité disponible dans PharmaClass®, afin de guider de manière systématique le pharmacien dans l'attribution d'un niveau de criticité. Il s'agit là seulement de conséquences potentielles, puisque l'objectif est d'intercepter le problème médicamenteux avant qu'il n'ait de conséquence pour le patient. De plus, selon le contexte clinique du patient, la conséquence peut être totalement différente d'un patient à un autre pour un même problème médicamenteux. C'est pourquoi cette échelle est certes un guide pour l'attribution d'une note de criticité, mais ne constitue pas une classification stricte et exacte des conséquences médicamenteuses. À partir de là, il devenait possible de disposer plus finement les règles de criticité moyenne sur l'ensemble de l'échelle. À terme, d'autres critères pourraient venir compléter et ajouter une dimension supplémentaire à cette échelle de criticité, comme la fréquence, la détectabilité du problème médicamenteux, etc.

La figure 9 illustre la répartition des niveaux de criticité des règles de criticité moyenne. Toutes ces règles étaient initialement considérées comme simplement « moyenne » (criticité de niveau 5), mais sans différenciation entre elles. Après cette phase de différenciation, la majorité d'entre elles se sont vu attribuer un niveau 4 (n=16), 5 (n=8) ou 6 (n=9) et aucune n'a reçu un score supérieur à 8 ; l'expérience a donc justifié la classification initiale de ces règles. Neuf règles ont



une gravité potentielle (niveau 1 ou 2) : elles ne ciblent pas de DRP en particulier, mais indiquent une situation clinique qui pourrait conduire à un DRP (par exemple une valeur de laboratoire « à risque »). En effet, les règles que nous avons dégagées de la recherche de littérature initiale croisent pour la plupart des données précises de laboratoire, administratives ou des constantes physiologiques avec des prescriptions. Leurs énoncés étaient relativement spécifiques, tant pour les règles de criticité élevée que pour celle de criticité moyenne. En apportant les résultats de notre expérience pratique, certaines règles sont devenues moins spécifiques mais plus générales (par exemple avec la nouvelle règle « patient présentant une insuffisance rénale ( $DFG < 60 \text{ml/min/1,73m}^2$ ) »). En effet, notre objectif est de prioriser les patients et de faire gagner du temps dans la préparation à la visite en sélectionnant des caractéristiques du patient permettant un aperçu rapide des problèmes potentiels ; cet objectif n'étant pas le même avec les règles de criticité élevée, la spécificité des règles est moins importante que leur sensibilité. De plus, le fait d'avoir des règles plus sensibles permet de ne pas manquer un patient à risque qui aurait été faussement attribué à une catégorie de risque plus faible.

A la suite de cette révision des règles de criticité moyenne, il faudra effectuer ce même travail de différenciation pour les règles de criticité élevée, et le faire sur la base de cette même échelle : il importe d'affiner la criticité dans ce groupe de règles, et de définir rigoureusement le seuil de criticité à partir duquel une alerte doit être traitée de manière quotidienne.

Ces règles de criticité moyenne ont donc été triées, affinées et un niveau de criticité leur a été attribué selon une approche systématique et sur la base de notre expérience clinique et de tests pratiques dans PharmaClass® ; elles n'ont en revanche pas encore été utilisées de manière systématique pour la préparation des visites cliniques et n'ont donc pas encore été testées en « temps réel » ; une validation formelle de ces modifications sera nécessaire par l'ensemble des pharmaciens.

Le score de priorisation des patients est obtenu directement dans PharmaClass® par addition des criticités de toutes les alertes d'un patient.

### 3.4.3. Limites actuelles de l'utilisation du score de priorisation et perspectives

Le score de priorisation tel que le calcule PharmaClass® présente quelques limites. Premièrement, il sera nécessaire d'adapter aussi le niveau des règles de criticité élevée (toutes classifiées à 10 à ce jour) sur la base de cette même échelle. Deuxièmement, le niveau de criticité a été attribué aux règles par un voire deux pharmaciens ayant analysé plus précisément telle ou



telle règle. Une validation par consensus plus large s'avère indispensable. Troisièmement, il sera utile de différencier les patients présentant le même score. En effet, ce n'est pas seulement le score total qui est important, mais aussi sa composition. Dans les dispositions actuelles (avec les limites méthodologiques évoquées), il faudrait afficher le détail du calcul du score par patient. En effet, à score égal, un patient dont les valeurs unitaires des alertes sont plus élevées (donc plus critiques) devrait apparaître en premier dans la liste affichée. Par exemple, un patient avec un score de 20 (10+5+5) devrait être traité avant un patient avec un score de 20 (6+4+2+5+3). Le score nécessiterait, quatrièmement, une validation interne ou externe, par exemple en comparant une préparation de visite avec ou sans PharmaClass® et en vérifiant que ce sont bien les mêmes patients qui ont été sélectionnés.

À terme, ce score de priorisation pourrait être utilisé pour développer d'autres activités de pharmacie clinique, par exemple pour mener des revues de traitement sur les patients hospitalisés les plus à risque de problèmes médicamenteux, quel que soit le service dans lequel ils se trouvent. Ce score pourrait aussi permettre d'identifier les services dans lequel un pharmacien clinicien devrait être présent en priorité et d'évaluer la nécessité de réorganiser les services couverts par les pharmaciens cliniciens. Il pourrait également permettre de concentrer l'énergie sur les patients les plus prioritaires en cas de contingentement des ressources.

### **3.5. Conclusion**

Cette phase du projet a permis un tri parmi les règles de détection : elle a permis de sélectionner, d'affiner et d'ajouter des règles de détection. Ce sont ainsi 55 règles de criticité moyenne qui sont mises en production et qui sont désormais utilisables pour la préparation de visite clinique. Un niveau de criticité leur a été attribué, permettant un calcul d'un score de risque par patient. Ce procédé a permis d'acquérir une systématique d'analyse et d'élaborer une méthode qui s'applique à toutes les règles de détection, permettant ainsi de pérenniser notre approche et d'utiliser les règles à long terme. Il reste encore à généraliser la méthode, puis à assurer la veille sur les règles de détection existantes et à en créer de nouvelles ; c'est l'objet du chapitre suivant.

## 4. Cycle de vie d'une règle de détection

### 4.1. Introduction

Suite à l'évaluation des règles présentée au chapitre précédent, il est possible d'élaborer une méthodologie plus globale susceptible de s'appliquer à tous les types de règles de détection et d'assurer une veille sur les règles déjà en place. En effet, en tenant compte de l'évolution des pratiques, de l'advenue sur le marché de nouveaux médicaments, des guidelines et des besoins des pharmaciens cliniciens, il est nécessaire de revoir régulièrement l'utilité et la pertinence des règles utilisées. Ce processus peut ainsi être considéré comme itératif et cyclique. Une méthode bien éprouvée dans les processus d'amélioration continue de la qualité est appelée « roue de Deming », aussi connue sous le nom de méthode « PDCA » (Plan-Do-Check-Act).

Initialement imaginée par Walter Shewhart en 1939 sous forme de procédé linéaire en trois étapes (spécification, production et inspection), c'est le Dr. William Deming qui a fait évoluer la méthode et l'a fait connaître aux industriels japonais dans les années 1950<sup>80</sup>. Il est considéré comme un visionnaire sur la façon de penser la qualité, le management et le leadership, notamment parce qu'il a développé cette méthode permettant d'identifier pourquoi certains produits ou processus ne fonctionnent pas aussi bien qu'espéré, puis de spécifier ce qu'il faut nécessairement changer et tester<sup>81</sup>.

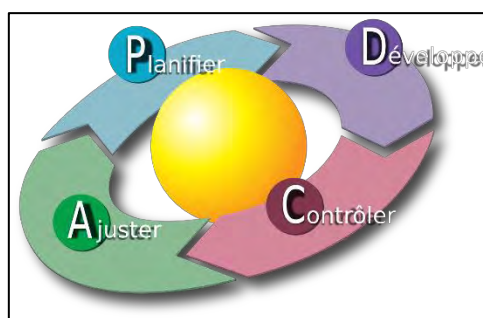


Figure 10: Roue de Deming ou PDCA (Plan-Do-Check-Act)<sup>82</sup>

La méthode comporte 4 étapes successives permettant l'amélioration de la qualité du produit. La première étape est la **planification (PLAN)** : elle consiste à définir les objectifs (ce qui doit être changé ou testé pour l'amélioration), définir les questions à adresser et planifier la manière d'atteindre ces objectifs (qui, quoi, quand, comment). La deuxième étape est le **développement (DO)** de l'action, consistant à mettre en œuvre le plan, et à documenter les éventuels problèmes et des observations non attendues. La troisième étape est le **contrôle (CHECK)**, permettant



d'évaluer les observations effectuées à la deuxième étape et de les comparer aux résultats attendus (au moyen d'indicateurs). La quatrième étape est l'**ajustement (ACT)** : elle consiste à ajuster et à réagir. Le cycle peut ensuite être repris à la première étape en utilisant les connaissances acquises dans les cycles précédents, ce qui permet de progresser et d'améliorer le processus<sup>80,82</sup>.

L'objectif de ce chapitre est d'appliquer la méthode PDCA aux règles de détection en place ou à toute nouvelle règle, afin d'assurer une veille sur les règles de manière structurée, qualitative et continue.

## 4.2. Méthodologie

Cette méthodologie est applicable à chaque règle, que ce soit pour la révision d'une règle existante ou pour la création d'une nouvelle règle ; on définit ainsi son « cycle de vie », c'est-à-dire : son début, son évolution et le cas échéant sa fin.

- Eléments déclencheurs d'un cycle : certains événements conduisent à engager cette méthodologie et à l'appliquer à une règle de détection.
  - o des nouveautés : nouvelle guideline (régionale, nationale, internationale), nouvelles habitudes de prescription, nouvelle molécule, liste de molécules à modifier, nouvelle idée d'alerte émanant d'une visite ou de la littérature, Direct Healthcare Professional communication (DHPC) sur une problématique rencontrée, etc.
  - o une demande externe à la pharmacie
  - o des problèmes rencontrés sur des règles existantes : règle qui ne fonctionne pas correctement, bug technique, niveau de criticité inadapté, manque de pertinence clinique, faible utilité dans la pratique courante, etc.
- S'il n'y a pas d'élément déclencheur, il convient de lancer périodiquement un nouveau cycle.

### 4.2.1. Planification (PLAN)

- Effectuer une première évaluation : donner un statut à la règle (nouvelle règle / candidate, à affiner, abandonnée, en standby technique) pour déterminer la suite à donner (tableau 4).
- Définir l'objectif de la règle et préciser comment atteindre cet objectif afin d'identifier les patients concernés par l'alerte (est-ce possible ? est-ce pertinent ? ...)



#### 4.2.2. Développement (DO)

- Mener pour chaque règle les actions suivantes, en fonction du statut défini précédemment :
  - o règle « nouvelle / candidate » : programmer la grammaire informatique dans PharmaClass® de sorte qu'elle remplisse son objectif
  - o règle « à affiner » : modifier la grammaire de la règle dans PharmaClass® de sorte qu'elle remplisse son objectif :
    - vérifier si la règle en recoupe avec une autre ; le cas échéant, indiquer quelle est l'autre règle et proposer une modification (élargissement, restriction, suppression de la règle, nouvelle règle, etc.) ;
    - analyser s'il faut préciser la règle pour être plus ciblé/spécifique ;
    - vérifier la pertinence clinique de l'inclusion des médicaments ou classes de médicaments inclus dans la règle (vérifier tous les codes ATC inclus) ;
    - contrôler que la grammaire informatique et/ou la structure de la règle corresponde à l'objectif défini
  - o règle « abandonnée » : désactiver la règle dans PharmaClass® et documenter la raison de l'abandon
  - o règle « en standby technique » : résoudre le problème avec le développeur ou les informaticiens, puis recommencer à l'étape précédente.
- Définir ou modifier le niveau de criticité de la règle (tableau 5).
- Mettre à jour / créer la fiche d'aide clinique (nouvelle version).
- Documenter les changements dans un tableau de bord de suivi.

#### 4.2.3. Contrôle (Check)

- Tester l'alerte dans PharmaClass® sur les dossiers-patients (minimum 5 alertes ou max.10% des alertes) ou lors d'une visite clinique, et poser la question suivante : l'alerte identifie-t-elle les bons patients ?
- Si c'est applicable (si nombre d'alertes suffisant) : vérifier l'efficacité de l'alerte en calculant la valeur prédictive positive de l'alerte (VPP) avant et après le changement effectué :

$$\text{Taux de DRP avérés} = \text{valeur prédictive positive} = \frac{\sum \text{DRP avérés}}{\sum \text{DRP supposés}}$$

#### 4.2.4. Ajustement (ACT)

- Si le contrôle mené précédemment est satisfaisant après 1-3 mois, attendre la prochaine étape « PLAN ».
- Si le contrôle mené précédemment n'est pas satisfaisant, recommencer à l'étape « DO ».

Ces différentes étapes de la méthode PDCA appliquée au cycle de vie d'une règle de détection sont résumées dans la figure 11.

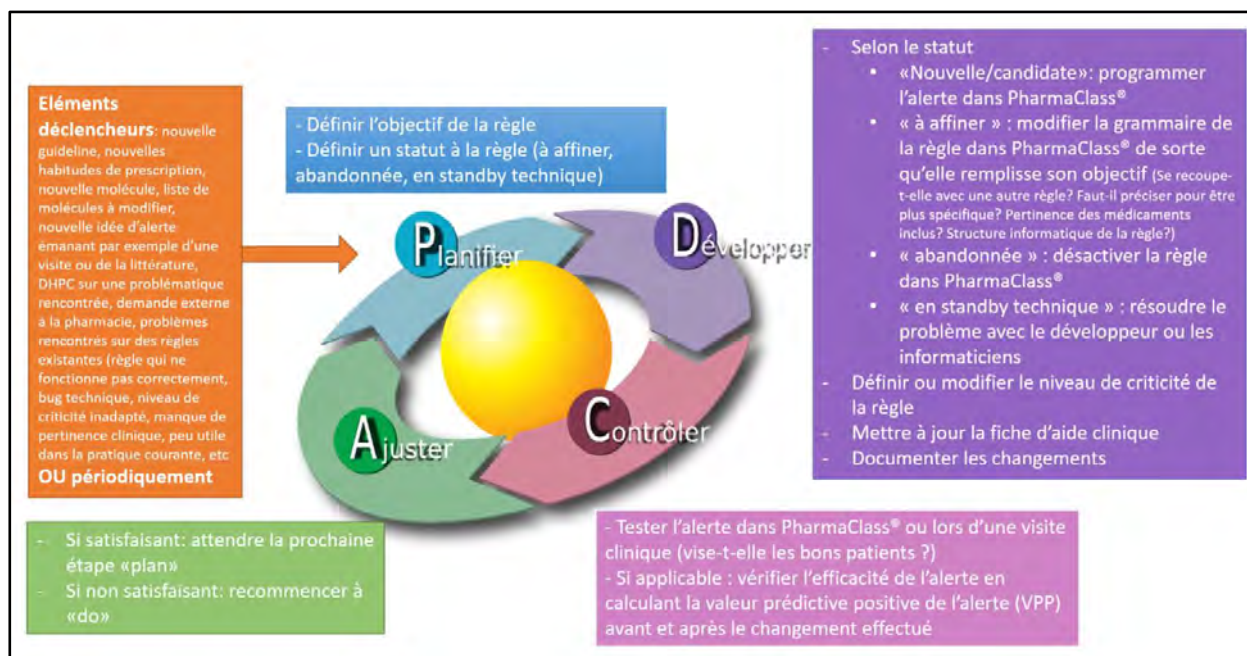


Figure 11 : Cycle de vie d'une règle de détection selon la méthode PDCA (Plan-Do-Check-Act).



#### 4.3. Discussion, conclusion

Comme on l'a dit au chapitre précédent, seules 10 règles sur les 75 programmées en 2017 ont pu être maintenues sans modification complémentaire. Cette faible proportion démontre à quel point il est important de confronter ces règles théoriques à la pratique clinique du terrain et aux limitations techniques des outils informatiques. Cette analyse, présentée au chapitre 3, a non seulement permis d'acquérir une systématique d'analyse des règles de criticité moyenne qui a pu être généralisée, mais elle a également montré que, après ce premier grand tri, le processus doit être itératif et continu. En effet, une liste non exhaustive d'éléments déclenchants un nouveau cycle de vie d'une règle de détection a pu être identifiée, permettant de maintenir à jour les règles existantes. Il faudra également définir les rôles et les responsabilités des différents acteurs du projet à chacune des étapes, afin d'assurer la maintenance de ces règles à long terme.

Au stade actuel du projet MediScreen, cette analyse développée par les règles de criticité moyenne doit donc être également menée pour les règles de criticité élevée, afin d'évaluer leur pertinence après plus de trois ans d'utilisation, de les rendre plus spécifiques quand cela est requis, d'adapter leur niveau de criticité selon la même échelle que les règles de criticité moyenne, et d'analyser les alertes qui ne se sont jamais allumées.

À notre connaissance, il n'y a pas à ce jour de publication spécifique sur l'adaptation et la maintenance d'une règle et d'un score de priorisation pour les prestations de pharmacie clinique. En la généralisant, cette méthode peut donc être appliquée à tout type de règle et potentiellement à tout autre outil de détection de problèmes liés à la pharmacothérapie, afin permettre une veille sur l'outil. Néanmoins, le fait de généraliser une méthode pour des règles aux objectifs différents soulève certaines difficultés. Par exemple une alerte n'ayant que peu de probabilité de survenir ne pourra pas être testée et validée de la même manière qu'une alerte qui survient fréquemment et dont on pourra rapidement tester l'efficacité ou calculer la VPP. De plus, le « cycle de vie » s'applique à chaque règle ou chaque nouvelle règle (vision « micro ») ; il est dès lors à craindre que soit perdue la vision d'ensemble sur le score de risque global (vision « macro ») ou sur la totalité des règles ; on risque alors des redondances, des lacunes dans les thèmes de règles ou un score de risque moins robuste. Chaque règle de détection a ainsi un impact sur la validité du score global. Une analyse des règles de détection dans leur ensemble ainsi qu'une validation régulière du score de priorisation s'avérera donc nécessaire.



Pour réaliser une telle validation régulière, l'objectif d'un score de priorisation doit préalablement être défini. Les scores ou outils de priorisation présentés dans la littérature n'ont pas tous la même finalité : ils dépendent des contextes hospitaliers, des ressources à disposition et des prestations pharmaceutiques fournies. Dans notre projet, ce score a pour but de prioriser les patients les plus à risque de problèmes médicamenteux. En rendant le pharmacien plus efficient dans la préparation de ses visites cliniques, il devrait lui permettre d'une part de concentrer son énergie sur les patients les plus à risque (par exemple en étudiant ces dossiers plus en profondeur) et d'autre part d'identifier des patients qui ne seraient pas vus lors de la visite (par exemple hospitalisés dans le service voisin) ; le résultat escompté sera une analyse d'un plus grand nombre de dossiers les plus prioritaires dans le même laps de temps.



## 5. Discussion, limites, risques et perspectives

### 5.1. Apport du projet

Le projet MediScreen s'inscrit dans la continuité des projets initiés par la pharmacie de l'ICH depuis 2007, visant à utiliser les triggers (événements sentinelles) à titre préventif. Ce projet est multidisciplinaire puisqu'il a été proposé et initié par le service de pharmacie et soutenu par la plateforme pour la Qualité des soins et la sécurité des patients. De plus, une collaboration étroite avec le service informatique a été mise en place. La direction générale de l'établissement a validé le concept, le financement et la mise en œuvre du projet. De plus, le projet a permis une collaboration avec les infectiologues, dans le cadre d'un programme d'antibiotic stewardship.

Ce projet est pertinent et innovant : au lancement du logiciel, il n'existait aucun outil informatique en Suisse permettant de détecter les patients hospitalisés à risque d'EIM et notre institution fut le premier établissement d'Europe à installer le logiciel PharmaClass®. La pertinence du projet est illustrée par la quantité de nouvelles publications sur le sujet, visant toutes en premier lieu la sécurité médicamenteuse des patients et permettant aux hôpitaux d'en faire davantage et mieux avec les mêmes ressources, répondant ainsi aux pressions économiques et aux demandes croissantes<sup>83</sup>.

Par l'analyse quotidienne des dossiers de patients à risque de problèmes médicamenteux, une « ceinture de sécurité » est ainsi déployée pour l'ensemble des patients de l'HVS (environ 900 lits). Si, dans la littérature, certains auteurs ont choisi de se concentrer sur une unité en particulier<sup>84</sup>, MediScreen présente l'avantage de screener tous les patients hospitalisés dont la prescription figure dans le DPI. L'impact sur la prise en charge des patients est bien réelle, puisque MediScreen permet l'identification de patients qui n'auraient pas pu être détectés autrement.

