

CHAPITRE 2

Algorithme pharmaceutique et base de connaissances

Définition, modélisation et configuration d'un algorithme pharmaceutique

Définition de la base de connaissances des algorithmes pharmaceutiques

Correspondance entre classifications de pharmacie clinique belges, françaises et suisses

AUTEURS

Mathias ADÉ, Laurie BOCHATAY, Yasmine BOUYAKOUB, Olivia DALLEUR, Rima DUCOMMUN DIT L'ALLEMAND, Édith DUFAY, Anaïs HUGUET, Erin JOHNS, Oumaima KHARRAT, Anne-Valérie LUYET, Arnaud POTIER, Laurine ROBERT, Chloé ROUSSELIÈRE, Christian SKALAFOURIS

Pilotage du groupe de travail GT2 : Édith DUFAY & Christian SKALAFOURIS

Pilotage du groupe de travail GT3 : Arnaud POTIER & Rima DUCOMMUN DIT L'ALLEMAND

Rédaction : Édith DUFAY, Arnaud POTIER

SOMMAIRE

Introduction

A. Méthode de collaboration

1. GT2 - Groupe de travail 2
Auteurs, Méthodologie, Résultats
2. GT3 - Groupe de travail 3
Auteurs, Méthodologie, Résultats

B. Définition de l'algorithme pharmaceutique

1. Algorithme
2. Algorithme pharmaceutique (AP)
3. Base de connaissances (BDC)
4. Base de connaissances des Algorithmes pharmaceutiques (BDC-AP)

C. Modélisation de situations patients intégrables dans un SADP

1. Contexte de la pratique en pharmacie clinique
2. Recommandations de pratique comme source de connaissances
3. Étapes essentielles pour introduire une recommandation dans un SADP
4. Modélisation des connaissances en algorithmes pharmaceutiques

D. Configuration de l'algorithme pharmaceutique

1. Descriptif de la situation à risque
2. Règle en langage logique de la situation
3. Règle en langage informatique de la situation
4. Conduite à tenir pour l'intervention pharmaceutique
5. Références bibliographiques
6. Référencement dans les bases de connaissances
7. Modèle générique d'un algorithme pharmaceutique

E. Cinq exemples d'algorithme pharmaceutique

F. Base de connaissances (BDC)

1. Base de connaissances (BDC)
2. Base de connaissances des algorithmes pharmaceutiques (BDC-AP)

G. Correspondance entre 3 classifications de pharmacie clinique

1. Niveaux de gravité des événements indésirables et impact sur la sécurité des personnes
2. Problèmes liés à la pharmacothérapie (PLP)
3. Intervention pharmaceutique (IP)

Abréviations

Références

POINTS ESSENTIELS

La Communauté de pratique
francophone "IA et Pharmacie" de l'ANAP

La représentation des connaissances
comme prérequis aux systèmes d'aide à la décision

La détection pertinente des problèmes liés à la pharmacothérapie
comme enjeu de sécurité thérapeutique

La définition de concepts, méthodes et outils
pour le partage des connaissances

Introduction

L'intelligence artificielle (IA) est un sujet d'intérêt parce qu'elle assiste l'humain dans des tâches jusqu'à complexes à réaliser. L'expression souvent galvaudée de l'IA impose d'en apprendre les concepts et la terminologie. Leur compréhension facilitera l'application de ses outils à la pharmacie clinique et leur exploitation dans nos pratiques.

L'un des outils de l'IA est le système d'aide à la décision (*decision support system*). En pharmacie clinique, les systèmes d'aide à la décision pharmaceutiques (SADP) actuels sont utilisés pour améliorer la détection des problèmes liés à la pharmacothérapie (PLP) et leur résolution par intervention pharmaceutique (IP).

Les SADP exploitent un logiciel qui assure une itération entre données contextuelles des patients et connaissances sur les situations à risque pour l'émission d'alertes. Ces SADP relèvent de l'IA symbolique et assurent la classification des situations patient. Ils produisent un raisonnement de type déductif « si x et y, alors z » à partir de règles logiques. Ces règles sont complétées par des conduites à tenir face à une alerte ; le pharmacien clinicien dispose alors des informations requises pour engager une supervision humaine du système. Cela garantit un esprit critique face aux alertes d'un SADP.

Ensemble, ces règles et conduites à tenir structurent un savoir représenté dans une base de connaissances. La base de connaissances se distingue de la base de données par son organisation et la sémantique propre à chaque concept. Celle-ci facilite le raisonnement à partir des éléments intégrés : règles, données patient et PLP, etc. Une base de connaissances impose une standardisation de l'information et une compréhension partagée des termes et fonctionnalités qui lui sont associés. Son formalisme cible s'apparente à une ontologie.

En pharmacie clinique, une situation à risque correspond à un PLP avec ou sans conséquence pour le patient, complétée d'une conduite à tenir pour prévenir, corriger et atténuer un déséquilibre de la balance bénéfices/risques chez le patient.

L'idée de modéliser une situation à risque dans un SADP vient de l'expérience d'un pharmacien clinicien : il est confronté soit à un risque bien identifié mais néanmoins mal maîtrisé, soit à une gestion explicite d'un risque, soit à de nouvelles recommandations émanant de sociétés savantes. Pour combler l'écart entre les informations textuelles issues des recommandations et leur mise en œuvre pratique dans les SADP, la représentation des connaissances devient un enjeu essentiel pour le pharmacien clinicien. La reproductibilité de cette représentation est favorisée par l'utilisation systématisée de méthodes organisant les données du savoir.

Au sein de l'ANAP, 2 groupes de travail de la communauté de pratiques "IA et Pharmacie" (GT2 et GT3) ont en charge la définition des termes « **algorithme pharmaceutique** » et « **base de connaissances** ». De même, la **modélisation** proposée aide à la conception d'un algorithme pharmaceutique ; les étapes se succèdent pour convertir du texte issu de recommandations en une suite logique d'éléments d'information interprétables par un SADP. Enfin, la **configuration** d'un algorithme pharmaceutique a été maquettée pour faciliter son intégration dans un SADP, sa compréhension et son partage : cinq cas sont mis en exemple. En complément, trois tableaux de **correspondance** des classifications belges, françaises et suisses relatives à la gravité des événements indésirables, des problèmes liés à la pharmacothérapie et des interventions pharmaceutiques, sont proposés.

Les travaux des GT 2 et GT 3 sont réunis dans le présent chapitre.

A. Méthode de collaboration

GT 2 - Groupe de travail 2

GT 2 - Auteurs

Mathias ADÉ, Yasmine BOUYAKOUB, Olivia DALLEUR, Édith DUFAY*, Anaïs HUGUET, Erin JOHNS, Oumaima KHARRAT, Anne Valérie LUYET, Arnaud POTIER, Laurine ROBERT, Chloé ROUSSELIÈRE, Christian SKALAFOURIS**

* Pilote, **Co-pilote

Tous les experts ont été nommés *intuitu personnae* et ne représentent pas leur institution.

Le GT 2 a pour objectif la définition et la configuration des termes « algorithme pharmaceutique » et « base de connaissances » ainsi que la correspondance des classifications belges, françaises et suisses relatives à la gravité des événements indésirables, des problèmes liés à la pharmacothérapie et des interventions pharmaceutiques.

GT 2 - Méthodologie

Au cours des années 2023 et 2024, un pilote et un co-pilote ont conduit avec 11 pharmaciens belges, français et suisses la réflexion sur la définition et la configuration de l'algorithme pharmaceutique (AP) ainsi que sur la définition et la configuration de la base de connaissances (BDC).

En complément, le groupe francophone a établi la correspondance entre des classifications de leur pays concernant la gravité d'un événement indésirable lié au médicament, les problèmes liés à la pharmacothérapie (PLP) et les interventions pharmaceutiques (IP).

Pour arriver à des définitions consensuelles, un document préparatoire a été adressé aux participants pour lecture et révision. Ce document adoptait la présentation future du résultat pour diffusion ultérieure au sein de l'ANAP. Sa destination devait faciliter l'appropriation du travail à réaliser. Il traitait de la définition et de la configuration de l'AP et de la BC ainsi que des classifications françaises de la gravité, des PLP et des IP. Le contenu a été élaboré après une revue bibliographique et une analyse des documents formalisés au sein du groupe hospitalier de territoire Sud Lorraine, fort de son expérience d'un SADP fonctionnel depuis 2018.

Concomitamment, les participants ont reçu un questionnaire d'enquête sur ces trois sujets. Il était organisé autour de 7 thèmes déclinés en 28 questions (d'une à six questions par thème). Trois réponses étaient possibles : [oui], [oui avec suggestions, lesquelles ? ou Oui S] et [non avec quelles justifications ? ou Non J]. Les participants et le co-pilote du GT 2 devaient répondre au questionnaire d'enquête, contrairement au pilote concepteur du questionnaire. Un taux de 75 % de réponses positives validait d'emblée la proposition. Toutes les modifications suggérées ou les refus ont été discutés à l'occasion de trois réunions de concertation pluriprofessionnelles (décembre 2023, avril 2024, juin 2024). Après chaque discussion, le document de présentation était reformulé avec prise en compte des décisions consensuelles des experts puis retour d'information vers eux. Un échange entre le pilote de ce groupe et celui du groupe de travail « Glossaire des termes » a renforcé la convergence vers une définition univoque de l'algorithme pharmaceutique.

La synthèse devait être complétée par des exemples d'AP présentés en respectant la configuration d'un AP retenue par le GT 2.

La correspondance entre les classifications belges, françaises et suisses adressées aux pilotes et co-pilotes a été établie, puis retournée aux participants de chaque pays pour validation.

GT2 - Résultats

Il y a eu 10 réponses au questionnaire d'enquête et une non-réponse. En synthèse, 6 thèmes et 22 questions ont été traités. Le taux d'approbation ($\geq 75\%$) des propositions est élevé [Oui + Oui avec suggestions] (Tableau 1). Les 60 modifications suggérées ont été prises en compte dans la rédaction de la synthèse finale. Elles concernaient majoritairement la configuration de l'AP et la définition de la base de connaissances.

Un seul thème a été abandonné. Il concernait la configuration avec exemples de la base de connaissances. Soit la réponse des participants soulignait leur désaccord, soit l'absence de réponse précisait la non-maîtrise des concepts d'ontologie et de web sémantique. De surcroît, deux bases de connaissances francophones hébergeant les algorithmes pharmaceutiques sont en cours de réalisation par 2 associations : le Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM) et son projet APOLINE, et PharmLabs, dont le mécène est l'éditeur de logiciels QUINTEN. Pour cette raison, les groupes GT2 et GT3 de l'ANAP ne se sont pas engagés dans la configuration d'une base de connaissances et de son ontologie.

Cinq exemples d'AP, trois français et deux suisses, viennent en compléments de la configuration d'un AP.

Les résultats sur la définition, la configuration et les correspondances sont présentés respectivement dans les paragraphes B, D, E, F et G.

Tableau 1 : Avis d'experts sur les termes
relatifs aux algorithmes pharmaceutiques et bases de connaissances

N°	Questions	Oui	Oui S*	Non J*	% Oui + Oui S
Algorithme					
1a	Définition générale	5	3	2	80%
Algorithme pharmaceutique (AP) - Définition					
2a	Traduction anglaise	6	3	1	90%
2b	Définition de l'AP	7	3	0	100%
2c	Synonymes	5	4	1	90%
2d	Schéma	8	2	0	100%
Algorithme pharmaceutique - Configuration					
3a	Descriptif de la situation à risque	3	7	0	100%
3b	Langage logique	7	3	0	100%
3c	Langage informatique	8	2	0	100%
3d	Conduite à tenir	1	8	1	100%
3e	Bibliographie	8	1	1	90%
3f	Référencement	4	5	1	90%
Exemples d'AP					
4a	Nécessité	7	3	0	100%
4b	Modèle à adopter	8	2	0	100%
Base de connaissance (BC)					
5a	Définition générale BC	9	0	1	90%
5b	Traduction anglaise	10	0	0	100%
5c	Synonyme	8	0	2	80%
5d	Distinction avec base de données	8	0	1	80%
Base de connaissances des AP					
6a	Définition	7	2	1	90%
6b	Traduction anglaise	9	1	0	100%
6c	Schéma	7	3	0	100%
6d	Synonymes	2	7	1	90%
6e	Distinction avec base de données	7	1	2	80%

Groupe de travail 3 (GT3)

GT3 - Auteurs

Mathias ADÉ, Laurie BOCHATAY, Yasmine BOUYAKOUB, Olivia DALLEUR, Rima DUCOMMUN DIT L'ALLEMAND**, Édith DUFAY, Oumaima KHARRAT, Anne Valérie LUYET, Arnaud POTIER*, Laurine ROBERT

* Pilote, **Co-pilote

Tous les experts ont été nommés *intuitu personnae* et ne représentent pas leur institution.

L'objectif du GT3 est de proposer une démarche, reproductible en tant que de besoin, pour aboutir à une information clinique exploitable dans un SADP. Pour la rendre compréhensible, elle sera déclinée avec 2 exemples.

GT3 - Méthodologie

Au cours des années 2023 et 2024, un pilote et un co-pilote ont conduit avec 8 pharmaciens belges, français et suisses la réflexion pour construire un outil d'aide à la conception et formalisation d'un algorithme pharmaceutique. Cet outil guidera la modélisation d'une situation à partir d'informations textuelles issues d'une ligne directrice et/ou d'une recommandation de pratique clinique. La méthodologie du groupe de travail repose sur trois fils conducteurs : (i) les concepts de pharmacie clinique [« Problème lié à la pharmacothérapie » (PLP) et « Intervention pharmaceutique » (IP)], (ii) la transposition du standard SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, Plan*) dans la méthode de modélisation d'un AP, et (iii) l'exigence de qualité dans les données, tant celle des données Patient que celle des données issues de la base de connaissances.

Les termes retenus seront convertis en une suite logique d'éléments d'information interprétables par un SADP. Cette suite définit l'algorithme qu'il est nécessaire de formaliser du langage naturel en langage logique puis en langage informatique. Une fois élaborée, cette 1^{ère} version pourra être testée après mise en œuvre dans le logiciel du SADP.

Pour faciliter le consensus, les experts ont distingué deux définitions, celle d'une ligne directrice et celle d'une recommandation de pratique :

- Une ligne directrice (*guideline*) est un support documentaire regroupant des recommandations à suivre qui guident les décisions futures devant une problématique afin de soutenir les spécialistes d'un domaine spécifique.
- Une recommandation de pratique clinique (*recommendation for clinical practice*) est une proposition développée méthodiquement pour aider le praticien à mettre en œuvre les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Une liaison hiérarchique qui subordonne la recommandation à la ligne directrice s'établit. Elle sera prise en compte en tant que de besoin dans l'outil d'aide à la conception d'une situation modélisée.

Formaliser l'aide à la conception bénéficie de méthodes dédiées ; elles consistent en des décisions successives pour avancer dans une modélisation pas à pas de la situation que l'on veut intégrer dans un SADP. Après recherche bibliographique, trois méthodes ont été analysées par le GT3 :

1. La méthode *Logical elements rule method* (LERM) en sept étapes
2. La méthode Shiffman *et al.* en 12 étapes
3. La méthode Svatek V. *et al.* en 6 étapes.

Quatre réunions (novembre et décembre 2023, janvier et février 2024) ont été organisées pour formaliser et retenir la version définitive sur avis d'experts de la méthode qui servira à la conception des AP. Les 3 critères pris en compte ont été le reflet, au plus proche, de l'exercice intuitif d'élaboration d'un algorithme pharmaceutique, la reproductibilité quelle que soit la situation clinique étudiée et l'applicabilité au monde de la santé et au médicament en particulier.

GT3 – Résultats

L'outil d'aide à la conception retenu par les membres du GT3 est celui décrit par Shiffman *et al* avec une adaptation et une correspondance en langue française.

En complément, deux recommandations ont été sélectionnées et décortiquées pour servir d'exemples et expliquer la démarche pas à pas de modélisation :

1. **Recommandation** *"[...] MRAs (Spironolactone or Eplerenone) are recommended, in addition to an ACE-I and a beta-blocker, in all patients with HFrEF to reduce mortality and the risk of HF hospitalization. They also improve symptoms. MRAs block receptors that bind aldosterone and, with different degrees of affinity, other steroid hormones (e.g. corticosteroid and androgen) receptors. Eplerenone is more specific for aldosterone blockade and, therefore, causes less gynaecomastia... Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium concentrations >5.0 mmol/L."*

Issue de la ligne directrice *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European society of cardiology (ESC), Eur Heart J, 2021, 42: 3599-726.*

2. **Recommandation** « [...] Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²) (figure 6), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires [...]. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents antihyperglycémifiants comme la metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²) [...]. Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée. » Avis n°24 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémifiants.

Issue de la ligne directrice *Prise de position sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2, Société francophone du diabète, Med Mal Metab, 2021, 15 : 781–801.*

A l'issue de la démarche, la première version d'un AP est formalisée pour qu'il soit testé par les utilisateurs après implantation dans leur SADP.

Le paragraphe C est le résultat de la réflexion collective du GT3.

B. Définition de l'algorithme pharmaceutique

Algorithme

Définition générale :

- Suite finie et non ambiguë d'instructions et opérations pour résoudre une classe de problèmes. [Algorithme — Wikipédia](#)
- Méthode de calcul qui indique la démarche à suivre pour résoudre une série de problèmes équivalents en appliquant dans un ordre précis une suite finie de règles. [Algorithme | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition](#)
- Suite d'étapes permettant d'obtenir un résultat à partir d'éléments fournis en entrée. [Comment permettre à l'Homme de garder la main ? Les enjeux éthiques des algorithmes et de l'intelligence artificielle, CNIL France, décembre 2017](#)

Algorithme pharmaceutique (AP)

- Terme anglais : *pharmaceutical algorithm*
- Définition

En pharmacie clinique, un AP est la modélisation d'une situation caractérisée par un ensemble fini d'éléments d'appréciation liés entre eux pour détecter et résoudre un problème présent dans la prise en charge médicamenteuse d'un patient. Le raisonnement, dans un AP, s'appuie sur des règles informatisées et des conduites à tenir.