En Suisse, la validation des prescriptions n'a pas de caractère légal obligatoire, comme c'est le cas chez nos voisins français. MediScreen permet donc d'optimiser les ressources en pharmaciens en se concentrant sur les médicaments critiques (comme le méthotrexate), en détectant et en surveillant ces prescriptions. Ces médicaments sont aussi connus sous l'appellation anglaise de « high alert medication »<sup>85</sup>, qui fournit l'un des critères principaux de sélection de patients à risque de problèmes médicamenteux<sup>86,87</sup>. Les autres critères utilisés dans les scores de priorisation sont les caractéristiques démographiques des patients (l'âge, le



sexe, etc.) et leur profil clinique (la polymorbidité, la polymédication, certaines maladies chroniques, les valeurs de laboratoire, etc.)<sup>49,50,88–92</sup>.

Le score de priorisation des patients pour la préparation des visites cliniques présenté ici compile donc des alertes rassemblant ces critères qui ont d'une part été sélectionnés dans la littérature, validés par des experts (médecins, pharmaciens) d'autre part et finalement ajustés et adaptés à la pratique courante et locale. Bien que ce score nécessite encore une validation, cette approche à la fois théorique et pratique permet d'obtenir un score adapté à la pratique des pharmaciens cliniciens de notre établissement. De plus, l'informatisation et l'interfaçage avec les données du DPI permettent d'automatiser le calcul du score et de prioriser les patients, assurant ainsi un gain de temps et d'efficacité, ce qui avait manqué lors des précédentes études menées à la pharmacie de l'ICH. L'informatisation nécessite néanmoins de se passer de certaines caractéristiques de patients qui ne peuvent être codifiées (par exemple les diagnostics). Si certains scores développés et présentés dans la littérature sont plus robustes en ce sens, les patients doivent être screenés de manière manuelle par défaut d'informatisation<sup>55,69</sup>, ce qui peut s'avérer très chronophage.

Le DPI est donc considéré comme une aide permettant de déployer et d'optimiser les prestations de pharmacie clinique ; de plus, en favorisant l'élaboration d'algorithmes de plus en plus complexes, précis et ciblés, il permet d'être plus efficace. Le logiciel PharmaClass® est interfacé avec le DPI de notre établissement, mais reste indépendant de ce dernier : il est donc transposable à d'autres institutions et offre une grande flexibilité et réactivité en cas de besoin.

Au début la pandémie de Coronavirus (COVID-19) par exemple, PharmaClass® a permis de mettre en place rapidement deux nouvelles règles de détection permettant d'identifier les prescriptions de nouveaux traitements expérimentaux (lopinavir/ritonavir et hydroxychloroquine). Comme le nombre de patients hospitalisés pour infection sévère à la COVID-19 croissait rapidement, ces deux nouvelles règles ont permis aux pharmaciens de vérifier les dossiers des patients recevant ces traitements « off-label », en soutien aux médecins prescripteurs et en plus de l'activité de deux pharmaciennes cliniciennes dans les unités de soins. Les pharmaciens pouvaient ainsi vérifier les interactions médicamenteuses, contrôler les doses, et s'assurer que les électrocardiogrammes de contrôles étaient réalisés, etc. Pour ce faire, une fiche de conduite à tenir guidait les pharmaciens dans l'analyse des dossiers en fonction des dernières recommandations constamment mises à jour (voir exemple en annexe 7.8). Entre mars et avril 2020, 61 patients ont été identifiés : 31 patients ont reçu du lopinavir/ ritonavir, 29 de



l'hydroxychloroquine, et un patient a reçu successivement du lopinavir/ ritonavir puis de l'hydroxychloroquine. Les pharmaciens sont intervenus 23 fois (28% des cas) pour proposer des adaptations de traitement ou de suivi ; 90% des interventions pharmaceutiques ont été acceptées et mises en œuvre par le médecin.

Cette situation illustre bien la manière dont les pharmaciens cliniciens peuvent apporter un réel soutien et optimiser la prescription médicale grâce notamment à PharmaClass®. Les médecins se sont dits satisfaits de la prestation et se sentaient soutenus dans la prescription de traitements encore inconnus. Si les recommandations évoluaient très rapidement et nécessitaient des adaptations continues, leur connaissance de ces nouveaux traitements progressait en même temps : aussi les interventions des pharmaciens diminuaient-elles au fil du temps. Des études similaires ont été menées dans des hôpitaux universitaires, comme aux HUG<sup>94</sup> ou à l'hôpital universitaire de Strasbourg<sup>95</sup>. Si le nombre d'interventions pharmaceutiques étaient plus nombreuses, le type d'intervention ainsi que le taux d'acceptation de ces interventions restaient similaires.

Au niveau de la pharmacie, cette identification de patients par PharmaClass® a permis une localisation exhaustive des patients recevant ces nouveaux traitements, ce qui a facilité la logistique de distribution. Durant la pandémie, les activités de l'hôpital furent complètement réorganisées, y compris celles de tous les pharmaciens, comme ce fut le cas dans le monde entier<sup>96</sup>. Si PharmaClass® ne représente certes qu'un aspect de cette réorganisation rapide et profonde, il a néanmoins contribué aux bonnes collaborations interdisciplinaires et au sein-même de notre pharmacie. Cette réactivité à la situation a été possible du fait de l'approche choisie, une approche par algorithme qui n'aurait guère été possible par Deep Learning.

Autre exemple : l'utilisation du logiciel PharmaClass® a contribué au développement d'un programme d'antibiotic stewardship qui s'inscrit dans la stratégie antibiorésistance StAR<sup>65</sup> de la Confédération, comme je l'ai indiqué au chapitre 2. À titre d'illustration, durant la phase d'implémentation du projet (février-juillet 2018), 118 alertes ont été transmises aux infectiologues ; une réduction de spectre a été proposée dans 26 situations (22%). Cette contribution au programme d'antibiotic stewardship a été mise en pause dès les premières vagues de la pandémie de Coronavirus (COVID-19) en raison du manque de disponibilité des infectiologues, mais elle sera reprise début 2022 en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique.



Ainsi donc, le projet MediScreen dans son ensemble contribue au déploiement des activités de pharmacie clinique à l'HVS : grâce d'une part à la nouvelle prestation de contrôle systématique quotidien des patients à risque de problèmes médicamenteux, et d'autre part au fait de répondre à des besoins dans des contextes particuliers (comme ce fut le cas par exemple lors de la première vague de COVID-19). De plus, cette manière systématique de travailler sur des problèmes particuliers constitue une forme d'enseignement et de formation dont profitent des pharmaciens en formation post-grade, des stagiaires en pharmacie clinique, et même des médecins assistants qui apprennent à partir des interventions réalisées. Finalement, l'aide de MediScreen dans la préparation des visites cliniques et la priorisation des patients devrait permettre une meilleure efficacité des pharmaciens et une optimisation des ressources.

## 5.2. Limites

Certaines faiblesses du projet sont liées aux limites des outils informatiques. Premièrement, la qualité des alertes dépend de la disponibilité et de la qualité des données inscrites dans le DPI. Or les diagnostics par exemple ne sont pas codifiés dans le DPI Phoenix®, mais ils y figurent en texte non structuré. Cette contrainte a nécessité d'identifier différemment les diagnostics quand cela était possible, ou alors d'exclure les règles contenant des diagnostics, ce qui a dès lors diminué la pertinence de certains groupes de règles.

Deuxièmement, l'interfaçage de PharmaClass® avec les différents systèmes d'information (clinique, administratif et laboratoire) engendre encore passablement de difficultés. Cet interfaçage a nécessité une « traduction » des données informatiques entraînant parfois des pertes d'information : il est par exemple possible de prescrire des médicaments dans le DPI Phoenix® de manière hebdomadaire ou mensuelle, alors que PharmaClass® considère les prescriptions au jour le jour ; cette disparité entraîne des lacunes dans le screening les jours où ces médicaments ne sont pas prescrits. Ou encore, le manque de transmission des doses unitaires de prescriptions (par exemple en milligrammes) de Phoenix® à PharmaClass® a pour conséquence qu'il n'est pas possible d'additionner des doses dans PharmaClass®, ce qui rend certaines alertes trop peu spécifiques. Un dernier exemple de problème lié à l'interfaçage est la non-transmission des voies d'administration des médicaments ; ce fait nous contraint pour l'instant d'écarter certaines règles pourtant susceptibles d'être utiles en pratique clinique, tel le changement du mode d'administration de la voie intraveineuse à la voie orale. Au moment du dépôt du présent travail, le service informatique est en train de réécrire le code d'interfaçage, ce qui devrait résoudre plusieurs de ces problèmes.



Troisièmement, les services de l'HVS ne sont pas encore tous informatisés. Un certain nombre de patients se voient donc exclus du screening automatique, comme les patients de soins intensifs, de soins continus ou d'anesthésie. Si l'informatisation de ces services est en train d'être mise en place à l'HVS, les intégrer dans PharmaClass® nécessiterait d'une part un nouvel interfaçage, car le DPI sera différent de Phoenix®, et d'autre part de nouvelles règles adaptées à ces patients de soins aigus. Pareillement, les patients de services ambulatoires ont également été exclus, car la prescription n'y est que rarement exhaustive.

Un autre aspect présentant certaines limites est que l'impact clinique de l'intervention pharmaceutique mise en œuvre par le médecin est difficile à mesurer. En effet, peu d'études ont été à même de démontrer l'impact clinique des prestations pharmaceutiques de manière générale. Et dans le cas des interventions réalisées dans ce projet, l'évaluation de l'impact clinique est d'autant plus difficile à estimer que les interventions ont un but préventif, qu'elles interviennent rapidement dans le processus de prise en charge (au moment de la prescription) et qu'elles constituent une première barrière de détection; les problèmes médicamenteux pourraient également être identifiés plus tard sans avoir impacté le patient. Ce projet s'est donc limité à évaluer l'impact des interventions pharmaceutiques par le taux d'acceptation et de mise en œuvre de ces dernières, comme ceci est fait couramment.

Le choix des règles de détection, leur spécificité et leur possibilité de mise en œuvre sont donc intrinsèquement liées aux limites informatiques évoquées. Ce fait impacte également la robustesse du score de risque et l'utilisation que l'on peut en faire. Il n'en demeure pas moins que, malgré ces limites, les règles programmées telles qu'elles le sont aujourd'hui, aideront le pharmacien dans la préparation de ses visites interdisciplinaires : elles contribuent grandement à prioriser les patients, à identifier rapidement certains problèmes, mais, comme toute aide technique, elles ne remplaceront jamais le jugement clinique du pharmacien, dont la compétence restera toujours plus qu'indispensable.

### **5.3. Risques**

Un risque important est lié à l'informatique : ce sont les « bugs » qui passeraient inaperçus. Il se pourrait que certains patients ne soient pas identifiés correctement et qu'en analysant les dossiers, le pharmacien éprouve alors une fausse impression d'avoir une vision exhaustive. Si certains bugs ont pu être identifiés et corrigés au fil du temps (par exemple un problème lié à la localisation des patients dans les bonnes unités de soin, un retard dans l'intégration des



données, etc.), d'autres ne peuvent pas être identifiés systématiquement. Afin de réduire ce risque et de rendre le système plus fiable, des sondes ont été mises en place sur les serveurs alertant les informaticiens en cas de problème sur le serveur (par exemple un arrêt inopiné). Comme l'a relevé le chapitre 2.4.4., des alertes-témoins ou des patients-tests pourraient être créés afin de limiter ces risques.

La nouvelle prestation proposée par les pharmaciens, si elle a un impact sur la prise en charge des patients et sur le travail des pharmaciens, implique certains risques à prendre, notamment en termes de responsabilité dans les interventions. En effet, comme il s'agit de problèmes « critiques », identifiés chez des patients étudiés sur dossiers et discutés téléphoniquement avec le médecin prescripteur, les notes de suite laissées dans les dossiers-patients permettent de tracer l'information transmise oralement. Le fait de tracer cette erreur médicamenteuse par écrit, même si elle est transparente, pourrait également induire des problèmes juridiques à l'institution, si le patient venait à se retourner contre cette dernière.

Un autre risque lié au projet pourrait consister en une baisse de vigilance des prescripteurs, lesquels pourraient trop se reposer sur le fait que le screening est effectué tous les jours par les pharmaciens et qu'ils seraient avertis en cas de problèmes médicamenteux graves.

Un danger résiderait dans la perte de relation interprofessionnelle au cas où ces nouvelles prestations diminueraient le temps de présence des pharmaciens dans les unités de soins. En effet, les contacts téléphoniques ponctuels ne devraient pas se substituer aux discussions au chevet du patient, ni affaiblir la relation de confiance médecin-pharmacien créée au fil du temps.

Certains pourraient finalement craindre que « l'intelligence artificielle » remplace à terme le pharmacien, puisque la technologie est plus rapide et exhaustive. En réalité, ces alertes constituent une aide précieuse permettant une meilleure efficacité, une meilleure sécurité, mais ne remplacent aucunement le jugement clinique contextualisé qui reste essentiel.

#### **5.4. Perspectives**

La pharmacie de l'ICH est la première institution d'Europe à avoir installé le logiciel PharmaClass®. Grâce à un contact permanent avec les développeurs, le logiciel évolue en fonction des besoins des pharmaciens, qui sont transmis au développeur en fonction de l'expérience acquise au fil du temps. Le logiciel offre une grande flexibilité et les règles peuvent être programmées, créées, ou modifiées rapidement afin de répondre aux besoins du terrain. Il



pourrait permettre d'autres suivis spécifiques, comme le suivi de produits onéreux, et répondrait ainsi aux enjeux actuels d'économicité. Le projet se concentre actuellement sur les patients adultes ; un développement de règles spécifiques pour la pédiatrie ou d'autres groupes cibles de patients est réalisable. Certains auteurs se sont d'ailleurs déjà penchés sur des outils de priorisation de patients pédiatriques<sup>97</sup>.

D'autres professionnels ou groupes de professionnels peuvent également devenir des destinataires des alertes : on pourrait imaginer que certaines alertes parviennent directement au prescripteur. Ces alertes devraient être hautement spécifiques et peu nombreuses pour éviter la « fatigue aux alertes », bien décrite dans la littérature<sup>69,70</sup>.

Divers centres développant la pharmacie clinique prévoient eux aussi d'acquérir le logiciel PharmaClass® ou l'ont déjà acquis. A terme, des synergies avec d'autres utilisateurs français, belges ou suisses seront bénéfiques. Des journées de rencontre ont déjà eu lieu entre utilisateurs francophones de systèmes d'aide à la décision médicale. Ces relations permettront de mettre en relation les centres utilisateurs et le savoir-faire des pharmaciens au niveau européen, permettant des collaborations nationales ou internationales.

À l'heure actuelle, les règles de criticité élevée (criticité 10) sont toutes traitées de manière quotidienne de la même manière. Il sera nécessaire d'attribuer un niveau de criticité plus précis à ces règles comme cela a été fait pour les règles de criticité moyenne. Cela permettrait d'une part d'affiner le score global, et d'autre part de traiter seulement les alertes les plus critiques durant le week-end ou en cas de contingentement des ressources. La notion du délai de traitement de ces alertes (urgence à traiter) est une question importante à intégrer également.

Le score de risque développé dans ce travail a une approche à la fois théorique (règles issues de la littérature) et pratique (adaptation des alertes par les pharmaciens selon leur utilisation en pratique courante). Le point de départ était donc un éventail de règles assez larges qui a été affiné et adapté en fonction de l'expérience. Cette approche pourrait être complétée par des règles issues des interventions faites couramment par les pharmaciens cliniciens lors des visites interdisciplinaires, mais qui sont documentées dans un logiciel indépendant (DocIP). On apporterait ainsi de manière systématique un aspect pratique supplémentaire issu de la pratique courante.



Le score de risque, tel que présenté ici n'a pour l'heure pas été utilisé couramment pour la préparation des visites interdisciplinaires, et son usage nécessite une validation. On a déjà mentionné l'importance de cette validation en début de projet (figure 2) : elle pourrait être menée sur un set de patients définis (par exemple une unité de soins), en comparant les patients et les problèmes identifiés et priorisés par PharmaClass® avec ceux identifiés sans le logiciel, et en évaluant certains indicateurs. Pour être plus robuste, ce processus nécessiterait une validation externe.

Finalement, le score de risque pourrait permettre le développement de nouvelles prestations de pharmacie clinique : des revues de traitement sur les patients les plus à risque de problèmes médicamenteux, indépendamment de toute visite interdisciplinaire, ou l'identification d'une unité de soins en particulier nécessitant une présence renforcée de pharmaciens. De tels développements permettraient ainsi que le bon pharmacien se trouve au bon endroit, au bon moment et pour le bon patient<sup>58</sup>.



## 6. Conclusion générale

Le projet MediScreen a permis en première partie du projet, la mise en place d'une nouvelle activité de pharmacie clinique en routine par le contrôle quotidien des dossiers de patients à risque de problèmes médicamenteux critiques. Depuis l'implémentation du projet en février 2018 jusqu'à ce jour (31 décembre 2021), 940 erreurs médicamenteuses ont pu être évitées. Les pharmaciens cliniciens traitent environ 13 alertes de criticité élevée par jour, pour 1,3 interventions pharmaceutiques et un investissement journalier en temps d'environ 1h40. Bien qu'il soit difficile de mesurer précisément l'impact clinique et économique de ces interventions, la sécurité médicamenteuse des patients est nettement augmentée à l'hôpital du Valais.

Ce projet contribue également à plus de visibilité de la pharmacie clinique dans l'ensemble de l'institution, et offre la possibilité de nouvelles collaborations interdisciplinaires. Sa flexibilité lui donne une grande réactivité et permet de répondre ainsi aux besoins et aux enjeux actuels en matière d'optimisation du travail et des coûts. Il est ainsi possible de suivre certains médicaments en cas de pénurie, d'identifier l'utilisation de médicaments onéreux, de soutenir les médecins en cas de prescription de nouvelles thérapies, comme cela a été le cas durant la crise de COVID-19 où on a pu mesurer l'efficacité de ce nouvel outil.

Plusieurs établissements ont désormais lancé des projets similaires en s'inspirant entre autres des règles développées dans le cadre de notre projet MediScreen. Des synergies avec des utilisateurs français, belges ou suisses sont en cours de développement.

Le dossier patient informatisé est une aide indispensable pour déployer et optimiser les prestations de pharmacie clinique, mais son usage dépend de la qualité des données disponibles. Les difficultés techniques rencontrées restent nombreuses. Il n'en demeure pas moins que, face au nombre croissant de patients et en raison de la complexité des cas, l'élaboration d'algorithmes de plus en plus complexes, précis et ciblés, permettent d'intercepter des erreurs médicamenteuses qui ne pourraient pas être identifiées manuellement.

Pour ce qui est de l'équipe de pharmacie clinique, le projet a permis une harmonisation de certaines pratiques, notamment dans la rédaction consensuelle de fiches de « conduite à tenir », la systématique de l'analyse et des dossiers, et la rédaction de note de suite structurée dans le DPI. De plus, la méthodologie systématique utilisée pour affiner les règles de criticité moyenne a



nécessité une nouvelle collaboration entre les pharmaciens cliniciens afin de rendre ces règles utilisables dans la pratique courante.

Ce sont ainsi 55 règles qui sont prêtes à être utilisées pour la préparation des visites cliniques interdisciplinaires. Le niveau de criticité des règles a été adapté selon une échelle de priorisation de 1 à 10, permettant le calcul d'un score de risque par patient.

Cette approche d'analyse des règles de criticité moyenne peut être ainsi appliquée à toute nouvelle règle ou aux règles existantes dans le but de maintenir une veille à long terme.

Il est maintenant nécessaire de valider ce score de risque pour s'assurer qu'il identifie bien les bons patients, de vérifier si l'efficacité du pharmacien clinicien est effectivement améliorée, et d'établir comment ces alertes l'aident dans la préparation des visites cliniques interdisciplinaires.

Le projet MediScreen a montré son intérêt ; il devient désormais une prestation pour laquelle une activité de maintenance du système doit être prévue et organisée. Le projet est continuellement appelé à évoluer grâce à la planification et au développement de nouvelles règles, en fonction de l'évolution des recommandations et des guidelines régionales, nationales et internationales, ou en raison de l'apparition de nouveaux médicaments sur le marché. La flexibilité et l'adaptation permanente aux besoins permettent donc d'inscrire ce projet de manière durable dans l'amélioration de la sécurité médicamenteuse des patients hospitalisés et dans le développement des prestations de pharmacie clinique.