L'AP construit la situation d'un patient en deux volets :

- La « situation à risque », à l'origine d'une alerte contribuant à la détection d'un problème lié à la pharmacothérapie (PLP).
- La « supervision humaine », qui finalise le diagnostic du problème et l'émission d'une intervention pharmaceutique (IP).

Pour faciliter le « raisonnement sur une situation » (*patient's care context data*) sont associés les éléments d'appréciation descriptifs de « l'état de santé du patient » (*patient's health*) et ceux de « la prise en charge du patient » (*patient's care*).

- Synonyme : situation modélisée
- Schéma

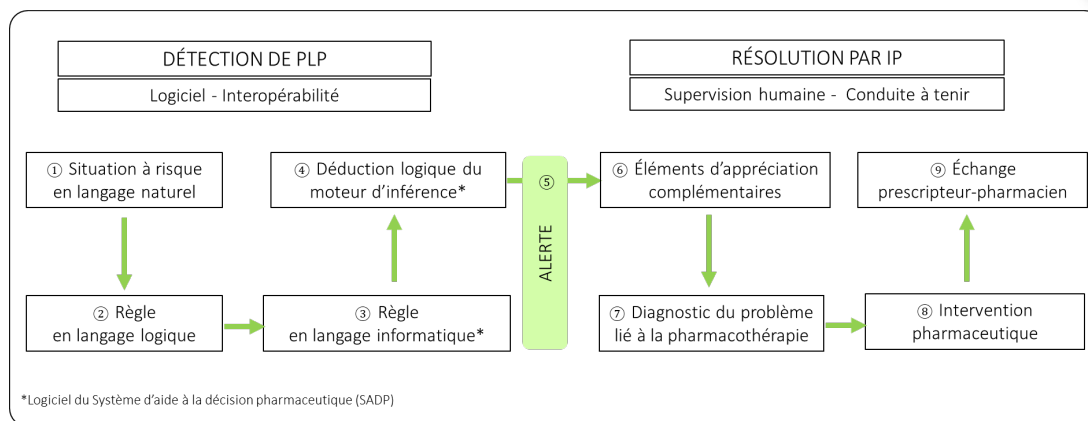


Figure 1 – L'algorithme pharmaceutique et son raisonnement en 9 étapes au sein d'un système d'aide à la décision pharmaceutique

C. Modélisation de situations Patient intégrables dans un SADP

Contexte de la pratique en pharmacie clinique

En pharmacie clinique, une situation à risque correspond à un problème lié à la pharmacothérapie avec ou sans conséquence pour le patient, complétée d'une conduite à tenir pour prévenir, corriger ou atténuer un déséquilibre de la balance bénéfices/risques chez le patient.

En dehors des classifications des types de PLP et d'IP qui émanent de sociétés savantes ou de groupes de professionnels, toutes les situations à risque en pharmacothérapie ne sont pas, d'une part établies de façon détaillée, et d'autre part listées dans un corpus. Or la description d'une situation à risque est un préalable à la construction d'un AP. La représentation des connaissances est de ce fait un enjeu essentiel pour le pharmacien clinicien. La reproductibilité de cette représentation est favorisée par l'utilisation systématisée de méthodes organisant les données du savoir.

La finalité des travaux du GT3 est d'encourager l'appropriation de la démarche de modélisation par les utilisateurs de SADP en facilitant une mise en œuvre et une exploitation aisée.

Recommandations de pratique comme source de connaissances

La modélisation doit être conçue, définie et formalisée pour une conversion optimale des lignes directrices et des recommandations textuelles en algorithmes pharmaceutiques, mais aussi pour leur bonne exploitation dans notre exercice professionnel (éminemment variable d'un établissement de santé à l'autre).

Plusieurs auteurs ont contribué par leurs travaux à définir les contours de la modélisation et son organisation. Cabana *et al.* ont créé un cadre conceptuel utile qui décrit les obstacles critiques à une mise en œuvre réussie. Ils concernent notamment la connaissance, la familiarité et l'accord avec le contenu des lignes directrices, l'auto-efficacité des cliniciens, les attentes en matière de résultats et la capacité à surmonter l'inertie de la pratique antérieure. Tu *et al* ont une approche axée sur le déploiement de l'intégration des recommandations de lignes directrices dans le flux de travail. Pour Schiffman *et al.*, une attention particulière doit être prêtée pour conserver l'authenticité de la recommandation et l'intégrer de manière assez simple dans un système d'aide à la décision.

Les informations textuelles contenues dans les recommandations passent alors aisément au stade de connaissances intégrées sous forme de règles dans le SADP, inférées par un logiciel pour une activité pharmaceutique donnée. Par la structuration des informations, les disparités rédactionnelles se trouvent limitées.

Il s'agit donc d'un appui d'autant plus nécessaire que la création d'algorithmes pharmaceutiques est une démarche innovante en pharmacie clinique.

Étapes essentielles de la modélisation d'une recommandation dans un SADP

Les 12 étapes de la démarche de modélisation sont présentées dans le tableau 2. Trois phases sont spécifiées dans la démarche :

- La sélection et la préparation d'une recommandation de la ligne directrice qui est pertinente en regard de la finalité du SADP qu'elle va intégrer.
- La spécification (sémantique) des connaissances contenues dans les lignes directrices.
- L'intégration de l'utilisation du SADP dans la pratique clinique au bénéfice des professionnels.

Tableau 2 - Fonctionnement d'un système d'aide à la décision pharmaceutique appliqué en pharmacie clinique

Les 12 étapes de la démarche de modélisation	
<p>1. To select guideline and specific recommendations for implementation</p> <p>Sélectionner une ligne directrice et une recommandation spécifique de la ligne directrice</p>	<p>7. To explain the reasoning</p> <p>Expliquer le raisonnement porté par la recommandation</p>
<p>2. To mark up</p> <p>Surligner pour repérer les EA* utiles</p>	<p>8. To build executable statements</p> <p>Rédiger en langage logique la situation modélisée en associant EAs et relations</p>
<p>3. To atomize</p> <p>Fragmenter le contenu pour extraire et/ou affiner les EAs utiles</p>	<p>9. To identify origins and insertions</p> <p>Rechercher la source et l'intérêt de chaque EA dans le processus de soins</p>
<p>4. To deabstract</p> <p>Lever les abstractions figurant dans les EA</p>	<p>10. To define action's type and associated benefits</p> <p>Définir les actions et bénéfices associés</p>
<p>5. To disambiguate</p> <p>Lever les ambiguïtés de l'EA retenu par une sémantique unique</p>	<p>11. To generate requirements' specification</p> <p>Encoder les situations modélisées du langage logique en règles informatisées</p>
<p>6. To verificate the completeness</p> <p>Vérifier la complétude de la recommandation</p>	<p>12. To choose interface's components</p> <p>Adopter une interface utilisateur ergonomique</p>

*EA : élément d'appréciation

En complément, lors de la modélisation d'une situation, des considérations sur la faisabilité sont à analyser pour garantir la pertinence du résultat à l'issue des 12 étapes précitées. Les thèmes saillants qui décrivent les facilitateurs de la conversion des recommandations ou les défis comme entrave à l'opérationnalité du SADP sont recherchés.

Quelques principes sont proposés aux pharmaciens cliniciens pour étude et prise en compte au moment de la démarche en 12 étapes :

- la qualité informationnelle des données, pour confier du sens aux alertes émises par le SADP dans l'environnement informatique de l'établissement
- la disponibilité de données patient interopérables dans un format exécutable informatiquement pour de bonnes sensibilité et spécificité du SADP
- la juste traduction des bonnes pratiques cliniques afin d'atténuer l'incertitude et l'ambiguïté lors de leur exploitation dans un SADP
- l'interopérabilité sémantique du SADP avec les flux préexistants de données administratives, thérapeutiques, biologiques et cliniques
- les facteurs individuels des utilisateurs

Modélisation des connaissances en algorithmes pharmaceutiques : deux exemples

N°	Étapes	Exemple 1 Groupe hospitalier de territoire Sud Lorraine	Exemple 2 Groupe hospitalier de territoire Sud Lorraine
1a - Sélectionner une ligne directrice		<p><i>ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Eur Heart J 2021; 42: 3599-726.</i></p> <p>Lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'IC aigüe et chronique, Société européenne de cardiologie, 2021.</p>	<p>Prise de position sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2.</p> <p>Société francophone du diabète, 2021.</p>
1b - Sélectionner une recommandation spécifique de la ligne directrice		<p>Recommandation sélectionnée «[...] MRAs (<i>Spironolactone</i> or <i>Eplerenone</i>) are recommended, in addition to an ACE-I and a beta-blocker, in all patients with HFrEF to reduce mortality and the risk of HF hospitalization. They also improve symptoms. MRAs block receptors that bind aldosterone and, with different degrees of affinity, other steroid hormones (e.g. corticosteroid and androgen) receptors. <i>Eplerenone</i> is more specific for aldosterone blockade and, therefore, causes less gynaecomastia... Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium concentrations >5.0 mmol/L.»</p>	<p>Recommandation sélectionnée Avis n°24 - Insuffisance rénale chronique (IRC): gestion des anti-hyperglycémiants</p> <p>«[...] Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²) (figure 6), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires [...]. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents antihyperglycémiants comme la metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²) [...]. Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée.»</p>

2 – Repérer les EA* utiles

La recommandation est conditionnelle :

«[...] MRAs (Spironolactone or Eplerenone) are recommended, in addition to an ACE-I and a beta-blocker, in all patients with HFrEF to reduce mortality and the risk of HF hospitalization. They also improve symptoms. MRAs block receptors that bind aldosterone and, with different degrees of affinity, other steroid hormones (e.g. corticosteroid and androgen) receptors. Eplerenone is more specific for aldosterone blockade and, therefore, causes less gynaecomastia... Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium concentrations >5.0 mmol/L. »

« MRAs » correspond à médicaments « anti-aldostérone ». L'expression « MRAs [...] are recommended » permet d'identifier le PLP « Indication non traitée » et l'IP « ajout » à partir de l'expression « ...in addition... ».