## 7. Remerciements

Mes remerciements s'adressent particulièrement à Dr. **Johnny Beney** et à Dr. **Vera Jordan-von Gunten**. MediScreen est le fruit de longues réflexions qui ont germé avant même que je n'aie obtenu mon diplôme de pharmacienne ; sans eux, évidemment, ce projet n'aurait jamais vu le jour. Merci pour leur enthousiasme dans ce projet, merci pour m'avoir donné l'opportunité d'y prendre part et de m'y passionner, convaincue de l'intérêt et du potentiel d'un tel projet pour la prise en charge des patients. Je les remercie pour leur supervision, leur soutien, leurs remarques avisées et leurs encouragements dans les difficultés rencontrées.

Merci au **Dr. Pierre Turini**, pour son soutien en tant que coordinateur médical pour qualité des soins et la sécurité des patients et pour sa contribution à une réflexion sur une partie du travail qui n'a malheureusement pas été publiée.

Merci aux informaticiens de l'HVS pour les longues heures passées à l'interfaçage et à la résolution des bugs ; sans eux, rien n'eût été possible : **Geoffrey Baudin, Yann Fumeaux, Quentin Moessner, Pascal Riand, Julien Lamon** et tous ceux que j'aurais oubliés et qui travaillent dans l'ombre.

Merci à la firme **Keenturtle**, développeur du logiciel PharmaClass®, notamment à **M. Pierre Pilven** pour sa collaboration.

Merci à **tous** mes collègues de la pharmacie et aux stagiaires qui ont traité et traitent toujours les alertes, que ce soit lors des tournus de hotline ou de piquet ; sans eux, ce travail quotidien ne pourrait être mené à bien. **Marion, Anne-Laure, Emilienne, Viviane, Marie, Vera, Johnny, Stéphanie L., Camille, Stéphanie E., Pierre, Valia, Titouan, Moritz, Lourdes, Maxime, Nicole, Mirjam...** Un merci tout particulier aux collègues qui ont traité et analysé les règles de criticité moyenne ; ces règles sont le fruit d'un travail collectif de longue haleine, qui portera des fruits dans un futur proche.

Merci à **Laurie** qui a grandement contribué au projet, notamment par la recherche de littérature et la définition des règles de détection.

Merci à **mes parents** pour leur relecture de ce travail. Merci à **Cyprien et Léon** pour leur présence, leur amour et leur soutien au quotidien.

Merci finalement à **toutes les personnes** qui, de près ou de loin, ont pris part et contribué à ce beau projet et que j'aurais omis de mentionner.



## 8. Références

1. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, SFPC, 1ère édition. [http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire\\_SFPC\\_EM.pdf](http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf)
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
3. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(5):846-864. doi:10.1111/bcp.13514
4. Fishman L, Brühwiler L, Schwappach D. [Medication safety in Switzerland: Where are we today?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018; 61(9):1152-1158. doi:10.1007/s00103-018-2794-z
5. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. Published online doc 1:7.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume\\_module\\_11.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_11.pdf)
6. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):846-864. doi:10.1111/bcp.13514
7. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301-306
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205. doi:10.1001/jama.279.15.1200
9. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm - New Zealand Medical Journal. Accessed August 28, 2019. <https://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2013/vol-126-no-1368/article-seddon>
10. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-453. doi:10.1007/s40264-015-0281-0
11. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205. doi:10.1001/jama.279.15.1200
12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19. doi:10.1136/bmj.329.7456.15



13. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858-1866. doi:10.1001/jama.296.15.1858
14. Wasserfallen JB, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med*. 2001;12(5):442-447
15. Panagioti M, Khan K, Keers RN, et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4185. doi:10.1136/bmj.l4185
16. Vincent C, Staines A. Améliorer la qualité et la sécurité des soins en Suisse, Rapport national sur la qualité et la sécurité des soins en Suisse, commandé par l'OFSP. Published online June 25, 2019
17. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, SFPC, 1ère édition. Accessed August 28, 2019. [http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire\\_SFPC\\_EM.pdf](http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf)
18. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
19. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S0140-6736(17)31047-4
20. Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, Kearney PM, Doherty E, Bradley CP. Economic impact of medication error: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(5):481-497. doi:10.1002/pds.4188
21. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681-695. doi:10.1080/14740338.2018.1491547
22. Samp JC, Touchette DR, Marinac JS, Kuo GM, American College of Clinical Pharmacy Practice-Based Research Network Collaborative. Economic evaluation of the impact of medication errors reported by U.S. clinical pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4):350-357. doi:10.1002/phar.1370
23. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England, February 2018. Accessed August 29, 2019.  
<http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2018/02/eepru-report-medication-error-feb-2018.pdf>
24. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(4):280-285. doi:10.1136/qhc.12.4.280
25. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care*. 2002;11(4):340-344. doi:10.1136/qhc.11.4.340



26. European Medical Agency. Tackling medication errors: European Medicines Agency workshop calls for coordinated EU approach. *March 2013*
27. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768-770.
28. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-543
29. Spinewine A, Dhillon S, Mallet L, Tulkens PM, Wilmotte L, Swine C. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium- description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):720-728. doi:10.1345/aph.1G515
30. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955-964. doi:10.1001/archinte.166.9.955
31. Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(13):1254-1260. doi:10.2146/ajhp070522
32. Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA). Définition de la pharmacie clinique hospitalière, V1/2011.
33. Messerli M, Maes KA, Hersberger KE, Lampert ML. Mapping clinical pharmacy practice in Swiss hospitals: a cross-sectional study. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2016;23(6):314-319. doi:10.1136/ejhpharm-2015-000868
34. Scherrenberg M, Dorresteijn J A. N., Janssen A. How to use risk predictions tools in daily practice. Accessed December 15, 2021  
  
<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/how-to-use-risk-predictions-tools-in-daily-practice>,  
<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/how-to-use-risk-predictions-tools-in-daily-practice>
35. Deawjaroen K, Sillabutra J, Poolsup N, Stewart D, Suksomboon N. Clinical usefulness of prediction tools to identify adult hospitalized patients at risk of drug-related problems: A systematic review of clinical prediction models and risk assessment tools. *Br J Clin Pharmacol*. Published online October 9, 2021. doi:10.1111/bcp.15104
36. Steyerberg EW, Moons KGM, Windt DA van der, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *PLOS Medicine*. 2013;10(2):e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381
37. Damen JA, Pajouheshnia R, Heus P, et al. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):109. doi:10.1186/s12916-019-1340-7



38. Alshakrah MA, Steinke DT, Lewis PJ. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: A systematic review of assessment tools. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(6):767-779. doi:10.1016/j.sapharm.2018.09.009
39. Larousse E. Définitions : big data - Dictionnaire de français Larousse. Accessed December 21, 2021. [https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/big\\_data/10911026](https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/big_data/10911026)
40. Larousse E. intelligence artificielle - LAROUSSE. Accessed December 16, 2021. [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence\\_artificielle/187257](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence_artificielle/187257)
41. Deep learning : définition et principes de l'apprentissage profond. Accessed December 16, 2021.  
  
<https://www.journaldunet.fr/web-tech/guide-de-l-intelligence-artificielle/1501333-deep-learning-definition-et-principes-de-l-apprentissage-profond/>
42. Apprentissage profond. In: *Wikipédia* ; 2021. Accessed December 16, 2021. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Apprentissage\\_profond&oldid=188312226](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Apprentissage_profond&oldid=188312226)
43. Botelho SF, Neiva Pantuzza LL, Marinho CP, Moreira Reis AM. Prognostic prediction models and clinical tools based on consensus to support patient prioritization for clinical pharmacy services in hospitals: A scoping review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(4):653-663. doi:10.1016/j.sapharm.2020.08.002
44. Abuzour AS, Hoad-Reddick G, Shahid M, et al. Patient prioritisation for hospital pharmacy services: current approaches in the UK. *Eur J Hosp Pharm.* Published online December 1, 2020. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002365
45. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, et al. Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) model. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e111254. doi:10.1371/journal.pone.0111254
46. Trivalle C, Burlaud A, Ducimetière P. Risk factors for adverse drug events in hospitalized elderly patients: A geriatric score. *European Geriatric Medicine.* 2011;2(5):284-289. doi:10.1016/j.eurger.2011.07.002
47. Measuring Performance: AUC (AUROC). Glass Box. Published February 23, 2019. Accessed December 21, 2021.  
  
<https://glassboxmedicine.com/2019/02/23/measuring-performance-auc-auroc/>
48. Bootstrap (statistiques). In: *Wikipédia* ; 2020. Accessed December 21, 2021 [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bootstrap\\_\(statistiques\)&oldid=172466834](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bootstrap_(statistiques)&oldid=172466834)
49. Geeson C, Wei L, Franklin BD. Development and performance evaluation of the Medicines Optimisation Assessment Tool (MOAT): a prognostic model to target hospital pharmacists' input to prevent medication-related problems. *BMJ Qual Saf.* 2019;28(8):645-656. doi:10.1136/bmjqs-2018-008335



50. Botelho S, Pantuzza L, Marinho C, Reis A. Prognostic prediction models and clinical tools based on consensus to support patient prioritization for clinical pharmacy services in hospitals: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2020;17. doi:10.1016/j.sapharm.2020.08.002
51. Jeon N, Staley B, Johns T, et al. Identifying and characterizing preventable adverse drug events for prioritizing pharmacist intervention in hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(21):1774-1783. doi:10.2146/ajhp160387
52. Winterstein AG, Staley B, Henriksen C, et al. Development and validation of a complexity score to rank hospitalized patients at risk for preventable adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(23):1970-1984. doi:10.2146/ajhp160995
53. Jeon N, Sorokina M, Henriksen C, Staley B, Lipori GP, Winterstein AG. Measurement of selected preventable adverse drug events in electronic health records: Toward developing a complexity score. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(22):1865-1877. doi:10.2146/ajhp160911
54. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, et al. Detection of Patients at High Risk of Medication Errors: Development and Validation of an Algorithm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(2):143-149. doi:10.1111/bcpt.12473
55. Bonnerup DK, Lisby M, Sædder EA, et al. Risk of prescribing errors in acutely admitted patients: a pilot study. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(5):1157-1163. doi:10.1007/s11096-016-0345-y
56. Falconer N, Nand S, Liow D, Jackson A, Seddon M. Development of an electronic patient prioritization tool for clinical pharmacist interventions. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(4):311-320. doi:10.2146/ajhp130247
57. Falconer N, Liow D, Zeng I, Parsotam N, Seddon M, Nand S. Validation of the assessment of risk tool: patient prioritization technology for clinical pharmacist interventions. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(6):320-326. doi:10.1136/ejhpharm-2016-001165
58. Lewis P. Right patient, right time, right pharmacist: the time for clinical prioritisation tools ? *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(6):314. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001395
59. Auray JP. Etude "application des directives sur les pharmacies des établissements valaisans." Published online April 2003.
60. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200. doi:10.1136/qhc.12.3.194
61. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci*. 2010;32(1):103-107. doi:10.1007/s11096-009-9352-6
62. Weber C, Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of inpatients' medical records: a clinical decision support for physicians and clinical pharmacists. 2009.



63. Bochatay L, Jordan-von Gunten V, Turini P, Beney J. Détection de patients à risque d'événements indésirables médicamenteux. MediScreen: élaboration de règles pour les dossiers patients informatisés. Poster, published online March 2018
64. Bochatay L. Situations à risque de problèmes médicamenteux : identification, priorisation et transcription informatique dans le cadre du projet MediScreen. Travail de diplôme, published March 2018
65. StAR. Stratégie StAR. Accessed August 27, 2021.  
<https://www.star.admin.ch/star/fr/home/star/strategie-star.html>
66. Manuel descriptif du système de classification GSASA pour la documentation des interventions cliniques avec explications et exemples, version 2014
67. Bochatay L, Situations à risque de problèmes médicamenteux : identification, priorisation et transcription informatique dans le cadre du projet MediScreen, mars 2018
68. Henry A, von Gunten V, Petignat PA, Gnaegi A, Beney J. Détection d'interactions lors de la prescription informatisée: test en situation réelle. Published online November 2011
69. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of Drug Safety Alerts in Computerized Physician Order Entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13(2):138-147.  
doi:10.1197/jamia.M1809
70. Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, et al. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16(4):531-538. doi:10.1197/jamia.M2910
71. Marquis J., et al. Mieux comprendre les difficultés à implémenter une prestation pharmaceutique. *Pharmajournal*19/09.2015, 13-14.
72. Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuysse T, et al. Development and implementation of "Check of Medication Appropriateness" (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019;19(1):29.  
doi:10.1186/s12911-019-0748-5
73. 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.  
doi:10.1016/j.artmed.2013.04.001
74. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(1):32-40. doi:10.1111/jcpt.12214
75. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):399-406.  
doi:10.1016/j.ejim.2015.05.012



76. Falconer N, Spinewine A, Doogue MP, Barras M. Identifying medication harm in hospitalised patients: a bimodal, targeted approach. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2020;11:2042098620975516. doi:10.1177/2042098620975516
77. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for categorizing medication errors; algorithm. Published online 2001. Accessed March 26, 2019. <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/algorColor2001-06-12.pdf>
78. Société française de pharmacie clinique. La REMED, Revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés: une méthode d'amélioration de la qualité des soins. Published online version 2013. Accessed March 26, 2019. [https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Manuel\\_de\\_la\\_remed-jan\\_2013\\_-\\_version\\_dfinitive\\_300114-copie.pdf](https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Manuel_de_la_remed-jan_2013_-_version_dfinitive_300114-copie.pdf)
79. Gates PJ, Baysari MT, Mumford V, Raban MZ, Westbrook JI. Standardising the Classification of Harm Associated with Medication Errors: The Harm Associated with Medication Error Classification (HAMEC). *Drug Saf*. 2019;42(8):931-939. doi:10.1007/s40264-019-00823-4
80. Moen R, Norman C. Evolution of the PDCA cycle.
81. Deming. The W. Edwards Deming Institute. The W. Edwards Deming Institute. Accessed August 25, 2021. <https://deming.org/>
82. Roue de Deming. In: *Wikipédia* ; 2021. Accessed August 25, 2021. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Roue\\_de\\_Deming&oldid=182673679](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Roue_de_Deming&oldid=182673679)
83. Lewis P. Right patient, right time, right pharmacist: the time for clinical prioritisation tools? *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(6):314. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001395
84. Audurier Y, Roubille C, Manna F, et al. Development and validation of a score to assess risk of medication errors detected during medication reconciliation process at admission in internal medicine unit: SCOREM study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(2):e13663. doi:10.1111/ijcp.13663
85. High-Alert Medications in Acute Care Settings. Institute For Safe Medication Practices. Accessed August 27, 2021. <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>
86. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Classification of drugs with different risk profiles. *Dan Med J*. 2015;62(8):A5118.
87. Mouterde AL, Bourdelin M, Maison O, Coursier S, Bontemps H. Cibler les médicaments à risque pour optimiser la validation pharmaceutique des prescriptions. *Therapies*. 2016;71(6):595-603. doi:10.1016/j.therap.2016.06.002
88. Alshakrah MA, Steinke DT, Tully MP, Abuzour AS, Williams SD, Lewis PJ. Development of the adult complexity tool for pharmaceutical care (ACTPC) in hospital: A modified Delphi study. *Res Social Adm Pharm*. Published online February 14, 2021:S1551-7411(21)00069-3. doi:10.1016/j.sapharm.2021.02.009



89. Shane R, Amer K, Noh L, Luong D, Simons S. Necessity for a pathway for “high-alert” patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(13):993-997. doi:10.2146/ajhp170397
90. Falconer N, Nand S, Liow D, Jackson A, Seddon M. Development of an electronic patient prioritization tool for clinical pharmacist interventions. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(4):311-320. doi:10.2146/ajhp130247
91. Nguyen TL, Leguelinel-Blache G, Kinowski JM, et al. Improving medication safety: Development and impact of a multivariate model-based strategy to target high-risk patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171995. doi:10.1371/journal.pone.0171995
92. Falconer N, Barras M, Cottrell N. How hospital pharmacists prioritise patients at high-risk for medication harm. Accessed August 27, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466812/>
93. Stämpfli D, Boeni F, Gerber A, et al. Assessing the ability of the Drug-Associated Risk Tool (DART) questionnaire to stratify hospitalised older patients according to their risk of drug-related problems: a cross-sectional validation study. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021284. doi:10.1136/bmjopen-2017-021284
94. Skalafouris C. PharmaCheck permet l’analyse ciblée des patients à risque d’iatrogénie médicamenteuse liée aux traitements de la COVID-19. Published online October 2020. [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/poster\\_20\\_pharmacheck.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/poster_20_pharmacheck.pdf)
95. Gourieux B, Reisz F, Belmas AS, et al. Prescribing practices of lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine and azithromycin during the COVID-19 epidemic crisis and pharmaceutical interventions in a French teaching hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(5):242-247. doi:10.1136/ejpharm-2020-002449
96. Liu S, Luo P, Tang M, et al. Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):299-304. doi:10.1007/s11096-020-01017-0
97. Spencer M, Turner S, Garg A. Development of a pharmacy “patient prioritization tool” for use in a Tertiary Paediatric Hospital. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):388-394. doi:10.1111/jcpt.13295



## 7. Annexes

### 7.1. Fichier excel pour la documentation de l'analyse et du devenir des alertes et exemples

No	Date	Visum phnicien	NIP patient	nom alerte	DRP	Documenter l'intervention ou pourquoi elle est non avérée	Résultat intervention	Copie note de Suite DPI Phoenix®	Refus médecin, mise en œuvre de la proposition, remarques, etc.?
2025	03.09.2018	xxx	xxx	Metformine ET DFG inférieur à 30 OU taux de lactates supérieur à 5	DRP avéré	Cf. note de suite	DRP acc. Méd	Service de pharmacie – Alerte Mediscreen de criticité élevée La patiente reçoit Metfin® 850 mg 1-0-0 d'office. Ce dosage n'est pas adapté à la fonction rénale avec une DFG estimée à 17 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ce jour. Le risque est un surdosage et une acidose lactique. Nous proposons de stopper / mettre en pause le Metfin®; Préférer un traitement par insuline pendant la période d'instabilité. Cette information a été discutée avec le Dr xxx	Metfin® stoppé le 03.09.2018



No	Date	Visum phicien	NIP patient	nom alerte	DRP	Documenter l'intervention ou pourquoi elle est non avérée	Résultat intervention	Copie note de Suite DPI Phoenix®	Refus médecin, mise en œuvre de la proposition, remarques, etc.?
1105	15.05.2018	xxx	xxx	Inhibiteur direct du facteur Xa ET DFG inférieur 15	DRP avéré	Entrée du jour avec un DFG à 11 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	DRP non acc. Méd	<p>Apothèque - MediScreen Benachrichtigung hoher Kritizität: Der Patientin wurde Xarelto® 10mg verordnet mit einer GFR von 11ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dieses Medikament ist bei einer GFR unter 15ml/min/1,73m<sup>2</sup> kontraindiziert. Vorschlag: Xarelto® stoppen. Im Rahmen des VHF und Thrombose-Risiko evaluieren ob eine Prophylaxe oder Therapie mit Heparin nötig wäre.</p> <p>Dies wurde mit Dr. XXX diskutiert</p>	<p>Proposition non mise en œuvre par le médecin Le lendemain : Aktueller GFR von 11. Der Urin im DK zeigt sich rot. Für das Proz strikte Volumenbilanzierung in Bezug auf dem Risiko einer Blasentamponade, cefepime weiter laut Verordnungsschema. Xarelto® pausiert bei hämorrhagischer Zystitis. Ab jetzt Clexane® 20mg 1 x täglich. Im Verlauf dann Marcoumar® starten --&gt; Xarelto® est en pause!</p>
414	22.02.2018	xxx	xxx	Prescription d'un immunosuppresseur	DRP avéré	Cellcept® + ciclosporine pour transplantation rénale. Néphrologue déjà sur le cas, mais patiente hospitalisée avec nausées, vomissements et diarrhées --> surdosage en Cellcept®?	Non applicable	<p>Apothèque - MediScreen klinisch relevante Benachrichtigung: Die Patientin kommt wegen Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, DD Divertikulitis, Gastroenteritis. Als Medikation hat sie unter anderem Cellcept® 500mg – 0 – 250mg. Gastrointestinale Störungen sind bei diesem Medikament sehr häufig beschrieben. Vorschlag: Cellcept® Spiegel messen und allenfalls Dosis anpassen. Dies wurde Dr. xxx telefonisch ermittelt.</p>	



No	Date	Visum phicien	NIP patient	nom alerte	DRP	Documenter l'intervention ou pourquoi elle est non avérée	Résultat intervention	Copie note de Suite DPI Phoenix®	Refus médecin, mise en œuvre de la proposition, remarques, etc.?
1625	17.07.2018	xxx	xxx	Prescription de méthotrexate	DRP non avéré	Patient en tt à long terme par méthotrexate pour une PR. Posologie 15 mg 1x/semaine. Reçoit du Leucovorin® 15 mg 1x/semaine deux jours plus tard. Les valeurs hépatiques sont dans la norme. Formule sanguine bonne et DFG à 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> le 17.07.2018. Pas d'interactions pertinentes. Pas d'effet indésirable relevé.			
3279	17.01.2019	xxx	xxx	Prescription de digoxine ET kaliémie hors norme	DRP résolu sans inter- vention de la pharma- cie	Digoxine 0.125mg 5j/7. DFG à 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ce jour. Potassium à 3.3 ce matin. Au moment de l'analyse, la patiente a reçu 20 mmol IV le 16 et reçoit 6 comprimés à 8mmol dès aujourd'hui.			