L'expression « (...) to reduce mortality and the risk of HF hospitalization. They also improve symptoms » définit les conséquences que l'on cherche à éviter, tout comme « décompensation cardiaque ».

La recommandation est conditionnelle :

«[...]Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²) (figure 6), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires [...]. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents antihyperglycémiques comme la metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²) [...].

Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée. »

<p>3 - Fragmenter le contenu pour extraire et/ou affiner les EAs utiles</p>	<p>1. Les variables de décision sont réduites à un nom et à une valeur. Exemple, le concept de « FEVG réduite » est retenu à la place de l'expression « insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ».</p> <p>2. « <i>Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium concentrations >5.0 mmol/L</i> MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium concentrations >5.0 mmol/L » L'expression comprend des variables de décision à fragmenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} fragment : <i>MRAs are used</i> • 2^{ème} fragment : <i>impaired renal function</i> • 3^{ème} fragment : <i>serum potassium concentrations >5.0 mmol/L</i> <p>3. Les phrases passives sont transformées en phrases actives. « <i>MRAs are used</i> »: la recommandation d'utilisation de MRAs est converti en « Absence de prescription de MRAs » car c'est l'absence de MRAs qui est le PLP à détecter par le SADP.</p>	<p>1. Retrait des concepts inutiles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²) les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires [...] » - tout comme celles d'autres agents anti-hyperglycémiant <p>2. Concepts retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la « posologie de ces traitements sera adaptée » - Metformine - le DFG - Metformine : dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², - Metformine : 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²) - au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la Metformine doit être arrêtée.
<p>4 - Lever les abstractions figurant dans les EAs</p>	<p>Concepts avec abstraction à lever :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. « <i>HFrEF</i> » ou « FEVG réduite » implique de définir une valeur seuil de FEVG inférieure à 40 % 2. « <i>They also improve symptoms</i> » : implique de préciser et lister la nature des symptômes 3. « Absence de prescription de MRAs » se convertit en « absence de prescription de Spironolactone or Éplérénone » 	<p>Concept abstrait « la posologie de ces traitements sera adaptée » à préciser par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², - 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²) [...]. <p>Concepts à préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « la posologie de ces traitements sera adaptée » : l'adaptation posologique est l'IP pour la gestion du PLP (non explicité) qui est le surdosage en anti-hyperglycémiant. - Metformine (dose maximale 2 g/j) : posologie à décliner selon les associations renfermant de la metformine et en utilisant les nomenclatures correspondantes (ATC, UCD, etc.). - Metformine (dose de 1 g/j) : idem. - Metformine : s'agit-il du chlorhydrate, de l'émbonate ou de la metformine base ? Information à rechercher. - « car il existe un risque accru d'effets secondaires » : nature des effets à définir car non explicite.

<p>5 - Lever les ambiguïtés de l'EA retenu par une sémantique unique</p>	<p>Nécessaire lorsque les valeurs d'un élément d'appréciation ne sont pas mutuellement exclusives. Par exemple, « <i>in all patients</i> [cad sont éligibles à l'action] » est ambiguë puisque plus loin la recommandation précise : « <i>Caution should be exercised</i> [cad dans certaines situations] ».</p> <p>Finalement, il faut clarifier quels sont les patients concernés et donc les situations qui correspondent réellement à un PLP : [absence de prescription de MRAs pour laquelle la solution « ajout » n'est pas contre-indiquée.</p>	<p>Concept à clarifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DFG peut être défini de plusieurs façons : il peut être estimé (cas général) par le CKD-EPI ou le MDRD ou mesuré (cas exceptionnel). - metformine : exprimer les posologies en fonction de tous les sels (chlorhydrate, embonate, base).
<p>6 - Vérifier la complétude de la recommandation</p>	<p>S'assurer que la recommandation couvre l'ensemble des combinaisons logiques rencontrées par le clinicien et éviter de possibles contradictions :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. « <i>MRAs (Spironolactone or Eplerenone) are recommended, in addition to an ACE-I and a beta-blocker</i> ». Y a-t-il un PLP si le patient bénéficie d'un Sartan et non pas d'un ACE-I, tout en remplissant les autres conditions ? 2. Recommandation « Ajout de MRAs », est nuancée lorsqu'il y a une « <i>impaired renal function</i> ». <p>Il faut envisager le cas de figure où la fonction rénale correcte permet l'ajout d'une MRA et en conséquence définir sa valeur seuil, par exemple, DFG > 30 mL/min</p>	<p>Il est spécifié dans la recommandation : - « au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée »</p> <p>Concept à rajouter : « au stade d'IRC terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²), parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements) et la vildagliptine (à la dose de 50 mg/jour) peuvent être utilisés. »</p> <p>Dans ces cas d'IRC terminale (et par extension de dialyse ?) il est sous-entendu que la metformine est contre-indiquée (PLP « Contre-indication » distinct du PLP « Surdosage »). En conséquence elle doit être arrêtée (IP distincte d'adaptation posologique). Ce point nécessite la construction d'un autre AP dédié à l'ensemble des contre-indications d'utilisation de la Metformine.</p>

<p>7 - Expliquer le raisonnement porté par la recommandat°</p>	<p>Le clinicien doit percevoir pourquoi le SADP l'alerte, quel est le PLP et le risque associé. Le SADP doit afficher dans l'alerte et dans la conduite à tenir les éléments d'appréciation, les IP et le raisonnement appuyés par la recommandation :</p> <p>« MRAs (<i>Spironolactone or Eplerenone</i>) are recommended in all patients with <i>HFrEF</i> to reduce mortality and the risk of <i>HF</i> hospitalization. They also improve symptoms. »</p> <p>L'alerte signale l'absence de MRAs pour envisager l'ajout d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes afin de diminuer la mortalité, le risque d'hospitalisation et d'améliorer les symptômes des patients insuffisants cardiaques à FEVG réduite. (NASER N, DURAK-NALBANTIC A, SABANOVIC-BAJRAMOVIC N, KARIC A. <i>The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF</i>. Med Arch. 2023 Apr;77(2):105-111. doi: 10.5455/medarh.2023.77.105-111. PMID: 37260796; PMCID: PMC10227849.</p> <p>L'explication peut aller jusqu'à préciser les mécanismes pharmacologiques</p>	<p>Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiant</p> <p>L'alerte a pour but d'éviter un surdosage en Metformine (ce qui n'est pas explicité dans la recommandation) et les symptômes associés « car il existe un risque accru d'effets secondaires [...] ». »</p>
<p>8 - Rédiger en langage logique la situation modélisée en associant EAs et relations</p>	<p>SI [(IC à FEVG réduite OU NT-ProBNP > 300 ng/L OU) ET Présence (IEC ou Sartan) ET Présence BB de l'insuffisance cardiaque ET (Absence Spironolactone ET Absence Éplérénone) ET (CKD-EPI > 30...)]</p> <p>ALORS Alerte pour indication non traitée...</p>	<p>(SI Présence Metformine seule ou associée ET Posologie > 1000 mg /j ET 30 <= CKD-EPI (62238-1) ou MDRD (33914-3) < 45 mL/min) OU (SI Présence Metformine seule ou associée ET Posologie > 2000 mg /j ET 45 <= CKD-EPI (62238-1) ou MDRD (33914-3) < 60 mL/min)</p> <p>ALORS Alerte pour surdosage.....</p>
<p>9 - Rechercher la source et l'intérêt de chaque</p>	<p>Les EAs pris en compte doivent présenter un intérêt.</p> <p>Par exemple la date du résultat biologique doit être récente pour être pertinente et prise en compte.</p>	<p>La valeur de CKD-EPI est rendue pour une surface corporelle de 1,73 m². Elle pourrait être adaptée à la surface corporelle du patient.</p>

EA dans le processus de soins

10 - Définir les actions et les bénéfices associés

Intervention pharmaceutique : ajout de Spironolactone comprimé à 50mg ou ajout d'Éplérénone comprimé à 25mg

Les bénéfices sont identifiés à l'étape 7.

Intervention pharmaceutique : adaptation de la posologie de Metformine qui vise à éviter la survenue d'une acidose lactique par accumulation de Metformine.

Les bénéfices sont identifiés à l'étape 7.

11 - Encoder les situations modélisées du langage logique en règles informatisées

Encodage est dépendant du logiciel implanté dans le SADP

12 - Adopter une interface utilisateur ergonomique

Interface est dépendante du design du logiciel implanté dans le SADP

Recommandation 1 : BB : Béta-bloquants, *CKD-EPI : Chronic kidney disease – epidemiology collaboration*, DFG : Débit de filtration glomérulaire, HF : Heart failure, HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction, IC : Insuffisance cardiaque, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (ACE-I), IRC : Insuffisance rénale chronique, NT-ProBNP : Near threatened - Pro brain natriuretic peptide

Recommandation 2 : ATC : Anatomic, Therapeutic, Chemical classification *CKD-EPI : Chronic kidney disease – Epidemiology collaboration*, DFG : Débit de filtration glomérulaire, IP : Intervention pharmaceutique, IRC : Insuffisance rénale chronique, *MDRD : Modification of diet in renal disease*, PLP : Problème lié à la pharmacothérapie, UCD : Unité commune de dispensation

Interopérabilité sémantique des connaissances

La spécification des connaissances contenues dans la recommandation nécessite leur interopérabilité sémantique. Dans un SADP, cette interopérabilité doit être une exigence. Elle concerne autant les EA de la base de connaissances que celles des données Patient.

L'interopérabilité sémantique assure la signification homogène des données échangées pour une compréhension partagée. Elle passe par l'alignement du sens propre pour chaque EA avec des nomenclatures partagées dans le domaine de la santé. Il existe des nomenclatures qui se veulent universelles en santé, telles SNOMED-CT ou ATC, et d'autres plus spécifiques d'un domaine comme l'UCD pour le médicament, la CIM-10 pour les maladies ou le LOINC pour la biologie clinique.

L'utilisation de ce langage commun est un prérequis pour le fonctionnement territorial d'un SADP à l'échelle locale et d'autant plus à l'échelle nationale. En effet, un SADP est exposé puisqu'il intègre à la fois des connaissances et des données patients issues de systèmes d'information hétérogènes avec un niveau de maturité variable.

D. Configuration de l'algorithme pharmaceutique

La rédaction d'un AP tient compte de la nécessité de le rendre compréhensible pour sa bonne utilisation dans un SADP. L'AP est alors exploitable pour son intégration ultérieure dans une base de connaissances.

Six rubriques composeront un AP.

1. *Le descriptif de la situation à risque*

- Dénomination de la situation
Dans la dénomination figure : Médicament(s) + Éléments d'appréciation -> PLP -> Conséquence clinique *
- Éléments d'appréciation (EA) des règles
 - EA ordonnés dans les règles issues des catégories suivantes : Patient/Mouvement, Prescription, Biologie, Constantes, Antécédents/Diagnostic, etc.
 - Nature ou Libellé de l'EA
 - Valeur de l'EA
 - Temporalité de l'EA
- Problème lié à la pharmacothérapie (PLP)
 - Nature ou Libellé ou Type du PLP
 - Codification du PLP selon classification nationale (cf §F)
 - B : UCL en Belgique
 - CH : GSASA en Suisse
 - F : SFPC 2004 en France
- Conséquence redoutée
 - Nature ou Libellé de la conséquence
 - Type de la conséquence : clinique, physique ou psychologique, économique ou épidémiologique

* S'agissant d'un titre, le minimum utile d'EA figure dans la dénomination, voire absence d'EA

- Codification selon standards nationaux ou internationaux.
- Gravité selon l'échelle HAS (cf §F), à prévoir mais non déterminé à ce jour pour tous les AP
- Impact médico-économique du PLP, à prévoir mais non déterminé à ce jour

2. La règle en langage logique de la situation

Une fois la situation à risque décrite, celle-ci est rédigée en règle. La règle se compose d'une série d'EA définis par leur nature, leur code, leur valeur ou leur temporalité. Ces éléments sont liés entre eux par des opérateurs mathématiques, logiques ou de temporalité.

Dans la règle dite « en langage logique », la codification de chaque EA est précisée avec les codes issus de standards nationaux ou internationaux s'ils existent. Par exemple : Médicament/ATC, Examen biologique/LOINC ou SNOMED, Pathologies/CIM10 ou SNOMED, etc.

3. La règle en langage informatique de la situation

Dans la règle en langage informatique, les noms de l'éditeur et du logiciel utilisé sont précisés.

La codification des EA selon les standards nationaux ou internationaux est un préalable obligatoire. La règle en langage informatique est une traduction du langage logique dans le langage informatique du logiciel du SADP. Celui-ci rend interopérables, dans le système expert du SADP, les données du patient et les données de la base de connaissances issues des algorithmes pharmaceutiques.

4. La conduite à tenir pour décision pharmaceutique

- Éléments d'appréciation complémentaires (EAC) : EA non structurés et/ou non inclus dans les règles de détection des PLP, mais néanmoins nécessaires pour poursuivre l'analyse de la situation du patient :
 - EAC ordonnés dans les règles selon les catégories suivantes : Patient/Mouvement, Prescription, Biologie, Constantes, Antécédents/Diagnostic, etc.
 - Nature ou Libellé de l'EAC
 - Codification de l'EAC selon les standards nationaux ou internationaux
 - Valeur de l'EAC
 - Temporalité de l'EAC
- Intervention pharmaceutique (IP)
 - Nature ou Libellé ou Type de l'IP
 - Codification selon classification nationale (cf §7)
 - B : UCL en Belgique
 - CH : GSASA en Suisse
 - F : SFPC 2004 en France

5. Références bibliographiques

A compléter au cas par cas

6. *Référencement dans les bases de connaissances*

- Dans la base de connaissances locale
- Dans la base de connaissances francophone
- Dans la base de connaissances internationale

7. *Modèle générique d'un AP*

Source : Nom de l'auteur – établissement - mail	
1. Descriptif de la situation à risque	
Dénomination de la situation	Médicament + Facteurs de risque -> PLP -> Conséquence clinique
Éléments d'appréciation (EA)	Nature – Ordonner selon catégorie : Patient/Mouvement, Prescription, Biologie, Constantes, Antécédents/Diagnostic, Valeur Temporalité
Problème lié à la pharmacothérapie (PLP)	B - Libellé et codification UCL CH - Libellé et codification GSASA F - Libellé définissant le type de PLP et codification SFPC 2004
Conséquence redoutée	Nature (ou libellé) Type de conséquence Codification selon standard Gravité Impact médico-économique
2. Règle en langage logique de la situation à risque	
Codes utilisés :	
[EA : Nature Valeur Code Temporalité Opérateurs] répété autant de fois qu'il y a d'EA*	
3. Règle en langage informatique de la situation à risque	
Éditeur et logiciel utilisé :	
[EA : Code Valeur Temporalité Opérateurs] x N en langage informatique	
4. Conduite à tenir	
Éléments d'appréciation complémentaires (EAC)	Nature ou libellé Codification selon standard nationaux ou internationaux Valeur Temporalité
Intervention pharmaceutique (IP)	B - Libellé et codification UCL CH - Libellé et codification GSASA F - Libellé définissant le type de l'IP et codification SFPC 2004
5. Références bibliographiques	
(RB ₁ èx)	
6. Référencement de l'AP dans la BDC	
BDC locale	Référence du code d'enregistrement
BDC francophone	Référence du code d'enregistrement
BDC internationale	Référence du code d'enregistrement

*RB : mentionnée x fois

E. Cinq exemples d'algorithme pharmaceutique

Exemple 1 : Dr Anaïs HUGUET – Groupe hospitalier de l'est de la Meurthe et Moselle (GHEMM) (F)
anaïs.huguet@ghemm.fr