## 7.2. Procédure détaillée de la phase d'implémentation (état février 2018)

### 1. Objectif

L'objectif de cette procédure est d'assurer le traitement et le suivi corrects d'une liste d'alertes permettant de détecter les problèmes médicamenteux de criticité élevée chez les patients adultes de l'HVS. De plus, des statistiques permettant un calcul du retour sur investissement seront faites durant cette phase pilote.

### 2. Domaine d'application et responsabilités

**Période de la phase pilote** : dès le 01 février 2018 pour une période de 11 mois.

*Durant les jours d'ouverture de la pharmacie :*

le pharmacien impliqué dans le tournus de hotline est responsable du traitement de nouvelles alertes (point 5) et d'assurer le suivi des interventions précédentes en cours (point 4) en début de demi-journée (dès 8h et dès 14h).

*Durant les week-ends :*

Le pharmacien de service de piquet est responsable du traitement des nouvelles alertes (point 5) durant la présence du samedi matin. Il n'y a pas de traitement des alertes le dimanche et les jours fériés.

Le principal investigateur de la phase pilote est responsable de la bonne application de cette procédure et de tirer les statistiques (point 7).





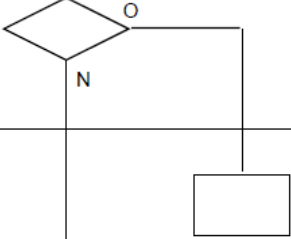
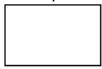
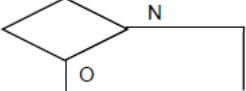
### 3. Définitions

PhH	Pharmacien de Hotline
PI	Principal investigateur
DPI Phoenix®	Dossier patient informatisé Phoenix®
Logiciel PharmaClass®	Interface permettant le traitement d'alertes médicamenteuses détectées à partir des informations du DPI Phoenix®.
LDP	Liste des problèmes dans le DPI
OPALE	Logiciel permettant la gestion administrative des patients
NIP	Numéro identification patient
DRP	« Drug-related problem »

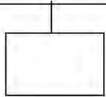
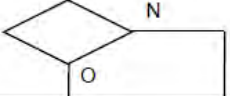
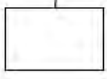
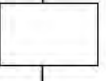
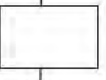
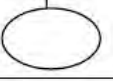


#### 4. Suivi des alertes en cours

Seulement pour le tournus du matin, et non applicable le samedi matin




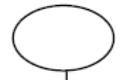
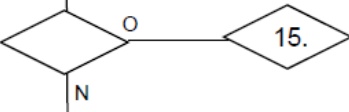
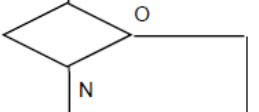
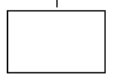
DECISION 		OPERATION 	PROCEDURES 			
N°	ETAPES	DÉSIGNATION	COMMENTAIRES	RESP	Doc. de référence	
1.		Dans Google Chrome : <a href="http://vmprdapp21:8080/#/">http://vmprdapp21:8080/#/</a> et se connecter. Dans PharmaAlert, ouvrir le filtre ; <b>filtrer par criticité « 10 », et par statut « DRP avérée »</b>	Attention le filtre ne se réinitialise pas automatiquement et garde les dernières préférences de l'utilisateur en mémoire. <b>Pour réinitialiser le filtre : ctrl +F5</b>	PhH		
2.		L'intervention faite précédemment a-t-elle été acceptée par le médecin ( <b>la mesure convenue a été mise en œuvre</b> ) ?	Se référer à la note de suite et/ ou au fichier excel de suivi	PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif)	
3.		Dans PharmaClass, sélectionner le statut « accepté méd » et documenter dans le fichier excel de suivi		PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif)	
4.		Le délai convenu est écoulé.		PhH		



N°	ETAPES	DÉSIGNATION	COMMENTAIRES	RESP.	Doc. de référence
5.		Fin et ne rien modifier dans PharmaClass		PhH	
6.		L'intervention est toujours justifiée cliniquement.		PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif)
7.		Intervention n'étant plus justifiée : Documenter dans le fichier excel de suivi. Dans PharmaClass, sélectionner le statut « DRP non avéré ». (NB : c'est le PhH qui a mis le statut précédemment qui peut revenir en arrière et modifier le statut)	Si le patient est sorti de l'hôpital et que ce qui a été convenu n'est pas réalisé, mettre le statut « non accepté méd ».  S'il n'y a plus de moyen de juger du devenir de l'intervention, noter un statut « non applicable » dans le fichier excel de suivi	PhH	
8.		Appeler le médecin contacté précédemment pour réévaluer la situation ou lui rappeler la mesure qui avait été convenue.		PhH	
9.		Documenter l'intervention/rappel dans le fichier excel de suivi. Dans PharmaClass, sélectionner l'un des 2 statuts d'intervention suivants : « accepté méd », « non accepté méd ». La sélection d'aucun statut laisse l'alerte automatiquement sur « en cours » et sera traité par le pHH suivant.		PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif)
10.		Fin		PhH	



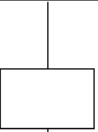

## 5. Traitement d'une nouvelle alerte dans PharmaClass®

DECISION 		OPERATION 	PROCEDURES 			
N°	ETAPES	DÉSIGNATION	COMMENTAIRES	RESP	Doc. de référence	
11.		Dans Google Chrome : <a href="http://vmprdapp21:8080/#/">http://vmprdapp21:8080/#/</a> et se connecter. Dans PharmaAlert, ouvrir le filtre ; filtrer par criticité « 10 », et par statut « DRP supposée »	Attention le filtre ne se réinitialise pas automatiquement et garde les dernières préférences de l'utilisateur en mémoire. <b>Pour réinitialiser le filtre : ctrl +F5</b>	PhH		
12.		L'alerte a déjà fait l'objet d'une intervention pour ce patient et ne nécessite pas une intervention supplémentaire	<b>Rechercher par NIP de patients dans le fichier excel de suivi</b> : si une ligne y figure, soit 1) l'alerte a déjà eu lieu et n'était pas avérée → vérifier si c'est toujours le cas ou si elle est maintenant avérée 2) l'alerte était avérée et une intervention a déjà eu lieu → en principe pas d'intervention supplémentaire, mais vérifier dans Phoenix	PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif)	
13.		L'alerte est-elle destinée à d'autres professionnels ?	Alertes concernées : Prescription de méropénème > 3jours Prescription d'immunosuppresseur	PhH		
14.		Contactez les infectiologues par e-mail (PI en cc) ou les néphrologues par téléphone et documenter dans le fichier excel de suivi. (cf. point 6 « Remarques »). Dans PharmaClass, sélectionner le statut « <b>DRP non avérée</b> »	Le détail des personnes à contacter se trouve dans le descriptif de l'alerte en question ( <b>Sur le détail de l'alerte : règle d'origine → bibliographie → clique droit, ouvrir dans un nouvel onglet</b> ) Le PI se charge de documenter le retour des infectiologues si nécessaire	PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif) <a href="#">Mail type infectiologue</a>	



N°	ETAPES	DÉSIGNATION	COMMENTAIRES	RESP	Doc. de référence
15.		L'alerte est-elle (toujours) pertinente cliniquement ?	Vérifier dans le DPI Phoenix. Pour une aide à l'analyse du dossier, voir la conduite à tenir définie en colloque clinique : <b>aller sur le détail de l'alerte : règle d'origine → bibliographie → clique droit, ouvrir dans un nouvel onglet</b>	PhH	
16.		Documenter dans le fichier excel de suivi. Dans PharmaClass, sélectionner le statut « DRP non avéré ».		PhH	Fichier excel du suivi des interventions (collaboratif)
17.		<p>Informé par téléphone le médecin cadre en charge du patient si la situation est clairement critique ou le médecin assistant s'il s'agit d'une clarification ou d'un suivi clinique.</p> <p>Proposer une modification de traitement.</p> <p>Dans PharmaClass, sélectionner le statut « DRP avéré ».</p>	<p>Proposition : « Je prends contact avec vous pour le patient XXX qui a été identifié dans le contexte du projet Mediscreen (si question, voir NI du 02.02.0218 ou intranet) »</p> <p>Un moyen rapide pour savoir quel est le médecin cadre en charge du patient est de téléphoner directement au service pour obtenir l'information.</p> <p>Si dans l'intervalle, une mesure corrective a déjà été prise par le médecin, cliquer sur « non acc. Médecin » dans PharmaClass ; et dans le fichier excel : DRP : « Résolu sans intervention de la pharmacie »</p>	PhH	
18.		Documenter l'intervention dans LDP du DPI Phoenix	<p><b>Structure :</b> Nom, prénom, date (automatique) <b>Service de pharmacie – Alerte Mediscreen de criticité élevée</b> S / O) le patient reçoit du MTX sans prescription d'acide folique / selon le graphique infirmier il est bradycarde / le patient reçoit de la digoxine et le taux est à xxx aujourd'hui. A) Le risque est un surdosage de ... / un effet indésirable / une interaction avec ... P) suite à l'analyse du dossier, nous proposons de prescrire Acide folique 5mg 1x/j, sauf le jour du MTX / nous proposons de refaire un taux de digoxine après 5 jours de traitement à dose stable</p> <p>Cette information a été discutée avec/transmise au téléphone à Dr XXX</p>	PhH	<u>MediScreen Notes de suite</u>



19.		<p>Dans PharmaClass, sélectionner l'un des 2 statuts d'intervention suivants : « accepté méd », « non accepté méd ». La sélection d'aucun statut laisse l'alerte automatiquement sur « en cours » et sera traité par la prochain PhH selon point 4.</p> <p>Copier la note de suite laissée dans la LDP dans la rubrique y relative dans le fichier excel.</p>	<p>Remarque : <b>l'intervention est « acceptée méd. » SEULEMENT une fois que la mesure a été mise en œuvre</b> (l'intervention du pharmacien a impliqué un changement de la prise en charge du patient). Si cela n'est pas fait tout de suite par le médecin, ne sélectionner aucun statut dans PharmaClass et « en cours méd » dans le fichier excel. Le prochain PhH traitera ce devenir d'intervention (selon point 4).</p>	PhH	<p><u><a href="#">Suivi interventions_phase pilote_v2</a></u></p>
20.		Fin			



## 6. Remarques complémentaires, définition et cas particuliers

### Responsabilités

Le PhH a la responsabilité des interventions et des alertes qu'il traite. S'il le juge nécessaire, il peut informer le pharmacien du service dans lequel le patient est hospitalisé.

Si un pharmacien clinicien tombe sur une alerte de criticité élevée lors de la préparation de sa visite, il traite l'alerte de la manière citée ci-dessus, en avertit le PhH et la documente dans le fichier excel de suivi.

### Documents et aides

Tous les fichiers utiles à la phase pilote se trouvent sur le collaboratif pharmacie → MediScreen → Documents MediScreen

Le fichier excel est fait de sorte à ce que chaque colonne suive les étapes de la procédure dans l'ordre. Il est important de travailler avec Phoenix®, PharmaClass®, et le fichier excel en parallèle. Afin de gagner du temps (ne pas faire le raisonnement clinique à double) et d'éviter les doublons, commencer par rechercher par NIP de patient dans excel (fonction Ctrl+F). À terme, les données du fichier excel devraient être intégrées directement dans PharmaClass®.

PharmaClass® présente des problèmes dans l'affichage des noms de patients avec accent aigu, grave et trémas : il est donc utile d'utiliser le NIP du patient pour s'y retrouver.

PharmaClass® analyse les prescriptions en permanence ; les données y sont également intégrées au fil de l'eau. Il est conseillé de commencer à traiter les alertes dès 10h le matin et dès 15h l'après-midi afin que les alertes soient déjà arrivées dans PharmaClass® (p.ex. résultats d'analyse) et que les éventuels changements faits par les médecins durant ou pendant la visite soient déjà intégrés.

Il est également conseillé de traiter les alertes pour un même patient en même temps (p.ex. « prescription de méthotrexate » et « méthotrexate et absence d'acide folique), pour éviter de revenir deux fois sur le même kardex.

Si un appel à un médecin doit être fait, il est conseillé de le faire juste après l'analyse du dossier et non pas après avoir traité toutes les alertes, pour éviter qu'un changement soit opéré dans l'intervalle de temps.

PharmaClass® doit être ouvert avec google Chrome (sur internet Explorer, les filtres ne sont pas fonctionnels). Pour remplir le fichier excel, il faut l'ouvrir via Explorer, faute de quoi l'enregistrement du fichier ne se fait pas (ceci est propre à sharepoint).

### Divers

Si le PhH remarque des problèmes avec une alerte en particulier, a des idées d'évolution des alertes ou de nouvelles idées d'alertes que l'on pourrait introduire dans PharmaClass®, il peut les signaler au PI qui les documentera.



### 7.3. Fiches de « conduite à tenir » pour chaque règle de criticité élevée (état novembre 2018)

#### Prescription de colchicine

##### **DESCRIPTION:**

Evaluer les interactions et les effets indésirables possibles.

##### **CONDUITE A TENIR:**

- Identifier l'indication
- Vérifier la posologie et la durée du traitement (*NB: si DFG<30ml/min, une autre alerte s'allume*)
- Faire un check d'interaction
- Vérifier la présence de signes de surdosage (diarrhée, nausées, vomissements...)
- Si une des conditions ci-dessus s'applique: contacter le prescripteur/médecin cadre pour proposer de réduire les doses ou d'arrêter le traitement de colchicine, et adapter les traitements concomitants

##### **Bibliographie:**

**Interactions:** inhibiteurs du 3A4, macrolides, ciclosporine, verapamil, inhibiteurs de la protéase boostés par ritonavir, AVK, statines.

##### **Posologie et durée du traitement**

Goutte: <https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Lettres%20dinformation/Colchicine.pdf>

Péricardite, ttt de première intention: 0.5mg/j si <70kg, 0.5mg 2x/j si >70kg, durée = 3mois)

<https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Lettres%20dinformation/Colchicine.pdf>

<http://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=Rographie:](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=Rographie)

<https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-529/Maladies-du-pericarde-quoi-de-neuf-en-2016>



## Prescription d'un immunosuppresseur

### DESCRIPTION:

Cette alerte permet au pharmacien d'avertir les néphrologues au cas où l'immunosuppresseur est prescrit dans le cadre d'une greffe rénale et qu'ils ne sont pas avertis de l'hospitalisation du patient.

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier l'indication:
  - o Si greffe rénale et pas de néphrologue en charge du patient avertir le service de néphrologie:
    - o Pour le CHVR : le prof. xxx étant peu disponible, avertir de préférence les adjoints et chefs de clinique. En règle générale : Dr. xxx (pour Sion), Dresse. Xxx (Martigny), Dr. xxx (Sierre).
    - o Pour le SZO : durant la phase pilote pour commencer, il y été convenu avec le xxx que nous en informerions le Dr xxx et le Dr xxx.
  
- Faire un check d'interaction: si l'interaction est cliniquement significative, contacter le prescripteur, quelle que soit l'indication.

### Bibliographie:

/



## Prescription de Mysoline® 250mg

### **DESCRIPTION:**

Cette alerte vise à intercepter un éventuel surdosage : Mysoline® 250 mg (prescrite pour des tremblements essentiels (10x la dose pour cette indication) à la place de primidone 25 mg.

### **CONDUITE A TENIR:**

Vérifier avec le prescripteur que la posologie soit correcte (attention à l'exactitude de l'anamnèse médicamenteuse).

NB: Pas nécessaire d'appeler le prescripteur si l'indication d'épilepsie est clairement posée ou que l'anamnèse médicamenteuse est exacte et certifiée.

### **Bibliographie:**

**Essential tremor (off-label use):** Initial: 50 to 62.5 mg once daily; increase dose gradually based on response and tolerability in increments of 62.5 to 125 mg every 1 to 3 days or by 250 mg every week and administer in 2 to 3 divided doses. Usual dosage: 250 to 750 mg/day; maximum: 750 mg/day.

Etant donné que le phénobarbital est le métabolite principal de la primidone, il détermine également le tableau clinique de l'intoxication.

[https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Lettres%20d'information/Mysoline\\_Primidone.pdf](https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Lettres%20d'information/Mysoline_Primidone.pdf)

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

[https://www.uptodate.com/contents/primidone-drug-information?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/primidone-drug-information?source=see_link)



## Prescription de méthotrexate

### DESCRIPTION:

Afin d'évaluer les effets indésirables et les interactions possibles.

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier l'indication
- Contrôler les transaminases hépatiques (ALAT, ASAT PAL, albumine, bilirubine), la numération sanguine (Hb, leucocytes, thrombocytes) et la fonction rénale (*NB: autre alerte pour MTX et fonction rénale <80ml/min*).
- Faire un check d'interaction
- Effets indésirables: réactions hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie macrocytaire) et gastro-intestinales (stomatite, nausées, douleurs abdominales, diarrhées, hémorragies digestives), pneumonie, nodules rhumatoïdes/exanthème, infections, alopecie.

### Bibliographie:

Monitoring toutes les 2 à 4 semaines pendant 3 mois, puis toutes les 8 à 12 semaines pendant les 3 mois suivants, puis toutes les 12 semaines. Plus fréquemment en cas d'association avec un autre médicament hépatotoxique ou hématotoxique.

### Interactions:

Aplasie médullaire: sulfamide antibactérien, triméthoprime, hydantoïne, dérivés des pyrazolés, chloramphénicol, sulfonylurées (déplacent le MTX de sa liaison avec l'albumine et augmente sa concentration plasmatique libre.

Interactions possibles avec les barbituriques, les tranquillisants, les tétracyclines, le furosémide, le probénécide et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

[http://www.rheuma-net.ch/download/Content\\_attachments/FileBaseDoc/recommandations-methotrexate-08-2010.pdf](http://www.rheuma-net.ch/download/Content_attachments/FileBaseDoc/recommandations-methotrexate-08-2010.pdf)

PIM Check N° 67



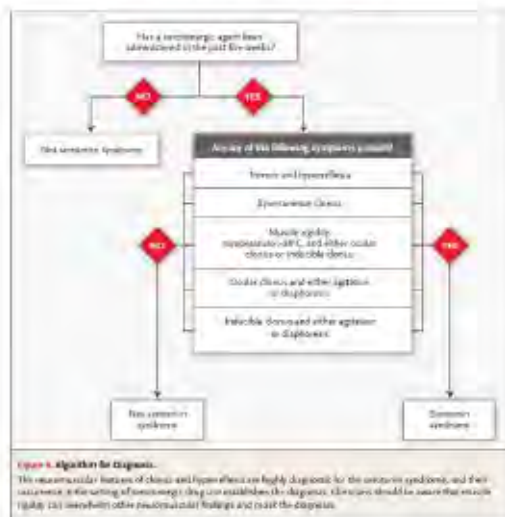
## Association de 2 médicaments pouvant induire un syndrome sérotonnergique

### DESCRIPTION:

Evaluer l'imputabilité du traitement si des signes de syndrome sérotonnergique sont présents.  
*! La requête de l'alerte est faite sur un nombre restreint de médicaments (excl. Tramadol etc.) !*

### CONDUITE A TENIR:

Signes et diagnostic du syndrome sérotonnergique :



Serotonin toxicity (Increase in CNS 5HT efflux*)	CNS excitation	Mental state	Autonomic excitation	Typical cause
Severe (10-100x)	Rigidity, respiratory failure	Coma Confusion	Severe hyperthermia	MAOI plus SSRI combination
Moderate (5-10x)	Ophthalmus, sustained clonus, myoclonus, tremor	Agitation	Mydriasis, flushing, diaphoresis, low fever (<38.5°C)	SSRI overdose
Mild (3-5x)	Inducible clonus, hyper-reflexia	Anxiety	Hypertension, tachycardia	Ecstasy use
(3x)	Brisk reflexes	Insomnia	Nausea, diarrhoea	SSRI in therapeutic use

CNS = central nervous system; 5HT = 5-hydroxytryptamine; MAOI = monoamine oxidase inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.  
\*Approximate extent of increase in CNS 5HT efflux seen with animal models.

Fig 1 Spectrum of effects according to the triad of common clinical features in se

- Si présence, changement ou augmentation de dose d'un agent sérotonnergique dans les 5 dernières semaines et un de ces symptômes: stopper les médicaments impliqués, éventuellement demander l'avis des soins intensifs.
- Si association IMAO / linézolide-SSRI : arrêt immédiat du traitement
- Faire un check d'interactions (car tous les médicaments ne sont pas inclus dans la requête).
- Ne pas prendre en compte les médicaments psychiatriques dans les cas suivants: si le patient avait ce traitement en ambulatoire ou dans les services de psychiatrie.

### Bibliographie:

<https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-360/Syndrome-serotonnergique-mise-au-point-et-revue-des-cas-annonces-en-Suisse> [https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?source=search\\_result&search=uptodate%20syndrome%20serotonnergiques&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?source=search_result&search=uptodate%20syndrome%20serotonnergiques&selectedTitle=1~150)  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra041867>  
P:\Pharmaciens\JB\Conférences Posters Publications\2016-06-02  
Martigny\Pharmaco\_psy\_JBeney\_3.ppt



## Digoxine et digoxinémie >3nmol/L

### DESCRIPTION:

Evaluer les signes de toxicité et adapter la dose.

### CONDUITE A TENIR:

- *A savoir: le labo appelle le prescripteur lorsque le taux est toxique; ce dernier est en principe donc déjà averti au moment de l'alerte*
- Evaluer la raison du taux supra-thérapeutique (pré-analytique, check d'interaction, chronologie de l'IA, surdosage, kaliémie...) et les communiquer au prescripteur/médecin cadre si nécessaire
- Proposer d'adapter le traitement si cela n'a pas déjà été fait (interrompre l'administration ou diminuer dose de digoxine, remonter le K+, modifier la co-médication...).

### Bibliographie:

Dose recommandée : 125µg/j (62,5µg/j chez les sujets âgés) sans dépasser 250µg/j.

**Interactions:** attention aux inhibiteurs de la P-gp (augmentation des taux sériques de digoxine).  
Liste non exhaustive des inhibiteurs de la P-gp: amiodarone, atorvastatine, certains antirétroviraux (ARV), ciclosporine, ketoconazole, macrolides (clarithromycine+++), nalmefene, quinidine, verapamil

**Signes d'intoxication à la digoxine:** arythmies (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bradyarythmies progressives); anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées; confusion, faiblesse.

L'antidote anti-digitalique est très onéreux et son emploi doit être discuté avec un cardiologue. Son indication repose - entre autres - sur le degré d'hyperkaliémie (>5mmol/L), associée à l'intoxication digitalique, sur la présence d'une instabilité hémodynamique, d'arythmies graves ou d'une bradycardie symptomatique en cas d'impossibilité de poser un pace-maker provisoire.

[http://www.hug-ge.ch/sites/interhuq/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/cappinf\\_043.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhuq/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinf_043.pdf)  
[www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)  
[https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10\\_TDM\\_F\\_D\\_vvg\\_nw.pdf](https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10_TDM_F_D_vvg_nw.pdf)  
PIM Check N° 24-25  
[https://vademecum.institutcentral.ch/Customercustomer/document/esp\\_digoxine.pdf](https://vademecum.institutcentral.ch/Customercustomer/document/esp_digoxine.pdf)  
<https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-535/Utilisation-de-la-digoxine-dans-la-fibrillation-auriculaire>



## Prescription de digoxine ET kaliémie hors norme

Potassium: <3.5 ou >5.5mmol/L

### DESCRIPTION:

Evaluer et adapter la dose.

### CONDUITE A TENIR:

- Prendre note de la kaliémie (valeur, chronologie, cause, traitements concomitants...).

### HYPOKALIEMIE:

- Vérifier la posologie de digoxine (selon âge, fonction rénale...), faire une digoxinémie si la posologie est inadéquate (cf. annexe de la liste des médicaments); puis évaluer et adapter la dose de digoxine.
- Vérifier les signes d'intoxication à la digoxine (fréquence cardiaque, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées; confusion...).
- Corriger la kaliémie.

### HYPERKALIEMIE:

- Traiter l'hyperkaliémie
- Interrompre le traitement de digoxine.

### Bibliographie:

Signes d'intoxication à la digoxine: (arythmies (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bradyarythmies progressives); anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées; confusion, faiblesse)

L'hypokaliémie ne représente **qu'un facteur aggravant** (favorise la toxicité des digitaliques en augmentant leur fixation aux récepteurs cellulaire myocardiques).

L'hyperkaliémie est un facteur de **mauvais pronostic** car elle reflète l'inhibition de la Na-K-ATPase membranaire des cellules musculaires et neuronales. La perfusion de glucose 5% et d'insuline à action immédiate (Actrapid®) est utile pour baisser la kaliémie (retour intracellulaire du potassium), en cas d'hyperkaliémie menaçante. Rarement, une résine échangeuse d'ions peut être nécessaire. Si l'hyperkaliémie dépasse 6-6.5mmol/L, le risque d'arrêt cardiaque existe et justifie un pace-maker provisoire.

L'hypomagnésémie potentialise l'effet proarythmogène en cas d'intoxication digitalique.

[https://www.huq.ch/sites/interhuq/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/cappinfo43.pdf](https://www.huq.ch/sites/interhuq/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo43.pdf)

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

[https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10\\_TDM\\_F\\_D\\_vvg\\_nw.pdf](https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10_TDM_F_D_vvg_nw.pdf)



## Association d'(azathioprine OU mercaptopurine) ET (allopurinol OU febuxostat)

### DESCRIPTION:

Les inhibiteurs de la xanthine oxydase tels que l'allopurinol, l'oxypurinol ou le thiopurinol inhibent la dégradation de l'azathioprine (AZA) (risque de surdosage).

### CONDUITE A TENIR:

- Eviter cette association, alternatives possibles:
  - o Probenécide (Santuril<sup>o</sup>) pour l'hyperuricémie symptomatique
  - o Rasburicase (Fasturtec<sup>o</sup>) pour le syndrome de lyse tumorale
  - o Si un changement de traitement est impossible: réduction de la dose d'AZA de 1/3-1/4 et suivi de la toxicité: hématologique (FSC), nausées et vomissements).
  
- Il se peut que de manière rarissime, l'allopurinol soit prescrit en association avec l'AZA dans un but très précis, à savoir si l'activité de la TPMT (thiopurine methyltransferase) est trop élevée. Dans ce cas-là, ceci doit être mentionné.

### Bibliographie:

Lexi-interact

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Pharmavista

Cours CAS en pharmacie clinique

Logan JK et al., Drug Interaction Between Febuxostat and Thiopurine Antimetabolites: A Review of the FDA Adverse Event Reporting System and Medical Literature. Pharmacotherapy. 2020 Feb;40(2):125-132. doi: 10.1002/phar.2362. Epub 2020 Jan 20.



## Prescription de méthotrexate ET DFG < 80 ml/min

### DESCRIPTION:

Vérifier la dose de MTX en cas de DFG < 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> Risque d'accumulation du médicament.

### CONDUITE A TENIR:

Proposition d'adaptation de dose:

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de la dose standard
>80	dose standard administrée (100)
80	75
60	63
50	56
<50	Utilisation d'un traitement de remplacement

NB: Pour les doses oncologiques, prévenir nos collègues pharmaciens des cytostatiques

### Bibliographie:

<http://sitegpr.com/fr/>

Renal drug handbook

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)



## Prescription de méthotrexate deux jours de suite

à terme: ...plus d'une fois par semaine

### **DESCRIPTION:**

Un surdosage de méthotrexate est possible avec toutes les formes d'administration.

Des surdosages – dont quelques-uns à issue fatale – ont été rapportés chez des patients prenant le médicament par voie orale, en raison d'une erreur de prise: méthotrexate pris quotidiennement au lieu d'une fois par semaine. Dans ces cas, les symptômes fréquemment rapportés ont été des réactions hématologiques et gastro-intestinales.

### **CONDUITE A TENIR:**

Prescrire une fois par semaine (attention également aux «near-miss», p.ex. prescriptions continues avec un commentaire...).

Pour la façon correcte de prescrire, cf.: <P:\MediScreen\Informatique\Prescription correcte de MTX 1 fois par semaine dans Phoenix.pdf>

### **Bibliographie:**

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

CIRNET, Quick-alert N°28, intoxication au MTX, 05.12.2012:

<http://www.patientsicherheit.ch/fr/publications/Quick-Alerts.html>



## Prescription de colchicine ET DFG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

### DESCRIPTION:

Evaluer la dose et la survenue ou non d'effets indésirables

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier les points de l'alerte « prescription de colchicine »
- Vérifier les posologies selon la fonction rénale:
  - o **Goutte aiguë** informer de la contre-indication selon certaines sources [Ne pas administrer si DFG<30ml/min (site GPR)]. Si la prescription est maintenue une autre source indique de réduire la dose ou l'intervalle de 50% (renal drug handbook)
  - o **Péricardite**: pas de consensus, mais plusieurs propositions de posologies selon les experts, de manière très empirique, et avec une surveillance clinique:
    - 0.5mg/48h (selon site GPR)
    - 0.5mg/24h (néphrologues)

### Bibliographie:

<https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Lettres%20d'information/Colchicine.pdf>

<http://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=Rographie:](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=Rographie:)

<https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/puzzle/Lists/CIMED/DispForm.aspx?ID=2535>

<https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/puzzle/Lists/CIMED/DispForm.aspx?ID=468>

[www.sitegpr.com/fr/](http://www.sitegpr.com/fr/)



## Prescription d'EPO plus d'une fois par semaine

### DESCRIPTION:

Augmentation du risque thrombotique, vasculaire et de décès si Hb > 130g/L.

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier l'indication
- Vérifier le taux d'Hb et avoir en tête les paramètres ci-dessous:
  - Cibles
    - o Hb: 100-120g/L sans dépasser 130g/L (anémie rénale), ou 120g/L (anémie d'origine oncologique)
    - o Corriger préalablement le déficit en fer. Cible Ferritine: 200-500 mcg/L
    - o Saturation de la transferrine: 20-30%
  - Stopper la prescription journalière et proposer une nouvelle posologie au regard du taux d'hémoglobine (vérifier aussi la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine) et de la demi-vie de l'EPO utilisée.
  - Posologie initiale suggérée: 50-100UI/kg/semaine.

NB: L'hémoglobine commence à augmenter après 1-2 semaines de traitement et retrouve un taux normal après 6-8 semaines.

Prescription correcte dans Phoenix = idem méthotrexate :

<P:\MediScreen\Informatique\Prescription correcte de MTX 1 fois par semaine dans Phoenix.pdf>

### Bibliographie:

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-nondialysis-chronic-kidney-disease?source=search\\_result&search=an%C3%A9mie%20cible%20h%C3%A9moglobine&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-nondialysis-chronic-kidney-disease?source=search_result&search=an%C3%A9mie%20cible%20h%C3%A9moglobine&selectedTitle=3~150)

PIM-Check, N° 46-47

<https://www.guideline.gov/summaries/summary/38245>

[https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/documents/infos\\_soignants/anemie\\_arce.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/anemie_arce.pdf)

<https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-223/Hemopathie-maligne-prise-en-charge-de-l-anemie-et-de-la-leucopenie-par-le-medecin-de-premier-recours>



## Inhibiteur direct du facteur Xa et GFR < 15ml/min/1.73m<sup>2</sup>

*Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>)*

### **DESCRIPTION:**

Risque accru de saignements. (Diminution de la clairance du Rivaroxaban et augmentation de l'AUC et de l'inhibition de l'activité du facteur Xa

### **CONDUITE A TENIR:**

- Evaluer s'il s'agit d'une IRA, IRC ou IRA sur IRC (tenir compte de l'évolution)
- Evaluer l'indication
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa sont contre indiqués dans cette situation; il paraît opportun d'utiliser un AVK. Pour un relai ou la mesure de l'activité anti-Xa, se référer aux hématologues.

### **Bibliographie:**

<http://sitegpr.com/fr>

Renal drug handbook

Beers criteria

Start/Stopp

[https://www.hug-](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/anticoagulants_oraux_directs_guide_utilisation_2016.pdf)

[ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/anticoagulants\\_oraux\\_directs\\_guide\\_utilisation\\_2016.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/anticoagulants_oraux_directs_guide_utilisation_2016.pdf)

ANSM, les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance

[https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-13\\_Anticoagulants\\_F\\_D.pdf](https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-13_Anticoagulants_F_D.pdf)



## Inhibiteur direct de la thrombine et GFR < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>

*Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), argatroban (Argatra<sup>®</sup>), bivalirudine (Angiox<sup>®</sup>)*

### DESCRIPTION:

Risque accru de saignements.

Augmentation de l'AUC jusqu'à 6x pour le dabigatran, par exemple.

### CONDUITE A TENIR:

- Evaluer s'il s'agit d'une IRA, IRC ou IRA sur IRC (tenir compte de l'évolution).
- Evaluer l'indication.
- Les inhibiteurs directs du facteur IIa sont contre-indiqués dans cette situation; il paraît opportun d'utiliser un AVK. Pour un relai ou la mesure de l'activité, se référer aux hématologues.

### Bibliographie:

<http://sitegpr.com/fr/>

Renal drug handbook

Beers criteria

Start/Stopp

[https://www.hug-](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/anticoagulants_oraux_directs_guide_utilisation_2016.pdf)

[ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/anticoagulants\\_oraux\\_directs\\_guide\\_utilisation\\_2016.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/anticoagulants_oraux_directs_guide_utilisation_2016.pdf)

ANSM, les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance

[https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-13\\_Anticoagulants\\_F\\_D.pdf](https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-13_Anticoagulants_F_D.pdf)



## Association de deux anticoagulants oraux

### **DESCRIPTION:**

Risque de saignement augmenté

### **CONDUITE A TENIR:**

Evaluer les prescriptions et proposer de stopper l'un des deux anticoagulants oraux (Exception: situation de relai).

### **Bibliographie:**

CIRRNET, Quick-Alert N° 41 : Anticoagulants oraux directs – Eviter la double administration non intentionnelle: <http://www.patientsicherheit.ch/fr/publications/Quick-Alerts.html>

Critères Start/Stop, section C

ANSM, les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance



## Prescription de metformine ET DFG < 30 ml/min OU de lactate > 5 mmol/l

### DESCRIPTION:

Risque d'acidose lactique

### CONDUITE A TENIR:

- Evaluer s'il s'agit d'une IRA, IRC ou IRA sur IRC (tenir compte de l'évolution)
- Vérifier la valeur d'HbA1c (cible  $\leq 7\%$  si IRC stade 3 : 30-60ml/min;  $\leq 8\%$  si IRC stade 4-5 <30ml/min et personne âgée)
- Stopper ou mettre en pause la metformine
  - Préférer un traitement par insuline pendant la période d'instabilité.
  - Arrêt recommandé 48h avant un acte à risque (injection de produits de contraste, chirurgie), reprendre l'administration au min. 48h après l'acte, si les facteurs de risque sont contrôlés.
  - Si la fonction rénale est continuellement <30ml/min, alternatives:
    - o Par exemple: Pioglitazone 15-45mg 1x/j ou linagliptin 5mg 1x/j (autres alternatives, cf. site GPR) → puis réévaluation HbA1c à 3 mois
    - o Dans certains cas, l'insuline peut s'avérer nécessaire.

### Bibliographie:

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Ioannidis, World J Diabetes, 2014 Oct 15; 5(5): 651–658., Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough?

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/39/3035.full.pdf>

Lazarus B, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. JAMA Intern Med. 2018 Jul 1;178(7):903-910. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29868840>



## Prescription de mycophénolate ET neutropénie

Neutropénie < 1,5 Giga/L  
(Nous fixons : neutrophiles < 1,3 Giga/L)

### DESCRIPTION:

Proposé par les néphrologues.

Jusqu'à 2,8% des transplantés cardiaques ayant reçu 3 g de CellCept par jour à titre de prévention d'une réaction de rejet ont présenté une neutropénie sévère, tandis que cela n'a été le cas chez aucun des patients sous azathioprine.

### CONDUITE A TENIR:

- Si traitement à visée anti-rejet: avertir le prescripteur/médecin cadre en lui conseillant de consulter le médecin transplanteur.
- Autres indications: voir si le médicament est stoppable ou si la dose peut être diminuée.
- *Avoir en tête: si agranulocytose + fièvre: vérifier si une couverture antibiotique est en place.*

### Bibliographie:

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)



## Prescription de morphine ET DFG < 15 ml/min

### DESCRIPTION:

Sauf pour les situations de fin de vie.

Risque d'accumulation du métabolite morphine-6-glucuronide. Les signes d'une intoxication ou d'un surdosage par la morphine englobent un myosis, une paralysie respiratoire et une hypotension artérielle. Un collapsus cardiovasculaire et un coma peuvent survenir dans les cas graves.

### CONDUITE A TENIR:

- Evaluer s'il s'agit d'une IRA, IRC ou IRA sur IRC (tenir compte de l'évolution).
- Proposer une alternative.p.ex.: buprénorphine, ou fentanyl (50% de la dose normale) ou oxycodone (50% de la dose normale).
- Il est toutefois possible d'utiliser avec prudence de petites doses de morphine (p.ex. 1.25 à 2.5mg, max 50% de la dose normale) et en prolongeant l'intervalle entre les doses; avec prudence et en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques.

### Bibliographie:

<https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-175/Analgesie-et-insuffisance-renale>

Renal drug handbook

<http://sitegpr.com/fr>

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)



## Prescription de métamizol sodique ET agranulocytose

Neutropénie < 1,5 Giga/L (Nous fixons : neutrophiles < 1,3 Giga/L)

Agranulocytose < 0.5 Giga/L

### DESCRIPTION:

Une agranulocytose provoquée par le métamizole est un accident d'origine immuno-allergique, durant au minimum une semaine. Ces réactions sont rares, elles peuvent être sévères et extrêmement graves, et pourraient être mortelles. Elles ne dépendent pas de la dose administrée et peuvent se produire à n'importe quel moment pendant le traitement.

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier si d'autres causes évidentes peuvent expliquer l'agranulocytose (p.ex. chimio...)
  - Si oui → stopper le métamizole sodique, car c'est une contre-indication.
  - Si non → stopper le métamizole sodique, car il peut s'agir d'une réaction immuno-allergique.
- Tenir compte de la chronologie (évolution des neutrophiles, etc...).
- *Avoir en tête: si agranulocytose + fièvre: vérifier si une couverture antibiotique est en place*

### Bibliographie:

**Swissmedicinfo:** En cas de neutropénie (<1'500 neutrophiles/mm<sup>3</sup>), le traitement devrait être immédiatement interrompu et la formule sanguine instamment contrôlée et suivie jusqu'au retour à des valeurs normales.

<https://medicalforum.ch/fr/article/doi/fms.2017.03109/>



## Association de carbamazépine et clozapine

### DESCRIPTION:

La carbamazépine peut augmenter l'effet myélosuppressif de la clozapine.

La carbamazépine peut diminuer les taux plasmatiques de clozapine. L'interruption d'un traitement par la carbamazépine a conduit à une augmentation des taux plasmatiques de clozapine.

### CONDUITE A TENIR:

- Contrôle des leucocytes et neutrophiles (si pas de formule sanguine, en demander une)
- Vérifier si d'autres causes évidentes peuvent expliquer l'agranulocytose (p.ex. chimio...)
- Si neutropénie / agranulocytose: indiquer que ça peut être une cause. Proposer une alternative (p.ex. valproate), ou de stopper un des traitements ou de consulter un neurologue
- Si pas de neutropénie/agra: proposer de surveiller
- *Avoir en tête: si agranulocytose + fièvre: vérifier si une couverture antibiotique est en place*
- Si l'association s'avère nécessaire, vérifier l'inefficacité possible de la clozapine et la nécessité d'augmenter les doses en fonction de la réponse clinique ou la possibilité de faire un TDM [après 5 t1/2 de traitement concomitant aux mêmes doses (la demi-vie de la clozapine ainsi que la concentration plasmatique dépendent de la dose administrée)]. Ne pas oublier de diminuer les doses en cas d'arrêt de la carbamazépine.