1. Descriptif de la situation à risque	
Dénomination de la situation	Metformine > Insuffisance rénale sévère > Contre-indication > Acidose lactique
Éléments d'appréciation (EA)	Présence Metformine A10BA02, Metformine/Sulfonamides A10BD02, Metformine/Gliptine (A10BD07, A10BD08, A10BD10), Metformine/Gliflozine (A10BD15, A10BD20) Présence Oxygène Et Posologie > 1 Et Unité L/min Et Délai depuis initiation < 5 jours DFG (MDRD 33914-3, CKD-EPI 62238-1) < 30 mL/min Et Délai depuis résultat < 5 jours Lactates (2524-7) > 5mmol/L, Lactates (14118-4) > 200mg/L Et Délai depuis résultat < 5 jours
Problème lié à la pharmacothérapie (PLP)	F - Contre-indication à l'usage de ce principe actif - [F-PLP 1.1.3]
Conséquence redoutée	Conséquence clinique physique et biologique Acidose lactique [CIM 10 : E872] Gravité : catastrophique Impact médico-économique : NR
2. Règle en langage logique	
Codes utilisés : Médicament : ATC ; Antécédent : CIM-10 ; Biologie : LOINC ; Pathologie : SNOMED, Constante : LOINC	
(Présence Metformine (A10BA02) OU Metformine/Sulfonamides (A10BD02) OU Metformine/Gliptine (A10BD07, A10BD08, A10BD10) OU Metformine/Gliflozine (A10BD15, A10BD20)) ET ((DFG (33914-3, 62238-1) < 30 mL/min ET Délai depuis résultat < 5 jours) OU (Lactates (2524-7) > 5 mmol/L OU Lactates (14118-4) > 200 mg/L ET Délai depuis résultat < 5 jours) OU (Oxygène (V03AN01) ET Dose > 1 ET Unité L/min ET Délai depuis initiation < 5 jours))	
3. Règle en langage informatique	
Éditeur et logiciel utilisé : KEENTURTLE - PharmaClass®	
(ORDO.[ATC_A10BA02] ORDO.[ATC_A10BD02] ORDO.[ATC_A10BD07] ORDO.[ATC_A10BD08] ORDO.[ATC_A10BD10] ORDO.[ATC_A10BD15] ORDO.[ATC_A10BD20]) && (((BIO.[LOINC_62238-1].[Vmes] < 30) && ("TODAY" [DIFF] (BIO.[LOINC_62238-1].[start validity]) < {5D;}))) [...] <i>Soumis à confidentialité</i>	
4. Conduite à tenir	
Éléments d'appréciation complémentaires (EAC)	Situation à risque d'hypoxie aigue dont l'insuffisance rénale sévère : <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance cardiaque [CIM 10 : I50 ; I11.0 ; I13.0 ; I13.2] ○ Insuffisance hépatique [CIM 10 : K71 ; K72 ; K74] ○ Insuffisance respiratoire [CIM 10 : J96] ○ Sepsis [CIM 10 : A419] ○ Déshydratation [CIM 10 : E86]

Type d'intervention pharmaceutique (IP)	F - Arrêt [F-IP 2.2] de la Metformine ou Substitution/Echange [F-IP 2.3] par un autre anti- diabétique adapté à l'insuffisance rénale
--	---

5. Références bibliographiques

1. RCP des spécialités à base de Metformine
2. *Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information*, ANSM, 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
3. VISCONTI L., CERNARO V., FERRARA D. *et al.*, *Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality?* Ren Fail, 2016, 38(9):1560-65.
4. EPPENGA WL, LALMOHAMED A., GEERTS AF. *et al.*, *Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentrations in Metformin Users with Renal Impairment: A Population-Based Cohort Study*, Diabetes Care, 2014, 37(8): 2218-24.

6. Référencement de l'AP dans la BDC

BDC locale	30-GHT7-IR France	BDC du GHT Sud Lorraine -
BDC francophone	NR	
BDC internationale	NR	

Exemple 2 : Dr Christian SKALAFOURIS – Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) (CH)
christian.skalaforis@huge.ch

1. Descriptif de la situation à risque

Dénomination de la situation	Anticoagulants oraux directs -> Insuffisance rénale -> Surdosage -> Hémorragie
Éléments d'appréciation (EA)	Anticoagulant oral direct (rivaroxaban ou edoxaban ou dabigatran ou apixaban) à dose trop élevée dans un contexte d'insuffisance rénale
Type de problème lié à la pharmacothérapie (PLP)	CH - Dose trop élevée [CH-PLP 2.3.b]
Conséquence redoutée	Hémorragie par accumulation chez un patient insuffisant rénal

2. Règle en langage logique de la situation à risque

Codes utilisés : Médicament : ATC

rivaroxaban (B01AF01) > 15mg/j ou edoxaban (B01AF03) > 30mg /j ou dabigatran (B01AE07) > 220mg /j ou apixaban (B01AF02)> 5mg/j (si âge (pv.age) > 80 ans ou poids (pv.weight) < 60kg) avec

CrCl* comprise entre 20 et 49mL/min ou

CrCl* comprise entre 0 et 30mL/min et insuffisance rénale aigüe telle que :

$$1.5 > \frac{\text{dernière créatininémie}}{\text{créatininémie minimale (des 7 derniers jours)}} \quad \text{ou} \quad 26 \geq \text{dernière créatininémie} \\ - \text{créatininémie minimale (des 7 derniers jours)}$$

3. Règle en langage informatique de la situation à risque

[PharmaCheck - HUGenève. Extrait du pipeline d'agrégation MongoDB]

[...751 lignes de codage préalables]

Détail de l'étape de filtrage des données d'intérêt (correspond au \$match de l'agrégation de données en MongoDB)

```
{match: { $or : [
  { $and : [
    {"AKI (KDIGO) ?" : {$in : [/oui/gi]}},
    {"Clairance retenue_value" : {$GE : 0}},
    {"Clairance retenue_value" : {$lt : 30}}
  ]},
  { $and : [
    {"prescription_label" : {$in : [/rivaroxaban/gi]}},
    {"Clairance retenue_value" : {$lt : 50}},
    {"Clairance retenue_value" : {$GE : 20}},
    {"dose_jour" : {$GE : 15}}
  ]},
  { $and : [
    {"prescription_label" : {$in : [/edoxaban/gi]}},
    {"Clairance retenue_value" : {$lt : 50}},
    {"Clairance retenue_value" : {$GE : 20}},
    {"dose_jour" : {$GE : 30}},
  ]}
] ]}
```

* Valeur non encodée dans DPI et calculée à la volée


```

    }},
    {$and : [
      {"prescription_label" :      {$in : [/dabigatran/gi]}},
      {"Clairance retenue_value" : {$lt: 50}},
      {"Clairance retenue_value" : {$GE: 20}},
      {"dose_jour":                {$GE : 220}},
    ]},
    {$and : [
      {"prescription_label" :      {$in : [/apixaban/gi]}},
      {"Clairance retenue_value" : {$lt: 50}},
      {"Clairance retenue_value" : {$GE: 20}},
      {"dose_jour":                {$GE : 5}},
      {$or : [ {"age":{$GE :80}}, {"weight":{$lt :60}} ]}, [... + 633 lignes de codes
supplémentaires]
    ]},      ]}},

```

4. Conduite à tenir

Éléments d'appréciation complémentaires (EAC)	<ul style="list-style-type: none"> - Indication avec affichage des problèmes aigus, chroniques et antécédents médicaux. - Cinétique rénale avec les 4 dernières créatininémies. - Co-prescription en cours d'un inhibiteur de la P-gp/CYP-3A4 (C01BD01, L04AD01, J01FA09, V03AX03, J05AX14, L01XE03, J01FA01, N06AB03, N05AD01, C09DA04, J02AC02, J02AB02, A02BC03, N07BC02, L01XE08, N06AB05, C01BC03, N05AH04, C01BA01, J05AG05, J05AE01, J05AE03, N06AB06, C08DA01).
Type d'intervention pharmaceutique (IP)	CH - Adaptation posologique [CH-IP 3.4] Ou Arrêt d'un traitement / Echange de traitement [CH-IP 3.2] Ou Suivi thérapeutique des effets indésirables [CH-IP 3.5]
Gravité de la conséquence clinique	NR
Impact médico-économique	Nature de l'impact du PLP avec AOD selon étude Jermini <i>et al</i>

5. Références bibliographiques

1. Guide d'utilisation proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, 2019.
2. JERMINI M. *et al.*, *Fimpart of medication reviews by clinical pharmacists to reduce in-hospital adverse drug events: a return-on-investment analysis*. Int J Clin Pharm. 2024 Apr;46(2):496-505. doi: 10.1007/s11096-023-01683-w. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38315303; PMCID: PMC10960916.

6. Référencement de l'AP dans la BDC

Préciser la BDC

Base de connaissance locale	Codification
Base de connaissance francophone	NR
Base de connaissance internationale	NR

Exemple 3 : Mathias ADE – Centre psychothérapique de Nancy (CPN) (F)
Mathias.ADE@cpn-laxou.com

1. Description de la situation à risque	
Dénomination de la situation	Héparinothérapie > Obésité > Sous-dosage > Evènement Thrombo-embolique
Éléments d'appréciation (EA)	Poids (3141-9) / Taille ² (3137-7) > 40 kg/m ² Poids (3141-9) > 99 kg Et Délai depuis mesure < 30 jours Présence LOVENOX 4000 UI (9266923, 3400892669236, 3400936468726, 3400936468665) Et Fréquence 1 x /jour Ou Dose/jour < 6000 UI Présence LOVENOX 2000 UI (9266917, 3400892669175, 3400936468375, 3400936468436) Et Fréquence 1 x /jour DFG (MDRD 33914-3, CKD-EPI 62238-1) > 35 mL/min Et Délai depuis résultat < 4 jours IMC (50042-1) > 40 kg/m ²
Type de problème lié à la pharmacothérapie (PLP)	F - Sous-dosage par posologie infra-thérapeutique – [F-PLP 1.3.1] chez un patient avec obésité morbide
Conséquence redoutée	Conséquence clinique, physique et biologique Thrombo-embolie par thrombo-prophylaxie insuffisante [SNOMED : 439127006] Gravité catastrophique Impact médico-économique : NR
2. Règle en langage logique de la situation à risque	
Codes : Médicament : ATC ; Antécédent : CIM-10 ; Biologie : LOINC ; Pathologie : SNOMED, Constante : LOINC	
(DFG (33914-3, 62238-1) > 35 mL/min ET Délai depuis résultat < 4j) ET (Présence (LOVENOX 2000 UI (9266917, 3400892669175, 3400936468375, 3400936468436) ET Fréquence 1x/j) OU (LOVENOX 4000 UI (9266923, 3400892669236, 3400936468726, 3400936468665) ET Fréquence 1x/j OU Dose/j < 6000)) ET (((Poids (3141-9) / Taille ² (3137-7) > 40 kg/m ²) ET Taille (3137-7) > 1) OU (IMC (50042-1) > 40 kg/m ²)) ET (Poids (3141-9) > 99 kg ET Délai depuis mesure < 30 j))	
3. Règle en langage informatique de la situation à risque, Editeur - Logiciel utilisé : KEENTURTLE - Pharmaclass®	
(((BIO.[LOINC_33914-3].[Vmes] > 35) && ("TODAY" [DIFF] (BIO.[LOINC_33914-3].[start_validity]) < {4D;}))) (((BIO.[LOINC_62238-1].[Vmes] > 35) && ("TODAY" [DIFF] (BIO.[LOINC_62238-1].[start_validity]) < {4D;}))) && (((ORDO.[NTIN_9266917].[nbRepeatDaily] == 1) & [...]) Soumis à confidentialité	
4. Conduite à tenir	
Éléments d'appréciation complémentaires (EAC)	<ul style="list-style-type: none"> o Antécédent de TIH [CIM 10 : D69.5] o CKD-EPI/MDRD [LOINC : 62238-1/33914-3] (<15ml/min) o Score de PADUA o Mesure activité anti-Xa [LOINC : 80627-3] o Thrombopénie sévère [CIM 10 : D69.6] (<50G/L)
Intervention pharmaceutique (IP)	F - Adaptation posologique [F-IP 2.7.2] en augmentant la dose à 1 fois 6 000 UI ou 2 fois 4 000 UI /jour
5. Références bibliographiques	
1. RCP des spécialités à base d'Enoxaparine	

2. *Guide d'utilisation des anticoagulants*, CHU UCL Namur, 2014.
3. *Guideline for Anticoagulation and Prophylaxis Using Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in Adult Inpatients*, State of Queensland, 2016.
4. MIRANDA S. *et al.*, *Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin*, The ITOHENOX study, 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460259>
5. Sebaaly J *et al.*, 2018. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29592538>
6. BEALL J., WOODRUFF A., HEMPEL C., WOVKULICH M., ZAMMIT K. *et al.*, *Efficacy and Safety of High-Dose Subcutaneous Unfractionated Heparin Prophylaxis for the Prevention of Venous Thromboembolism in Obese Hospitalized Patients*, *Hosp Pharm*, 2016 May, 51(5):376-81, doi: 10.1310/hpj5105-376.

6. Référencement de l'AP dans la BDC		
BDC locale	22-GHT7-IR - France	BDC du GHT Sud Lorraine
BDC francophone	NR	
BDC internationale	NR	

Exemple 4 : Dr Laurine ROBERT – Centre hospitalier universitaire de Lille (F) laurine.robert@chu-lille.fr

1. Description de la situation à risque		
Dénomination de la situation	Co-prescription d'insuline mixte ou intermédiaire et d'insuline lente -> Non-conformité aux référentiels ou contre-indication -> Risque d'hypoglycémie sévère	
Éléments d'appréciation (EA)	Présence Insuline mixte ou intermédiaire (A10AC OU A10AD), Présence Insuline lente (A10AE), Absence Nutrition entérale (A16AX)	
Type de problème lié à la pharmacothérapie (PLP)	F - Non-conformité aux référentiels ou Contre-indication [PLP 1.1]	
Conséquence redoutée	Hypoglycémie Conséquence biologique Code CIM-10 : E16.0 – Hypoglycémie médicamenteuse, sans coma E16.2 – Hypoglycémie, sans précision Gravité : Majeur si pas eu d'administration ou Critique s'il y a eu une co-administration Impact médico-économique : NR	
2. Règle en langage logique		
Insuline mixte OU intermédiaire (A10AC OU A10AD) ET insuline lente (A10AE) ET absence de nutrition entérale (A16AX)		
3. Règle en langage informatique de la situation à risque		
Editeur - Logiciel utilisé : KEENTURTLE - Pharmaclass®		
(((ORDO.[ATC_A10AC] ORDO.[ATC_A10AD]) && ORDO.[ATC_A10AE]) && [...] Soumis à confidentialité		
4. Conduite à tenir		
Éléments d'appréciation complémentaires (EAC)	Vérifier l'absence de nutrition entérale (A16AX)	
Type d'intervention pharmaceutique (IP)	Arrêt [IP 2.2] Substitution / Echange [IP 2.3]	
Gravité de la conséquence clinique	Échelle de la HAS France Majeur si pas eu d'administration Critique s'il y a eu une co-administration	
Impact médico-économique	NR	
5. Références bibliographiques		
1. RPC VIDAL.....		
6. Référencement de l'AP dans la BDC		
Base de connaissance locale	FM063.V3 France	BC CHRU LILLE
Base de connaissance francophone	Codification	
Base de connaissance internationale	Codification	

Exemple 5 : Dr Anne-Valérie LUYET - Institut central des hôpitaux, hôpital du Valais (HVS) (CH)
anne-valerie.luyet@hopitalvs.ch

1. Descriptif de la situation à risque	
Dénomination de la situation	HNF ou HBPM -> thrombopénie -> contre-indication ou risque de TIH (thrombopénie induite par l'héparine)
Éléments d'appréciation (EA)	HNF ou HBPM, Thrombocytes <50G/L
Type de Problème lié à la pharmacothérapie (PLP)	CH - Effet indésirable [CH-PLP2.1.e] ou Contre-indication [CH-2.1.a]
Conséquence redoutée	Saignements, thrombose, nécroses, ischémie ou anaphylaxie Thrombopénie induite par l'héparine (CIM10 : D695) Conséquence biologique et conséquence clinique physique Gravité : catastrophique Impact médico-économique : NR
2. Règle en langage logique	
Codes utilisés : Médicament : ATC, biologie : LOINC	
Présence d'HNF ou HBPM (B01AB) ET thrombocytes <50G/L (777-3)	
3. Règle en langage informatique	
Éditeur et logiciel utilisé : KEENTURTLE - Pharmaclass®	
ORDO.[ATC_B01AB] && (BIO.[LOINC_...]Soumis à confidentialité	
4. Conduite à tenir	
Éléments d'appréciation complémentaires (EAC)	Vérifier si d'autres causes de thrombopénies sont présentes (ex. chimiothérapie) Evaluer la probabilité de TIH (score 4t : timing, chute des thrombocytes, présence de nécroses, diagnostic alternatifs) Vérifier l'indication de l'héparine (prophylactique ou thérapeutique)
Type d'IP	CH – Substitution /échange [CH-IP 3.3]
5. Références bibliographiques	
1. www.swissmedinfo.ch	
2. Calculateur score 4T : Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia - UpToDate , uptodate.	
3. DONZE J., <i>Bréviaire clinique des médicaments</i> , Brevimed, ed. médecine et hygiène, 2ème édition, 2017, p107-109.	
4. <i>Heparin-induced Thrombocytopenia (HIT)</i> , American society of hematology, pocket guides.	
5. MARCHETTI et al., <i>Managing argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: A retrospective analysis of 729 treatment days in 32 patients with confirmed heparin-induced thrombocytopenia</i> , Br J Haematol, 2022, 00:1–25.	
6. <i>Quel anticoagulant ou antiagrégant chez le patient oncologique présentant une thrombocytopenie ?</i> Revue médicale suisse, 2023, 19 :281-5.	
6. Référencement de l'AP dans la BDC	
Base de connaissance locale	HVA16_B01AB_1

F. Base de connaissances (BDC)

Base de connaissances (BDC ou BC)

1. *Knowledge base, knowledge basis, knowledge body, KB, K-base*

2. *Définition*

Regroupement d'informations spécifiques à un domaine spécialisé sous une forme exploitable informatiquement. Elle peut contenir des règles, des faits, une foire aux questions ou d'autres représentations. [Base de connaissance — Wikipédia](#)

Partie d'un système expert contenant l'ensemble des informations, en particulier des règles et des faits, qui constituent le domaine de compétence du système. [Définition de base de connaissances | Dictionnaire français](#)

Une base de connaissance construit une interaction intelligente entre le système informatique et l'utilisateur. Elle rassemble de manière centralisée l'expertise d'un domaine, généralement formalisée de manière déclarative. Elle facilite l'harmonisation des informations, l'enrichissement et l'actualisation de la BDC ainsi que le partage entre utilisateurs.