### Bibliographie:

Lors d'un traitement de clozapine en monothérapie, les leucocytes et les neutrophiles doivent être contrôlés toutes les semaines pendant les 18 premières semaines du traitement, puis au moins toutes les 4 semaines pendant le reste du traitement.

D'autre part, il faut être attentif à une efficacité suffisante de la clozapine et augmenter si nécessaire la posologie de la clozapine. Après l'arrêt de l'inducteur enzymatique, la posologie de la clozapine sera progressivement diminuée.

Lexi interact (X, avoid combination)

Compendium, interactions (2, contre-indiqué par précautions)

RMS 2006, Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques : recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM, Vol. 2, 30743:

<https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-67/30743>



## Prescription de lévétiracétam ET DFG <80ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### DESCRIPTION:

Risque d'EI sur le SNC (sommolence, agitation, agressivité, troubles de l'état de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés) ou toxicité hématologique (anémie, leucocytopénie).

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier si des EI liés à un surdosage sont présents
- Adaptation de la dose à la fonction rénale:

GFR 50-79 : 500-1000mg 2x/j

GFR 30-49 : 250-750mg 2x/j

GFR <30ml/min: 250-500mg 2x/j

### Bibliographie:

Un antidote spécifique au lévétiracétam n'est pas connu. Le traitement d'un surdosage est symptomatique et peut inclure une hémodialyse. Le taux d'extraction par dialyse atteint 60% pour le lévétiracétam, 74% pour son métabolite.

<http://sitegpr.com/fr>

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Renal drug handbook



## Prescription de Méthotrexate et absence d'acide folique

### **DESCRIPTION:**

Réduction des effets secondaires gastro-intestinaux et de la toxicité hépatique, prévention des hémato-toxicités liées à une carence en folates.

### **CONDUITE A TENIR:**

- Posologie suggérée : 5mg/ semaine
- L'acide folique peut être donné de façon hebdomadaire, 24 à 48h après la prise de MTX. L'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

NB: L'administration *intrathécale* de MTX ainsi que les doses uniques pour les grossesses extra-utérines ne nécessitent pas de supplémentation en acide folique.

### **Bibliographie:**

PIM-Check, N°68

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000951.pub2/pdf/abstract>





## Prescription de vancomycine et taux résiduel de vancomycine hors norme

### DESCRIPTION:

Prescription de vancomycine et taux résiduel hors norme (<10mg/L ou >20mg/L)

### CONDUITE A TENIR:

- Vérifier la pré-analytique
- Vérifier la fonction rénale (chez l'insuffisant rénal, la demi-vie est allongée). Considérer une amélioration ou une péjoration de la fonction rénale pour l'ajustement de dose.
- En fonction du taux: proposer des adaptations de dose/intervalle ou rappeler au médecin de le faire:
  - o L'ajustement de la vancomycine n'est pas une science exacte, et les nomogrammes sont à titre indicatif
  - o La vancomycine a une PK linéaire: doubler la dose pour doubler le taux; si la fonction rénale est stable

Use the following proportion equation to estimate the required daily vancomycin dose to attain the desired trough (or random level if on continuous infusion)

- Divide estimated daily vancomycin dose every 8 to 12 hours and round to the nearest 250 mg

$$\frac{\text{Current daily vanc dose}}{\text{Current trough level}} = \frac{\text{Estimated daily vanc dose}}{\text{Desired trough level}}$$

- Example: Patient is on 1g every 12 hrs with a trough of 10mcg/mL. My desired trough is 15 mcg/mL. What is the recommended daily vancomycin dose to attain this level?

$$\frac{2000\text{mg}}{10\text{mcg/mL}} = \frac{X\text{mg}}{15\text{mcg/mL}}$$

Total daily dose of vancomycin would be 3000mg or 1500mg every 12 hrs or 1000 mg every 8 hrs.

#### Remember to account for changing renal function!!

- If renal function is getting better, add on a little more vancomycin
- If renal function is getting worse, decrease the dose a little bit
- Also remember that old kidneys do not clear vancomycin efficiently

### Bibliographie:

Des taux <10mg/L peuvent induire une résistance.

**El mineurs:** nausées, vomissements, douleurs musculaires, prurit, fièvre, éruption cutanée, hypokaliémie,

**El majeurs:** ototoxicité, néphrotoxicité, arrêt cardiorespiratoire, hypotension, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie.

<https://www.globalrph.com/images/VancomycinDosageChart.pdf>

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

[https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10\\_TDM\\_F\\_D\\_vwg\\_nw.pdf](https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10_TDM_F_D_vwg_nw.pdf)

<https://www.universityhealthsystem.com/~media/files/clinical-pathways/vancomycin-dosing-guidelines-adults-rev10-2014.pdf?la=en>

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm. 2009;66:82-98



## Prescription de méropénème depuis > 3 jours

### **DESCRIPTION:**

Cette alerte permet au pharmacien d'avertir les infectiologues, au cas où la prescription de méropénème dure depuis plus de 3 jours (risque d'antibiorésistance, coûts, risque infectieux de la voie IV...)

### **CONDUITE A TENIR:**

Vérifier la prescription dans Phoenix®

*(date de prescription du méropénème ; il se peut qu'il y ait encore à ce jour des erreurs de déclenchement de l'alerte)*

Avertir les infectiologues par e-mail. SAUF SI LE MEDICAMENT A ÉTÉ INTRODUIT SUR AVIS D'UN INFECTIOLOGUE, QUI SUIT LE PATIENT

**Lien** pour le mail-type avec infectiologues destinataires du mail:

<https://intranet.hopitalvs.ch/collaboratifs/sites/ICHV/ichvpharmacie/Mediscreen/Phase%20pilote/Mail%20type%20infectiologue.docx>

*NB: cette alerte doit être classée dans PharmaClass® comme non avérée*

### **Bibliographie:**

/



#### 7.4. Indicateurs relevés en routine

	2018 (11 mois)	2019	2020	2021	TOTAL/ moyenne
<b>Nombre d'alertes traitées</b>	1959	2261	3283	3299	10'802
<b>Nombre d'interventions pharmaceutiques (IP)</b>	<b>216</b>	<b>185</b>	<b>335</b>	<b>398</b>	<b>1'134</b>
<b>DRP résolu sans intervention de la pharmacie</b>	70	65	176	242	553
<b>IP non applicable</b>	11	13	22	28	74
<b>IP acceptée</b>	<b>176</b>	<b>157</b>	<b>275</b>	<b>332</b>	<b>940</b>
<b>IP non acceptée</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>120</b>
<b>Taux d'acceptation (= IP acceptée/ IP acceptée +IP non acceptée)</b>	<b>85,85%</b>	<b>91,28%</b>	<b>87,86%</b>	<b>89,73%</b>	<b>88,68</b>
<b>VPP (= nombre d'interventions + résolue sans intervention pharmacie/ nombre d'alertes traitées)</b>	14,60%	11,06%	15,57%	19,40%	15,16



### 7.5. Tri des règles de criticité moyenne : situation initiale, raison des modifications, situation finale et niveau de criticité

Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_A02BC_1	6	Prescription d'un AINS OU antiagrégant plaquettaire OU anticoagulant OU SSRI ET corticostéroïde ET absence de prescription d'un IPP	Prescription ((d'un AINS OU aspirine comme antiagrégant plaquettaire) ET corticostéroïde) ET absence de prescription d'un IPP
		<b>Changement:</b> Restriction des antiagrégants à Aspirine cardio°, ajustement des parenthèses, ajustement des codes ATC	<b>Objectif:</b> Prophylaxie de l'ulcère sur AINS
HVS16_A06_1	3	Prescription de médicament pouvant induire une constipation iatrogène ET absence de prescription d'un laxatif	Prescription de médicament pouvant induire une constipation iatrogène ET absence de prescription d'un laxatif
		<b>Changement:</b> Mise à jour de la liste des médicaments pouvant induire une constipation, selon différentes sources	<b>Objectif:</b> Prévenir la survenue de constipation iatrogène
HVS16_A06AA_1	4	Prescription de paraffine liquide ET âge ≥ 65 ans	Prescription de paraffine liquide ET âge ≥ 65 ans
		<b>Changement:</b> Pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> limiter le risque d'hypocalcémie, d'hypokaliémie, de diminution d'absorption des vitamines liposolubles, de pneumopathie lipidique
HVS16_A10_1	5	Absence de prescription d'un IECA ou d'un sartan ET microalbuminurie (Albumine/Créatinine (urine) > 30 g/kg) ET prescription d'un antidiabétique	Absence de prescription d'un IECA ou d'un sartans ET microalbuminurie (Albumine/Créatinine (urine) > 30 g/kg) OU Albumine (urine) > 30mg/L) ET prescription d'un antidiabétique
		<b>Changement:</b> Adaptation des codes LOINC de l'albuminurie (1754-1 : Albumine urinaire (spot) masse/vol [mg/L] 1755-8: albumine (urine/24h). Masse/temps 14959-1: Albumine/creat masse ratio [g/kg] )	<b>Objectif:</b> Néphroprotection par un traitement avec un IECA ou un sartan chez les patients diabétiques avec une hypertension artérielle présentant une microalbuminurie, albuminurie ou protéinurie
HVS16_A10B_1	5	Prescription de metformine et DFG <60ml/min	Prescription de metformine ET DFG 30- 60 ml/min
		<b>Changement:</b> Adaptation des codes ATC et DFG mis entre 30 et 60ml/min, car se recoupe avec alerte de criticité élevée "Metformine et DFG<30ml/min"	<b>Objectif:</b> Limiter le risque d'acidose lactique, la posologie est à adapter au DFG



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_A10BB0 1_1	8	Prescription de glibenclamide ET DFG < 50 ml/min	Prescription de glibenclamide ET DFG < 60 ml/min
		<b>Changement:</b> Adaptation du DFG en fonction des recommandations	<b>Objectif:</b> Limiter le risque d'hypoglycémie prolongée par diminution de l'élimination rénale de l'hydroxy-glibenclamide
HVS16_A10BH_1	6	Prescription d'inhibiteur de la DPP-4 (gliptine) et DFG (Prescription de sita-, saxa- ou vildagliptine et DFG< 50ml/min)	Prescription de gliptine et DFG (Prescription de sita- saxa- vildagliptine et DFG <45ml/min ou inhibiteur de la DPP-4 sauf sita-, saxa-, vilda-, et linagliptine et DFG< 60ml/min)
		<b>Changement:</b> Adaptation des codes ATC pour inclure toutes les gliptines (y.c alogliptine, y.c. molécules combinées) et adaptation des valeurs de DFG en fonction des molécules	<b>Objectif:</b> Adapter la posologie journalière au DFG (risque de toxicité digestive, hypoglycémie, somnolence)
HVS16_A10B X_1	6	Prescription de répa- ou natéglinide ET DFG < 30 ml/min	Prescription de natéglinide ET DFG < 30 ml/min ou de répaglinide et DFG <40ml/min
		<b>Changement:</b> Adaptation du DFG en fonction des recommandations	<b>Objectif:</b> Limiter le risque d'hypoglycémie (risque d'accumulation en cas d'IR)
HVS16_B01A_3	2	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET INR < 1.5 ET absence de prescription d'une HPBM ou HNF	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET INR < 1.5 ET absence de prescription d'une HPBM ou HNF
		<b>Changement:</b> Pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque thromboembolique (selon situation clinique)
HVS16_B01AA_1	7	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET INR > 4	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET [INR > 4 OU (INR 2-3.5 ET présence d'héparine)]
		<b>Changement:</b> Regroupement avec l'alerte "Prescription d'HNF ou HBPM ET prescription d'antagoniste de la vitamine K ET INR compris entre 2 – 3.5" (code HVS16_B01AB_2) pour plus de pertinence	<b>Objectif:</b> Prévenir et corriger le risque accru de saignement
HVS16_B01AA_2	7	Prescription d'un inhibiteur/inducteur fort du CYP2C9 ET prescription d'un antagoniste de la vitamine K	Prescription d'un inducteur fort du 2C9 ET AVK ET INR<2 OU inhibiteur fort du 2C9 ET AVK ET INR>3
		<b>Changement:</b> Précision des ATC les listes des inducteurs/inhibiteurs du CYP2C9, séparation des inducteurs et des inhibiteurs; se restreindre au CYP2C) peut paraître un peu réducteur, mais il existe une alerte "Prescription d'inducteur ou inhibiteur des cytochromes" qui attraperait aussi ces interactions	<b>Objectif:</b> Limiter le risque accru de saignement ou de thrombose



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_B01AB05_1	4	Prescription d'énoxaparine ET poids corporel (Femme < 45kg) OU (Homme < 57kg) OU poids corporel non documenté	Prescription d'énoxaparine ET [DFG < 30 ml/min/1.73 m2 OU (poids < 45 kg (femme) OU poids < 57 kg (homme))]
		<b>Changement:</b> Regroupement avec "Prescription d'énoxaparine ET GFR < 30 ml/min ET âge ≥ 65 ans" (Code HVS16_B01AB05_1); il n'est pas possible techniquement de mettre "absence de poids corporel"	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque accru de saignement
HVS16_B01AE07_2	4	Prescription de dabigatran etexilate ET DFG < 50 ml/min/1.73m2 ou compris entre 30- 50 ml/min OU âge ≥ 80 ans	Prescription de dabigatran etexilate ET (DFG 30- 50 ml/min OU âge ≥ 80 ans)
		<b>Changement:</b> Adaptation du DFG, il existe déjà une alerte de criticité élevée avec "Prescription d'un inhibiteur direct de la thrombine et DFG<30ml/min/1.73m2"	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque accru de saignement
HVS16_B01AF01_1	4	Prescription de rivaroxaban ET DFG < 50 ml/min/1.73m2	Prescription de rivaroxaban ET DFG 15-50 ml/min/1.73m2
		<b>Changement:</b> Adaptation du DFG, il existe déjà une alerte de criticité élevée avec "Prescription d'un inhibiteur du facteur Xa et DFG<15ml/min/1.73m2"	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque accru de saignement
HVS16_B01AF03_1	5	Prescription d'edoxaban ET (DFG < 50 ml/min/1.73m2 ET poids corporel < 60 kg) OU (DFG < 50 ml/min/1.73m2 ET inhibiteur de la P-gp) OU (poids corporel < 60 kg ET inhibiteur de la P-gp)	Prescription d'edoxaban ET (DFG 15-50 ml/min/1.73m2 ET poids corporel < 60 kg) OU (DFG 15-50 ml/min/1.73m2 ET inhibiteur de la P-gp) OU (poids corporel < 60 kg ET inhibiteur de la P-gp)
		<b>Changement:</b> Adaptation du DFG, il existe déjà une alerte de criticité élevée avec "Prescription d'un inhibiteur du facteur Xa et DFG<15ml/min/1.73m2; adaptation de la liste des inhibiteurs de la P-gp selon liste de l'information professionnelle de l'edoxaban (ciclosporine, donedarone, erythromycine, ketoconazole, quinidine, verapamil)	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque accru de saignement
HVS16_B01AX05_1	4	Prescription de fondaparinux ET DFG < 20 ml/min/1.73m2	Prescription de fondaparinux ET DFG < 30 ml/min/1.73m2
		<b>Changement:</b> Adaptation du DFG selon information professionnelle	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque accru de saignement



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_B03_1	4	Absence d'EPO ET/OU de substitution en fer ET DFG < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ET Hb < 100 g/l	Absence d'EPO ET/OU de substitution en fer ET DFG < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ET Hb < 100 g/l
		<b>Changement:</b> Adaptation des codes ATC des EPO	<b>Objectif:</b> Corriger l'anémie (et éviter les transfusions sanguines)
HVS16_B03XA_2	4	Prescription d'EPO ET hémoglobinémie > 120	Prescription d'EPO ET hémoglobinémie > 120
		<b>Changement:</b> Adaptation des codes ATC des EPO	<b>Objectif:</b> Eviter les événements cardiovasculaire (thromboemboliques)
HVS16_B05_1	6	Absence de prescription de vitamines et éléments trace ET prescription d'une nutrition parentérale ≥ 3 jours	Absence de prescription de vitamines et éléments trace ET prescription d'une nutrition parentérale
		<b>Changement:</b> enlever le "plus de 3 jours", car la valeur est arbitraire et l'ajout de vitamines et oligo-éléments doit se faire au moment de la prescription (et pas plus tard)	<b>Objectif:</b> Prévenir un déficit en vitamines et en oligo-éléments
HVS16_CO_1	2	Prescription d'un diurétique d'épargne potassique OU substance agissant sur le système rénine-angiotensine ET hyperkaliémie (> 5.50 mmol/L)	Patient présentant une hyperkaliémie (>5,5mmol/L) <b>HVS21_hyperkaliémie</b>
		<b>Changement:</b> d'autres médicaments peuvent causer une hyperkaliémie; faire une règle moins restrictive; enlever les ATC	<b>Objectif:</b> Evaluer si l'hyperkaliémie a une cause médicamenteuse
HVS16_CO_1	5	Prescription de vérapamil OU/ET de diltiazem ET d'un bêtabloquant ET fréquence cardiaque < 60 bpm à condition d'avoir 2 valeurs	Prescription de vérapamil OU/ET de diltiazem ET d'un bêtabloquant ET fréquence cardiaque < 60 bpm
		<b>Changement:</b> enlever les 2 valeurs consécutives dans un premier temps car le programme ne le permet pas	<b>Objectif:</b> limiter le risque de bloc de conduction cardiaque
HVS16_C01AA05_3	4	Prescription de digoxine ET DFG < 50 ml/min	
		<b>Changement:</b> pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> identifier la survenue d'effets indésirables



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_C01AA05_4	6	Prescription de digoxine ET fréquence cardiaque < 60 bpm	
		<b>Changement:</b> pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> Eviter un risque de troubles sévères de la conduction cardiaque, de syncope, d'accident, de bronchospasme.
HVS16_C02A_1	4	Prescription d'antihypertenseur central (methyldopa, clonidine, moxonidine, guanfacine, doxazosine, terazosine) ET âge ≥ 65 ans	Prescription d'antihypertenseur central (methyldopa, clonidine, moxonidine, guanfacine, doxazosine, terazosine) ET âge ≥ 65 ans et absence d'un autre antihypertenseur
		<b>Changement:</b> ajout de " et absence d'autre antihypertenseur", car ne s'utilise pas en monothérapie	<b>Objectif:</b> Limiter le risque d'iatrogénie chez le patient âgé; les antihypertenseurs d'action centrale n'ont pas d'efficacité démontrée sur la morbi-mortalité cardiovasculaire
HVS16_C03DA01_1	6	Prescription de spironolactone ET DFG < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Prescription de spironolactone ET DFG < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> et hyperkaliémie >5.5mmol/L
		<b>Changement:</b> la spironolactone, pourrait être utilisée avec prudence dans certaines situations pour augmenter la kaliémie; ajouter hyperkaliémie pour rendre l'alerte plus spécifique	<b>Objectif:</b> limiter le risque d'hyperkaliémie
HVS16_C03EA01_1	3	Prescription d'amiloride ET DFG < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Prescription d'amiloride ET DFG < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
		<b>Changement:</b> vérification et modification des codes ATC	<b>Objectif:</b> limiter la survenue d'hyperkaliémie (et/ou hyponatrémie)



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_C04A_1	5	Prescription d'un vasodilatateur cérébral (dihydroergocristine, dihydroergocryptine, dihydroergotoxine, ginkgo-biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline, piracetam, troxerutin-vincamine, vincamine, vincamine-rutoside) ET âge > 65 ans	Prescription d'un vasodilatateur cérébral (ginkgo-biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline, piracetam) et âge >65ans
		<b>Changement:</b> vérification et modification des codes ATC, suppression des dérivés de l'ergot de seigle	<b>Objectif:</b> Vérifier l'indication et le risque d'effets indésirables (gastro-intestinal, nausée, anorexie, étourdissement et flush), car médicaments peu étudiés dans la prévention et le traitement des déficits cognitifs et neurosensoriels du patient âgé
HVS16_C10A_1	2	Prescription d'une statine ET prescription d'un fibrate	
		<b>Changement:</b> ajout des ATC des molécules combinées (statine+ fibrate)	<b>Objectif:</b> Evaluer les risques de myopathies et de défaillance rénale et s'assurer de l'indication (hypercholestérolémie ou d'une hyperlipidémie mixte)
HVS16_H02_1	3	Prescription d'un corticostéroïde ET absence de mesure de la glycémie	Prescription de corticostéroïde et prescription d'un antidiabétique
		<b>Changement:</b> "Absence de valeur mesure de glycémie" n'est pas programmable dans PharmaClass®; le suivi des glycémies dépend aussi de la dose et de la durée de la corticothérapie; les facteurs de risque sont notamment diabète ou intolérance au glucose préexistants.	<b>Objectif:</b> Vérifier la glycémie (induction possible d'hyperglycémie et d'intolérance au glucose, pouvant déstabiliser le traitement)
HVS16_H03AA_1	4	Prescription de lévothyroxine	Prescription de lévothyroxine ET TSH hors norme (< 0,27 ou > 4,20 mUI/L)
		<b>Changement:</b> L'alerte n'est pas assez spécifique, ajouter une valeur de laboratoire (TSH), dans l'idéal ajouter aussi "absence de valeur de TSH" quand ceci sera programmable	<b>Objectif:</b> S'assurer que la TSH hors norme ne soit pas due à un problème médicamenteux (interaction alimentaire, médicamenteuse ou mauvaise compliance)



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_hypericemia_1	3	Prescription d'un médicament hyperuricémiant ET prescription d'un antigoutteux	Prescription d'un médicament hyperuricémiant ET (prescription d'un antigoutteux OU taux d'urates >300µmol/L)
		Changement: adaptation de la liste des médicaments hyperuricémiants et ajout du taux d'urates, si celui-ci est fait	<b>Objectif:</b> Prévenir la précipitation/récidive d'une crise de goutte en identifiant les médicaments hyperuricémiants et proposant une alternative si cela est possible
HVS16_hyponatremia_1	2	Prescription d'un médicament pouvant exacerber un syndrome SIADH (SSRI) ET hyponatrémie (<130 mmol/L) ET âge ≥ 65 ans	Patient présentant une hyponatrémie (<128mmol/L)
		<b>Changements:</b> la liste des médicaments pouvant exercer une SIADH étant longue et peu spécifique, l'alerte sera moins spécifique pour identifier les bons patients et étudier les autres causes de l'hyponatrémie	<b>Objectif:</b> Identifier si la cause de l'hyponatrémie peut être d'origine médicamenteuse
HVS16_IA_3	2	Prescription de 2 médicaments neutropéniants	Patient présentant une neutropénie (leucocytes <4G/L ou neutrophiles<2G/L)
		<b>Changement:</b> une intervention n'est pas nécessaire si deux médicaments neutropéniants sont prescrits sans problème particulier; la relation de cause à effet n'est pas toujours évidente et la mise à jour de la liste de médicaments neutropéniants est compliquée. De plus, il n'est pas possible de différencier les médicaments d'office et en réserve ce qui fait des doublons.	<b>Objectif:</b> Evaluer d'une part si la neutropénie est d'origine médicamenteuse ou d'autre part s'il est nécessaire de stopper certains médicaments neutropéniants



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_IAPC_1	2	Prescription d'un inducteur ou d'un inhibiteur fort de CYP P450 ou de la P-gp	Prescription d'inducteur fort des CYP ET/OU de la P-gp ( <b>HVS21_inducteur</b> ) <b>Objectif:</b> Evaluer le risque d'inefficacité d'un autre traitement (substrat), ou augmentation de l'effet (prodrug)
	2	<b>Changements:</b> Revoir la liste des codes ATC présents; seulement les inducteurs et inhibiteurs forts selon la carte des cytochromes des HUG; séparer l'alerte inducteurs des inhibiteurs; ajouter une alerte avec les IPP, car bien qu'inhibiteur puissant, l'interaction est rarement cliniquement significative; idem pour le métamizole	Prescription d'inhibiteur fort des CYP ET/OU de la P-gp ( <b>HVS21_inhibiteur</b> ) <b>Objectif:</b> Evaluer le risque d'augmentation de l'effet /toxicité d'un autre traitement (substrat), ou inefficacité (prodrug)
	4		Interaction métamizole ET (ciclosporine OU bupropion OU MTX OU ASS cardio OU tacrolimus) ( <b>HVS21_NO2BB02</b> ) <b>Objectifs:</b> Evaluer l'interaction dans le contexte du patient: risque de diminution de l'effet du traitement concomitant, de méyo- ou néphrotoxicité
	4		Prescription d'un IPP et de clopidogrel ( <b>HVS21_A02_IPP_Clopi</b> ) <b>Objectif:</b> Diminution possible de l'effet du clopidogrel
HVS16_J01M_3	3	Prescription de corticostéroïde ET prescription d'une quinolone	Prescription de corticostéroïde ET prescription d'une quinolone
		<b>Changement:</b> Pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> Vérifier ou prévenir le risque accru de tendinites, ruptures tendineuses, atteintes musculaires ou articulaires
HVS16_J01XE_2	4	Prescription de nitrofurantoïne ET DFG < 60 ml/min ET âge ≥ 65 ans	Prescription de nitrofurantoïne ET DFG < 60 ml/min ET âge ≥ 65 ans
		<b>Changement:</b> Pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> Prévenir le risque d'accumulation et risque de diminution de la concentration urinaire du principe actif (--> inefficacité); potentielle toxicité pulmonaire, hépatotoxicité et neuropathie périphérique, surtout si utilisé à long terme



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_J04A_1	6	Absence de Vitamine B6 (pyridoxine) ET prescription d'isoniazide	Absence de Vitamine B6 (pyridoxine) ET prescription d'isoniazide
		<b>Changement:</b> Aucun, mais si la prescription de vitamine B6 est journalière, l'alerte va tout de même sortir, si ce n'est pas le même jour que la prescription d'isoniazide, car PharmaClass® prend en compte les prescriptions de manière journalière. Cas assez rare.	<b>Objectif:</b> prévenir les effets secondaires neurologiques de l'isoniazide, notamment polynévrite se manifestant par des paresthésies, une faiblesse musculaire, une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des vertiges, une sensation d'engourdissement, des céphalées. etc.
HVS16_M01A_1	7	Prescription d'un d'AINS ET DFG < 60 mL/min/1.73m2	Prescription d'un d'AINS ET DFG < 60 mL/min/1.73m2 ou âge sup 80 ans
		<b>Changement:</b> Regrouper avec "Prescription d'un AINS et âge >80 ans; revoir les codes ATC des AINS	<b>Objectif:</b> Prévenir la toxicité rénale des AINS présentent un risque de toxicité rénale. La balance bénéfico-risque est défavorable chez les patients âgés.
HVS16_M03BX01_1	4	Prescription de baclofène ET âge > 65 ans	Prescription de baclofène ET âge > 65 ans
		<b>Changement:</b> pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> Eviter amnésie, chute. Alternatives mentionnées chez la personne de > 65 ans avec spasticité : tizanidine, tolperisone, physiothérapie
HVS16_N02A_1	5	Prescription d'un opioïde fort (sauf buprénorphine/fentanyl) OU prescription de tramadol ET DFG < 60 ml/min	
		<b>Changement:</b> pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> Vérifier la posologie et l'adapter afin d'éviter une accumulation et le risque d'effets indésirables



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_N03A_1	4	Prescription d'un médicament abaissant le seuil de convulsion ET prescription d'un antiépileptique	Prescription d'un médicament abaissant le seuil de convulsion ET prescription d'un antiépileptique
		<b>Changement:</b> Vérification et modification des codes ATC des médicaments abaissant le seuil de convulsion. Ne pas prendre la pregabaline et la gabapentine dans la liste des antiépileptiques	<b>Objectif:</b> Limiter le risque de convulsions (risque de déséquilibrer le traitement et d'induire des crises d'épilepsie, notamment en cas d'épilepsie mal contrôlée ou d'épilepsie récente)
HVS16_N03AA02_1	3	Prescription de phénobarbital ET âge $\geq 65$ ans	Prescription de phénobarbital ou de primidone ET âge $\geq 65$ ans
		<b>Changement:</b> ajouter primidone (est métabolisé en phénobarbital)	<b>Objectif:</b> Mettre en évidence les interactions médicamenteuses avec un impact clinique, vérifier le dosage, proposer un suivi si nécessaire.
HVS16_N03AX16_1	4	Prescription de prégabaline ET DFG $< 60$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> ET âge $> 65$ ans	Prescription de prégabaline ou Gabapentine ET DFG $< 60$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> ET âge $> 65$ ans
		<b>Changement:</b> Ajout de la gabapentine qui est aussi concernée, selon les critères de Beers	<b>Objectif:</b> Limiter le risque d'effets indésirables sur le SNC (Troubles neurologiques (vertiges, diplopie, somnolence, ataxie, insomnie, nystagmus, coma)), troubles digestifs, affections psychiatriques (agressivité, confusion, labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée, hallucinations)
HVS16_N04_1	8	Prescription d'halopéridol ou de métoclopramide ET prescription d'un antiparkinsonien ET âge $\geq 65$ ans	Prescription ((d'halopéridol OU de métoclopramide) ET (L-DOPA ou Bromocriptine OU apomorphine) OU (haloperidol ET metoclopramide) ( <b>HVS20_N04</b> ))
		<b>Changement:</b> Limitation des antiparkinsoniens aux agonistes dopaminergiques, combinaison d'interaction haloperidol et metoclopramide	<b>Objectif:</b> Eviter l'effet antagoniste du metoclopramide/haloperidol sur les agonistes dopaminergiques suivants : L-dopa, bromocriptine, apomorphine. Eviter une péjoration des symptômes parkinsoniens ou la survenue d'un syndrome extrapyramidal



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_N04_2	4	Prescription de flunarizine OU cinnarizine ET prescription d'un antiparkinsonien	Prescription de flunarizine OU cinnarizine ET prescription d'un antiparkinsonien
		<b>Changement:</b> Modification de la liste des codes ATC	<b>Objectif:</b> Identifier une cascade médicamenteuse. La flunarizine et la cinnarizine peuvent induire un parkinsonisme, même après plusieurs années, mais les symptômes disparaissent après l'arrêt du traitement
HVS16_N06AX21_1	5	Prescription de duloxétine ET DFG < 30 mL/min/1.73m2	Prescription de duloxétine ET DFG < 30 mL/min/1.73m2
		<b>Changement:</b> pas de modification nécessaire	<b>Objectif:</b> La duloxetine est contre-indiquée en cas de DFG < 30 mL/min/1.73m2. Risque d'apparition des effets indésirables : somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, vomissements, convulsions.
HVS16_nephrotoxicity_1		Prescription de médicaments néphrotoxiques ET DFG < 60 ml/min/1.73m2	<b>Abandonnée</b>
	2	<b>Changement:</b> règle abandonnée car souvent l'insuffisance rénale n'est pas d'origine médicamenteuse; remplacée par les deux alertes présentées à la colonne de droite	Insuffisance rénale: DFG < 60ml/min/1,73m2 ( <b>HVS21_DFG</b> ) <b>Objectif:</b> Identifier (rapidement) les patients insuffisants rénaux (vérifier les doses de médicaments, la présence de médicaments néphrotoxiques....)
	1		Médicaments pouvant élever la créatinine sérique (ET creat sup >90microml/L et urée <11,9mmol/L) ( <b>HVS21_Creat_elevation</b> ) <b>Objectif:</b> Identifier une cause médicamenteuse à une élévation isolée de la créatinine.
HVS19_A10BK_2	7		Prescription de dapa- ou ertugliflozine et DFG < 60 ml/min ou empa- ou canagliflozine et DFG < 45ml/min
		<b>Nouvelle alerte:</b> Sur proposition d'un pharmacien suite à une travail sur les antidiabétiques	<b>Objectif:</b> adapter la posologie à la fonction rénale selon les recommandations des sociétés savantes selon l'indication. Inefficacité en-dessous d'un certain DFG



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS20_N03AB02	6		Prescription de phénytoïne ou phénobarbital ou de la primidone (ou raltitrexed) ET (taux de folates < 10nmol/L OU prescription d'acide folique)
		<b>Nouvelle alerte:</b> Sur proposition d'un pharmacien suite à un travail sur les anti-épileptiques	<b>Objectif:</b> Limiter le risque de diminution des taux plasmatiques de l'antiépileptique par augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un cofacteur.
HVS21_A07FA02	7		Prescription de Saccharomyces boulardii ET immunosuppresseurs
		<b>Nouvelle alerte:</b> Sur proposition d'un pharmacien suite à un travail sur les immunosuppresseurs	<b>Objectif:</b> Limiter le risque de fongémie généralisée chez les immunosupprimés; Efficacité du Perenterol dans la prévention de diarrhée liée aux antibiotiques non prouvée.
HVS21_A10BJ06	1		Prescription de Rybelsus-semaglutide PO
		<b>Nouvelle alerte:</b> Sur proposition d'un pharmacien suite à un travail sur les antidiabétiques	<b>Objectif:</b> Vérifier la modalité de prise (biodisponibilité très faible et médicament utilisé peu couramment)
HVS16_B01A_2		Inhibiteur/inducteur fort de la P-gp et dabigatran ou rivaroxaban ou apixaban	
		<b>Changement:</b> Regroupement avec d'autres alertes ayant des inducteurs/inhibiteurs de la P-gp ET des cytochromes. Proposition de tenir un répertoire avec une liste de ces médicaments pour la tenir à jour et l'appliquer à toutes les alertes ayant des inducteurs ou inhibiteurs	<b>Abandonnée</b>
HVS16_B01AB_2		Prescription d'HNF ou HBPM ET prescription d'antagoniste de la vitamine K ET INR compris entre 2 – 3.5	
		<b>Changement:</b> regroupée avec la règle "Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET INR > 4" (code HVS16_B01AA_1)	<b>Abandonnée (consolidée avec une autre)</b>



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_B01AB05_2		Prescription d'énoxaparine ET GFR < 30 ml/min ET âge ≥ 65 ans	
		<b>Changement:</b> Regroupement avec "Prescription d'énoxaparine ET poids corporel (Femme < 45kg) OU (Homme < 57kg) OU poids corporel non documenté" (Code HVS16_B01AB05_1)	<b>Abandonnée</b>
HVS16_B01AC30_1		Prescription de dipyridamole	
		<b>Changement:</b> Le dipyridamole n'est plus commercialisé en Suisse depuis mai 2017 et n'est plus utilisé dans notre environnement	<b>Abandonnée</b>
HVS16_B01AF_2		Prescription d'un inhibiteur/inducteur fort du CYP3A4 ET rivaroxaban ou de l'apixaban	
		<b>Changement:</b> Il existe une alerte "prescription d'un inhibiteur/inducteur fort des cytochromes" qui englobe cette alerte	<b>Abandonnée</b>
HVS16_B02BA01_1		Prescription de vitamine K par voie parentérale	
		<b>Changement:</b> utilité clinique de cette règle peu importante. De plus, il est difficile d'identifier des médicaments injectables qui sont souvent donnés per os, de ceux qui donnés par voie intraveineuse	<b>Abandonnée</b>
HVS16_C03_1		Prescription de furosémide ou de torasémide ET DFG < 20 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	
		<b>Changement:</b> cette règle avait été proposée par les pharmaciens dans le cadre de la mise en place du projet. Peu d'intérêt de garder cette alerte. Risque d'inefficacité du traitement. Une alerte plus générale pour repérer les patients insuffisants rénaux répond mieux au besoin des visites (voir HVS21_DFG).	<b>Abandonnée</b>



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_G04C_1		Prescription d'un anticholinergique ET prescription d'un médicament contre les troubles liés à l'hyperplasie bénigne de la prostate.	
		<b>Changement:</b> l'hyperplasie bénigne de la prostate peut être traitée par des anticholinergiques, pas d'interactions significatives entre d'autres traitements. Peu de pertinence clinique.	<b>Abandonnée</b>
HVS16_M01A_2		Prescription d'un AINS ET âge > 80 ans	
		<b>Changement:</b> regroupée avec "prescription d'AINS et DFG < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> "	<b>Abandonnée</b>
HVS16_R03DA04_1		Prescription de théophylline	
		<b>Changement:</b> la théophylline n'a plus sa place dans le traitement de l'asthme et de la BPCO. Les comprimés ont été retirés du commerce en mars 2021	<b>Abandonnée</b>
HVS16_S01E_1		Prescription d'un anticholinergique ET prescription d'un médicament contre le glaucome (angle fermé)	
		<b>Changement:</b> pas possible d'identifier les médicaments contre le glaucome à angle fermé spécifiquement	<b>Abandonnée</b>
HVS16_N02BA01_1		Prescription d'une dose d'aspirine par voie orale > 100 mg/jour et âge >75ans	
		<b>Changement:</b> Le but de cette alerte était d'identifier les prescriptions avec 300mg d'acide acétylsalicylique. Or ces médicaments ne sont plus commercialisés	<b>Abandonnée</b>



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_N04A_1		Prescription concomitante de plusieurs ( $\geq 2$ ) médicaments à effets anticholinergiques ET âge > 65 ans	
		<b>Changement:</b> Règle abandonnée car trop générale pour la population que nous avons	<b>Abandonnée</b>
HVS16_N05A_1		Prescription de rispéridone, de clozapine ou d'olanzapine ET âge $\geq 65$ ans	
		<b>Changement:</b> serait pertinent éventuellement pour la rispéridone, mais pas de contre-indication pour les deux autres	<b>Abandonnée</b>
HVS16_N06_1		Prescription de benzodiazépines ET prescription de médicaments contre la démence	
		<b>Changement:</b> Les données sur l'association de l'utilisation de benzodiazépines et la survenue de démence sont contradictoires; de plus, si un patient arrive à l'hôpital sous benzodiazépine, il sera difficile de le stopper en raison du risque de sevrage	<b>Abandonnée</b>
HVS16_N06D_1		Prescription d'un anticholinergique ET prescription d'un médicament contre la démence ET âge > 65 ans	
		<b>Changement:</b> Règle abandonnée car trop générale pour la population que nous avons	<b>Abandonnée</b>



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_R03_1		Prescription d'un $\beta$ -bloquant non-cardiosélectif ET prescription d'un médicament pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	
		<b>Changement:</b> Règle abandonnée car souvent les patients BPCO sont sous-traités au niveau cardiaque ce qui péjore la BPCO et inversement. Il est donc surtout important qu'ils soient traités plus que le choix du bêta-bloquant lui-même	<b>Abandonnée</b>
HVS16_A10BX_2		Prescription d'exenatide ET DFG < 30 ml/min OU prescription de liraglutide ET DFG < 60 ml/min	
		<b>Changement:</b> en Standby pour des raisons cliniques (changements actuels et fréquents), sera mis à jour dès les nouvelles recommandations	<b>En standby (clinique)</b>
HVS16_B0_1		Absence de prescription de vitamine K Et prescription d'une nutrition parentérale $\geq 3$ jours	
		<b>Changement:</b> En attente de la lecture des prescriptions sur une durée hebdomadaire dans PharmaClass®. En attendant la résolution du problème, inclure dans la fiche d'aide de l'alerte "Absence de prescription de vitamines et éléments traces ET prescription d'une nutrition parentérale" (HVS16_B05_1)	<b>En standby technique</b>
HVS16_C1AA_1		Absence de prescription de statine ET prescription d'un antidiabétique ET (Homme ET âge > 50 ans) OU (Femme ET âge > 60 ans) ET LDL > 3.5 mmol/L	Absence de prescription de statine et prescription d'un antidiabétique et LDL > 1.4 mmol/L ou absence de mesure de LDL
		<b>Changement:</b> Adaptation des valeurs de LDL afin de screener un maximum de patient. Ajouter absence de mesure de LDL, car le cholestérol n'est pas toujours mesuré en milieu hospitalier. En standby technique	<b>En standby technique</b> , car "absence de valeur de labo" n'est pas programmable. <b>Objectif de l'alerte:</b> Diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type II en fonction de leur risque cardio vasculaire



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_J0_1		Prescription d'un anti-infectieux iv. (sauf méropénème) > 3 jours	
		<b>Changement:</b> La voie d'administration n'est pas transmise à PharmaClass®.	<b>En standby technique</b>
HVS16_J01_1		Prescription d'un antibiotique depuis > 7 jours et sans date de fin	
		<b>Changement:</b> Le logiciel ne permet pas de transcrire le paramètre "sans date de fin"	<b>En standby technique</b>
HVS16_M01B_1		Prescription de 2 AINS systémiques ou plus	
		<b>Changement:</b> PharmaClass® ne permet pas de différencier les traitements de réserve des traitements donnés d'office, ce qui rend cette règle peu intéressante	<b>En standby technique</b>
HVS16_M05BB_1		Prescription d'un biphosphonate ET absence de prescription d'une supplémentation en calcium.	
		<b>Changement:</b> PharmaClass® prend en compte les prescriptions de manière journalière. Les biphosphonates étant administrés une fois par semaine ou par mois, les alertes ne seront pas toujours vraies.	<b>En standby technique</b>
HVS16_N02B_1		Prescription de paracétamol en intraveineux pendant > 3 jours	
		<b>Changement:</b> La voie d'administration n'est pas transmise à PharmaClass®.	<b>En standby technique</b>



Code	Criticité	Règle d'origine	Nouvelle Règle
HVS16_N05C_1		Prescription de 2 benzodiazépines d'office	
		<b>Changement:</b> PharmaClass® ne permet pas de différencier les traitements de réserve des traitements donnés d'office, ce qui rend cette règle peu intéressante	<b>En standby technique</b>
HVS16_polymedication_1		Prescription de plus de 10 médicaments d'office ET âge ≥ 80 ans	Prescription de plus de 10 médicaments d'office ET âge ≥ 80 ans
		<b>Changement:</b> PharmaClass® ne permet pas de différencier les traitements de réserve des traitements donnés d'office, ce qui rend cette règle peu intéressante	<b>En standby technique</b>
HVS16_R03BX_1		Prescription d'un médicament à administrer par un dispositif d'inhalation ET âge ≥ 65 ans	
		<b>Changement:</b> Bug avec la transmission des voies d'administration	<b>En standby technique</b>



## 7.6. Grammaire informatique des règles de criticité moyenne (état au 31.12.2021)

Code	Alerte	Grammaire
HVS16_A02BC_1	Prescription ((d'un AINS OU aspirine comme antiagrégant plaquettaire) ET corticostéroïde) ET absence de prescription d'un IPP	Pour des raisons de confidentialité du producteur du logiciel, ces grammaires ne sont pas publiées
HVS16_A06_1	Prescription de médicament pouvant induire une constipation iatrogène et absence de laxatif	
HVS16_A06AA_1	Prescription de paraffine liquide et âge >65ans	
HVS16_A10_1	Absence de prescription d'un IECA ou d'un sartan ET microalbuminurie (Albumine/Créatinine (urine) > 30 g/kg) OU Albumine (urine)> 30mg/L) ET prescription d'un antidiabétique	
HVS16_A10B_1	Prescription de metformine ET DFG 30- 60 ml/min	
HVS16_A10BB01_1	Prescription de glibenclamide ET DFG <60 ml/min	



Code	Alerte	Grammaire
HVS16_A10BH_1	Prescription de gliptine et DFG (Prescription de sita- saxa- vildagliptine et DFG <45ml/min ou inhibiteur de la DPP-4 sauf sita-, saxa-, vilda-, et linagliptine et DFG < 60ml/min)	
HVS16_A10BX_1	Prescription de répa- ou natéglinide ET DFG	
HVS16_B01A_3	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET INR < 1.5 ET absence de prescription d'une HPBM ou HNF	
HVS16_B01AA_1	Prescription d'un antagoniste de la vitamine K ET [INR > 4 OU (INR 2-3.5 ET présence d'héparine)]	
HVS16_B01AA_2	Prescription d'un inducteur fort du 2C9 ET AVK ET INR < 2 OU inhibiteur fort du 2C9 ET AVK ET INR > 3	
HVS16_B01AB05_1	Prescription d'énoxaparine ET [DFG < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> OU poids < 45 kg (femme) OU poids < 57 kg (homme)]	



Code	Alerte	Grammaire
HVS16_B01AE07_2	Prescription de dabigatran etexilate ET (DFG 30- 50 ml/min OU âge ≥ 80 ans)	
HVS16_B01AF01_1	Prescription de rivaroxaban ET DFG 15-50ml/min/1.73m2	
HVS16_B01AF03_1	Prescription d'édoxaban ET (DFG 15-50 ml/min/1.73m2 ET poids corporel < 60 kg) OU (DFG 15-50 ml/min/1.73m2 ET inhibiteur de la P-gp) OU (poids corporel < 60 kg ET inhibiteur de la P-gp)	
HVS16_B01AX05_1	Prescription de fondaparinux ET DFG <30 ml/min/1.73m2	
HVS16_B03_1	Absence d'EPO ET/OU de substitution en fer ET DFG <30 ml/min/1.73m2 ET Hb < 100 g/l	
HVS16_B03XA_2	Prescription d'EPO ET hémoglobinémie > 12 g/dL	
HVS16_B05_1	Absence de prescription de vitamines et éléments trace ET prescription d'une nutrition parentérale ≥ 3 jours	
HVS16_CO_1	Prescription de vérapamil OU/ET de diltiazem ET d'un	



Code	Alerte	Grammaire
	bêtabloquant ET fréquence cardiaque < 60 bpm	
HVS16_C01AA05_3	Prescription de digoxine ET DFG < 50 ml/min	
HVS16_C01AA05_4	Prescription de digoxine ET fréquence cardiaque < 60 bpm	
HVS16_C02A_1	Prescription d'antihypertenseur central (methyldopa, clonidine, moxonidine, guanfacine, doxazosine, terazosine) ET âge ≥ 65 ans ET absence d'un autre antihypertenseur	
HVS16_C03DA01_1	Prescription de spironolactone ET DFG < 30mL/min/1.73m2 et hyperkaliémie >5,5mmol/L	
HVS16_C03EA01_1	Prescription d'amiloride ET DFG < 30 mL/min/1.73m2	
HVS16_C04A_1	Prescription d'un vasodilateur cérébral (ginkgo-biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline, piracetam) et âge >65ans	
HVS16_C10A_1	Prescription d'une statine ET prescription d'un fibrate	
HVS16_H02_1	Prescription d'un corticostéroïde et	



Code	Alerte	Grammaire
	prescription d'un antidiabétique	
HVS16_H03AA_1	Prescription de lévothyroxine ET TSH hors norme (< 0,27 ou > 4,20 mUI/L)	
HVS16_hyperuricemia_1	Prescription d'un médicament hyperuricémiant ET (prescription d'un antigoutteux OU taux d'urates >300µmol/L)	
HVS16_hyponatremia	Patient présentant une hyponatrémie (<128mmol/L)	
HVS16_J01M_3	Prescription d'un corticostéroïde ET prescription d'une quinolone	
HVS16_J01XE_2	Prescription de nitrofurantoïne ET DFG < 60 ml/min ET âge ≥ 65 ans	
HVS16_J04A_1	Absence de Vitamine B6 (pyridoxine) ET prescription d'isoniazide	
HVS16_M01A_1	AINS et DFG<60ml/min OU âge >80 ans	
HVS16_M03BX01	Prescription de baclofène ET âge > 65 ans	



Code	Alerte	Grammaire
HVS16_N02A_1	Prescription d'un opioïde fort OU prescription de tramadol ET DFG < 60 ml/min	
HVS16_N03A_1	Prescription d'un médicament abaissant le seuil de convulsion ET prescription d'un antiépileptique	
HVS16_N03AA02_1	Prescription de phénobarbital ou primidone ET âge ≥ 65 ans	
HVS16_N03AX16_1	Prescription de prégabaline/gabapentine ET DFG < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ET âge > 65 ans	
HVS16_N04_2	Prescription de cinnarizine ou flunarizine ET prescription d'un antiparkinsonien	
HVS16_N06_AX21_1	Prescription de duloxetine ET DFG < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	
HVS19_A10BK_2	Prescription de dapa- ou ertugliflozine et DFG<60 ml/min ou empa- ou canagliflozine et DFG < 45ml/min	



Code	Alerte	Grammaire
HVS20_N03AB02	Prescription de phénytoïne ou fosphénytoïne ou phénobarbital ou de la primidone ou raltitrexed ET (taux de folates < 10nmol/L OU prescription d'acide folique)	
HVS20_N04	Prescription ((d'halopéridol OU de métoclopramide) ET (L-DOPA ou Bromocriptin OU apomorphine) OU (haloperidol ET metoclopramide)	
HVS21_A02_IPP_Clopi	Prescription d'IPP et de clopidogrel	
HVS21_A07FA02	Prescription de saccharomyces boulardii et prescription d'un immunosuppresseur	
HVS21_A10BJ06	Prescription de Rybelsus® (semaglutide) PO	
HVS21_creat_elevation	Médicaments pouvant élever la créatinine sérique (ET creat sup >90microml/L et urée <11,9mmol/L)	



Code	Alerte	Grammaire
HVS21_DFG	Insuffisance rénale: DFG < 60ml/min	
HVS21_Hyperkaliemie	Patient présentant une hyperkaliémie (>5,5mmol/L)	
HVS21_inducteurs	Prescription d'inducteur fort des CYP ET / OU de la P-gp	
HVS21_inhibiteurs	Prescription d'un inhibiteur fort des cytochromes et/ou de la P-gp	
HVS21_N02BB02	Interaction métamizole ET (ciclosporine OU bupropion OU MTX OU ASS cardio OU tacrolimus)	
HVS21_neutropenia	Patient présentant une neutropénie (leucocytes	



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

Code	Alerte	Grammaire
	<4G/L ou neutrophiles <2G/L)	



## 7.7. Exemple de fiche d'aide clinique pour les règles de criticité moyenne

Date	Version	<b>Prescription de metformine et DFG 30- 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>
27.01.2021	1	
Code règle	Phcien	
HVS16_A10B1	xxx	
Description	<p>Risque d'acidose lactique.</p> <p>Dans la plupart des cas d'acidose lactique sous metformine connus à ce jour, les patients concernés souffraient d'insuffisance rénale aiguë ou d'une dégradation aiguë de la fonction rénale.</p> <p>Le diagnostic de l'acidose lactique est basé sur les analyses de laboratoire suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un abaissement du pH sanguin (&lt;7.35)</li> <li>- Lactacidémie supérieure à 5 mmol/l</li> <li>- élévation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates)</li> </ul>	
Conduite à tenir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer s'il s'agit d'une IRA, IRC ou IRA sur IRC (tenir compte de l'évolution)</li> <li>- Evaluer si le patient souffre des comorbidités qui peuvent causer une acidose lactique. Une accumulation de l'acide lactique cliniquement significative se manifeste presque toujours en présence des comorbidités suivantes et la prudence est de mise : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie hépatique concomitante</li> <li>• Abus alcoolique actif</li> <li>• Insuffisance cardiaque instable ou aiguë</li> <li>• Antécédents d'acidose lactique sous metformine</li> <li>• Diminution de la perfusion tissulaire ou instabilité hémodynamique</li> <li>• États hypoxiques ou maladie aiguë grave</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Posologies recommandées pour un DFG entre 30-59ml/min/1,73m<sup>2</sup> [1]:</b></p> <p>La metformine ne doit être utilisée qu'en l'absence d'autres facteurs augmentant le risque d'acidose lactique (cf. ci-dessus).</p> <p>1) Si le traitement <u>vient d'être introduit</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose d'instauration du traitement : 500 mg ou 850 mg/jour</li> </ul> <p>2) En règle générale en cas de <u>traitement à long terme</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose journalière max : 1000 mg/jour en 2 doses individuelles</li> </ul> <p>Contrôles laboratoires:</p> <p>Clairance de la créatinine de <b>45 à 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> doit être fréquemment contrôlée (tous les 3 à 6 mois).</p> <p>Clairance de la créatinine de <b>30 à 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b> doit être fréquemment contrôlée, au moins tous les 3 mois.</p> <p>Selon la Guideline Suisse si DFG &lt; 45ml/min/1,73m<sup>2</sup> et &gt; 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> [3] :</p> <p>Ne pas commencer un traitement avec metformine. Si le traitement avec metformine est déjà instauré, il faut réduire la posologie à max 1000mg ou mieux 500mg / jour. Il faut contrôler le DFG 2 – 3 fois par an.</p> <p>Metformine est contre-indiqué chez les patients avec un DFG &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [1 ; 3 ; 4]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une autre alerte de criticité 10 s'allume.</li> </ul> <p>Commentaires [1 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6]:</p> <p>L'utilisation de la metformine chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> reste actuellement contre-indiquée par l'EMA et la FDA (ainsi que Swissmedic) et n'est pas recommandé selon les guidelines suisses actuelles. -&gt; La pharmacie ne recommande pas l'utilisation de metformine dans ces circonstances. Les publications citées ci-dessus peuvent être utiles en cas de discussion avec un médecin lors de la visite.</p> <p>Selon le site GPR, il existe deux études de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance récentes réalisées chez des patients insuffisants rénaux stade 4 (DFG compris entre 15 et 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) proposent d'élargir l'utilisation de la metformine chez ces patients. Lalau et al. [5] ont montré que la metformine à la posologie de 500 mg une fois par jour pendant 4 mois était efficace et bien tolérée chez 14 patients insuffisants rénaux stade 4.</p> <p>Dans tous les cas, la prescription de metformine chez le patient insuffisant rénal doit être associée à une surveillance étroite de la fonction rénale, et le traitement doit être interrompu en cas de maladie intercurrente avec risque d'insuffisance rénale aiguë (épisode d'infection sévère, de déshydratation, etc...). Lalau et al recommandent en outre une surveillance de la lactatémie avec une interruption du traitement en cas de lactatémie supérieure 5 mmol/l ou après deux valeurs consécutives supérieures à 2,5 mmol/l.</p> <p>Selon Mac Callum et al.: Stopping the drug during acute illness is also imperative to ensure its safe use. Minimizing the risk for metformin-associated lactic acidosis will require effective dissemination of sick-day management recommendations to patients and providers so as to avoid metformin use when there is a risk for lactic acidosis, acute kidney injury or hypoxia [6]</p>	
Bibliographie	<p>[1] <a href="http://www.swissmedicinfo.ch/">http://www.swissmedicinfo.ch/</a></p> <p>[2] UpToDate : Metformin poisoning</p> <p>[3] Swiss Recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (2020)</p> <p>[4] <a href="http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/">http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/</a></p> <p>[5] Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurltel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. Diabetes Care. 2018 [Epub ahead of print]</p> <p>[6] MacCallum L, Senior PA. Safe Use of Metformin in Adults With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Lower Dosages and Sick-Day Education Are Essential. Can J Diabetes. 2019;</p>	
Criticité	5	



## 7.8. Fiche de conduite à tenir pour la règle « prescription de lopinavir/ ritonavir (Kaletra®) ou hydroxychloroquine » (état au 17.04.2020)

### Prescription de Kaletra® Prescription d'hydroxychloroquine

#### DESCRIPTION:

Dans le cadre d'une prescription liée au Covid-19

#### CONDUITE A TENIR:

- S'il s'agit d'un patient non Covid-19 (p.ex. Plaquenil® dans le cadre d'un lupus ou Kaletra® dans le cadre d'un traitement HIV), il n'est pas nécessaire de faire le suivi des ECG (en général il s'agit d'un traitement chronique déjà instauré en ambulatoire). Checker les interaction.
- Vérifier que la posologie du traitement soit en lien avec les recommandations actuelles (cf. [traitements spécifiques COVID-19](#), mis à jour par xxx et Dr. xxxEmonet).
- Association HYDROXYCHLOROQUINE+ KALETRA à l'étage n'est pas indiquée.  
Si une telle combinaison : appeler l'infectiologue (Dr. xxx si patient C1 et C2, Dr. xxx pour les autres unités).
- HYDROXYCHLOROQUINE :
  - Pas nécessaire de vérifier si les CI ont été respectées (est fait par les médecins)
  - CTRL ECG J0 et J48h : téléphoner si pas réalisé et/ou si QTc indiqué > 500ms, ou augmentation du QTc de >50ms
  - Check IA J0 et J5
  - CTRL le K+ à J0/J48h/J5 : téléphoner si < 3.5 ou >5.1 ; à J5 vérifier si un nouvel ECG a été fait, notamment si la kaliémie est hors normes
  - Vérifier posologie selon fonction rénale (cf. [traitements spécifiques COVID-19](#))
    - *Adaptation de la dose de charge également à la fonction rénale ? pas de recommandations pour le moment...*
  - Si CI à l'hydroxychloroquine : *remdesivir (mais indisponible !)*
  - A J0/J48/J5 : Vérifier la survenue d'EI tels que
    - hypoglycémies (sont-elles faites ? patient diabétique ?)
    - abaissement seuil épileptogène (patient sous traitement antiépileptique ? autre médicament abaissant le seuil, p.ex tramadol?)
    - élévation des enzymes hépatiques (n'est pas contre-indiqué et cette élévation peut être due à la maladie elle-même, difficile d'avoir des recommandations d'adaptation de dose ou quand il faut stopper le traitement ; s'assurer que les tests soient faits).

Pour ces EI, nous ne pouvons pas clairement dire quand il faut intervenir ou non, ceci n'étant pas encore dans les guidelines de l'HVS. Il est néanmoins nécessaire d'avoir ces EI possibles en tête pour pouvoir juger au cas par cas de la nécessité d'intervenir.



- KALETRA :
  - o N'est plus une première ligne de traitement à ce jour, mais les patients déjà sous Kaletra® poursuivent leur traitement.
  - o CTRL ECG J0 et J48h : téléphoner si pas réalisé et/ou si QTc indiqué  $\geq 500\text{ms}$ , ou augmentation du QTc de  $>50\text{ms}$
  - o Check IA J0 et J5
  
- AZITHROMYCINE:
  - o Association avec hydroxychloroquine, selon LR et FB : à l'étage, cette association est possible. En principe n'est pas recommandée, mais pas contre-indiquée (pas nécessaire d'intervenir), en revanche, il faut surveiller les IA et les EI
  - o La combinaison co-amoxicilline/ azithromycine (au lieu de clarithromycine) est introduite aux urgences pour suspicion de pneumonie communautaire à germe atypique en attendant le résultat des triplex ; selon résultats, devrait être donc stoppé à l'étage. [Traitement de pneumonie communautaire: Co-amoxicilline 1.2g 4x/j iv. +/- option Azithromycine 500mg 1x/j pendant 5 jours si  $>50$  ans ou co-morbidités]
  - o Si triplex pas possible (pas d'expectoration valable) ou résultat pas encore disponible STOP azithromycine si:
    - PCR Legionella négatif
    - Ag urinaire négatif
  
  - o Check d'interactions :

Si certains traitements ne sont pas compatibles, pensez à proposer une alternative compatible. (Disponible notamment sur le site de Liverpool Covid-19).

Lors du check d'interactions via Phoenix®, vérifier que les produits nouvellement créés soient pris en compte dans le check. Si ce n'est pas le cas, le signaler à xxx

#### ASPECTS PRATIQUES:

- o Contact avec médecins :
  - A l'étage, si possible ne pas appeler les assistants le matin, car ils sont en visite et ne répondent pas au tél. Si urgent, appeler le chef de clinique, sinon appeler l'après-midi.
  - Il est important d'appeler avant tout, car les notes de suite sont peu/moins lues
- o Note de suite :
  - Débuter par « Service de pharmacie - Alerte médicament Covid-19 » puis la structurer de la même manière que les autres notes.
- o Les patients aux SI :
  - Sont considérés techniques KO car pas de prescription dans Phoenix® (pas besoin de mettre dans l'onglet KO tech du fichier excel)
- o Suivi des alertes dans le fichier Excel de suivi :
  - Il existe un onglet spécifique pour ces alertes



- Mettre une ligne par patient (sauf si le patient a eu du Kaletra® et de l'hydroxychloroquine ou un switch de l'un à l'autre)
- Pour un meilleur suivi entre collègues :
  - Celui qui reçoit l'alerte note quelle est la date du J2 pour l'ECG et du J5 pour le check des IA, en fonction de la date du début de traitement, et colore ces cases en jaune
  - Celui qui reçoit l'alerte note un statut dans PharmaClass pour clore l'alerte. Le suivi se fait exclusivement par le fichier excel.
  - Celui qui suit l'alerte à J2 et J5, remplit les cases qu'il doit remplir et enlève la couleur
  - Si un traitement est arrêté et qu'un suivi n'est plus nécessaire, remplir toutes les colonnes (p.ex : ttt stoppé le xx.04.20) et enlever toutes les couleurs

#### **BIBLIOGRAPHIE:**

Voir aussi document de xxx (équivalences médicaments Covid)

- Sur le collaboratif pharmacie → Documents → AD → équivalence médic COVID
- Ou sous [https://rs.vgnw.local/data/ICHV/PHARMACIE/PharmaIA\\_Covid/STOCK\\_puls\\_equivalence\\_Medic\\_covid](https://rs.vgnw.local/data/ICHV/PHARMACIE/PharmaIA_Covid/STOCK_puls_equivalence_Medic_covid) et choisir la dernière version

Interaction Kaletra®-Statines : [document des HUG](#)

Interaction Kaletra®-Opioïdes : [document des HUG](#)

Anti-émétiques (allongement du QT) et médicaments Covid-19 : [Document des HUG](#)

Check d'interactions :

- <https://www.covid19-druginteractions.org/>,
- Lexi-comp®
- Phoenix®

Recommandations de la PIC, [Checklist Hydroxychloroquine, version 2](#)