3. *Synonymes* : Base de connaissance (sans « s »)

4. *A distinguer de* base de données (*database, data base*), *base de faits* (*facts base*)

Base de connaissances des algorithmes pharmaceutiques (BDC-AP)

1. *Knowledge base of pharmaceutical algorithms, PAK-base, knowledge base of the PDSS*

2. *Définition*

Regroupement d'algorithmes pharmaceutiques spécifiques au domaine de la pharmacie clinique sous une forme exploitable par un système d'aide à la décision pharmaceutique. Dans la base de connaissances des AP, les concepts sont sémantiquement définis, interopérables et reliés pour cibler la détection de PLP et leur résolution par IP.

3. *Synonymes*

Base de connaissances du système d'aide à la décision pharmaceutique, BDC-SADP

4. *A distinguer de termes inappropriés* : Base de données, base de faits, corpus, bibliothèque

5. Schéma

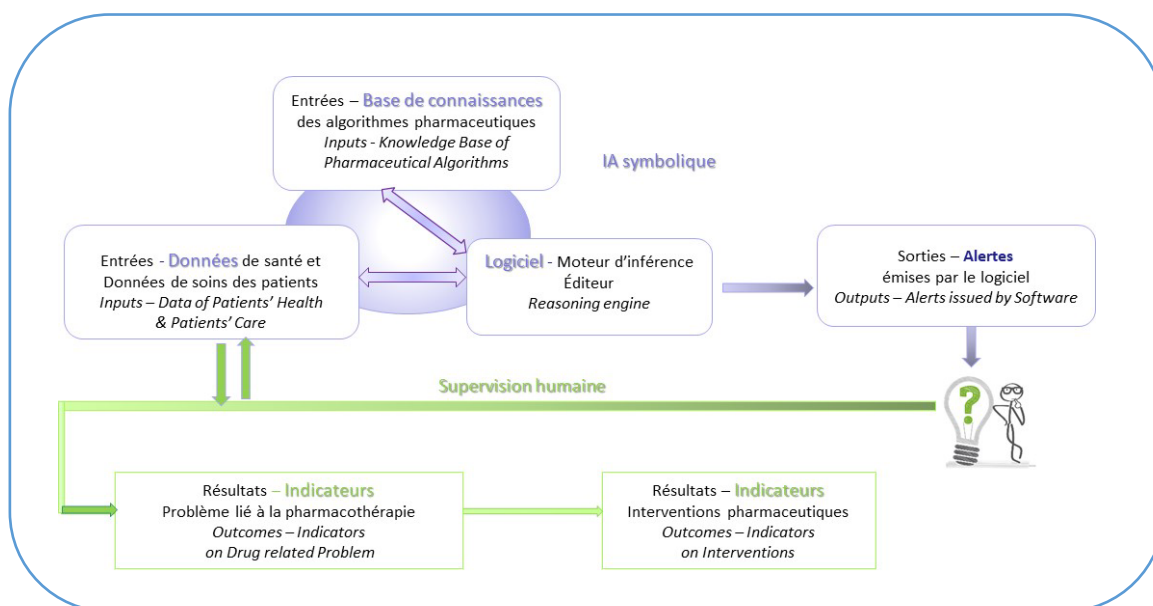


Figure 2 – Fonctionnement d'un système d'aide à la décision pharmaceutique en pharmacie clinique

G. Correspondance entre les classifications en pharmacie clinique

Niveaux de gravité des événements indésirables et impact sur la sécurité des personnes

Niveaux de gravité		Impact sur la sécurité des personnes
Potentielle		La règle ne cible aucun DRP particulier, mais une situation qui pourrait conduire à un DRP
A [1, 2]		
Mineure	Effet négligeable sur la réalisation de la mission	Néant
CD [3, 4]		Sans conséquence pour le patient Une optimisation du traitement est possible (3) ou souhaitable (4)
Significative	Impact sur la performance de la mission Partiellement réalisée, retardée, solution dégradée	Néant
E [5, 6]		Surveillance indispensable pour le patient mais sans conséquence clinique pour lui Une modification du traitement est nécessaire
Majeure	Impact sur la performance de la mission Échec de la mission	Néant
F [7, 8]		A l'origine d'une atteinte physique ou psychologique réversible qui nécessite un traitement ou une intervention ou un transfert vers un autre établissement, induction ou allongement du séjour hospitalier

		Une modification du traitement est indispensable
Critique GHI [9, 10]	Impact irréversible sur la sécurité des personnes Échec de la mission	Événement ou défaut de prise en charge Atteinte physique ou psychologique irréversible A l'origine d'une atteinte physique ou psychologique permanente irréversible Une modification du traitement est indispensable
Catastrophique GHI [9, 10]	Impact sur la performance de la mission Échec de la mission	Événement ou défaut de prise en charge Atteinte physique ou psychologique non réversible pouvant aller jusqu'au décès Mise en jeu du pronostic vital ou décès du patient Une modification du traitement est indispensable

* En noir : niveaux de gravité et impact d'après la HAS, F - * En bleu : niveaux de gravité des erreurs médicamenteuses d'après la SFPC 2012, F - * En vert : niveaux de gravité d'après NCC MERP USA & REMED F & Hôpitaux du Valais, CH

Classifications des Problèmes liés à la pharmacothérapie (PLP)

F – SFPC		CH – GSASA	B – UCL
1.1	Non-conformité aux référentiels ou contre-indication	Choix du traitement	1 Absence d'indication, redondance ou durée trop longue Le patient reçoit un médicament dont il n'a pas ou plus besoin
1.1.1	Non-conformité du choix du médicament au livret thérapeutique Il existe un équivalent au livret thérapeutique.		3 Médicament coûteux avec alternative efficace Le patient reçoit un médicament coûteux alors qu'il pourrait en recevoir un autre tout aussi efficace mais moins cher Ex : alternative efficace au formulaire hospitalier
1.1.2	Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus, recommandations ou référentiels	2.1.g Choix du traitement Pas de conformité aux référentiels thérapeutiques ou médicament potentiellement inapproprié (PIM) Le choix du médicament ne correspond pas aux lignes directrices actuelles en matière de traitement ou n'est pas adéquat en raison des caractéristiques ou paramètres du patient (p.ex. âge)	1.1.2 Absence d'indication Preuves d'efficacité insuffisantes dans la littérature Ex : Médrol® PO chez un patient BPCO Gold1 en traitement chronique 3 Médicament coûteux avec alternative efficace Le patient reçoit un médicament coûteux alors qu'il pourrait en recevoir un autre tout aussi efficace mais moins cher Ex : alternative efficace au formulaire hospitalier, spécialité efficace moins coûteuse disponible, générique disponible, atient n'entre pas dans les conditions de remboursement du médicament prescrit mais une autre spécialité efficace dans cette indication et remboursés est disponible. 4 Principe actif pas un 1^{er} choix Le patient reçoit un principe actif qui n'est pas un 1 ^{er} choix selon les recommandations. Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus, guidelines ou recommandations existantes. Il existe un autre principe actif disponible plus efficace ou plus sûr dans cette indication. Ex : patient diabétique hypertendu traité par un antagoniste calcique alors qu'un IECA serait un 1 ^{er} choix pour lui.
1.1.3	Contre-indication à l'usage de ce médicament Ex : le patient présente un terrain qui contre-indique	2.1.a Choix du traitement Contre-indication Le patient présente une contre-indication relative ou absolue à la thérapie	6 Contre-indication absolue ou relative Le patient reçoit un médicament qui lui est contre-indiqué ou pour lequel une précaution particulière

le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.			de la notice devrait être envisagée compte tenu de la situation médicale ou d'une allergie connue
		6.1	Contre-indication absolue ou relative
		6.2	Interaction médicament/pathologie potentielle et/ou réelle Ex : asthme et bêtabloquants, aspirine non stoppée avant intervention
		6.3	Allergie ou intolérance connue Ex : prescription de codéine à un patient allergique à la morphine
1.2	Indication non traitée	2.1.g	Choix du traitement Pas de conformité aux référentiels thérapeutiques ou médicament potentiellement inapproprié (PIM) Le choix du médicament ne correspond pas aux lignes directrices actuelles en matière de traitement ou n'est pas adéquat en raison des caractéristiques ou paramètres du patient (p.ex. âge)
1.2.1	Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide		2
1.2.2	Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.		2.1
1.2.3	Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.		2.2
		2.6.a	Logistique Médicament prescrit non disponible Médicament pas en stock, rupture de stock ou tout autre problème logistique dans l'approvisionnement du médicament

1.2.4	Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.				
1.3	Sous-dosage		Choix de la dose	7	Dose unitaire ou journalière trop faible Le patient reçoit trop peu du médicament, il risque un sous dosage
1.3.1	Posologie infra-thérapeutique Le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps).	2.3.a	Dose trop faible La dose choisie est trop élevée pour la situation en question y compris en raison d'une altération de la fonction rénale etc.	7.1	Dose inadaptée à l'indication Ex : Amoxi-clav 500mg 2x/j pour une pneumonie acquise en communauté
				7.3	Problème de fréquence d'administration
				7.4	Dose inadaptée au patient : âge, fonction rénale, influence d'une dialyse...
				7.5	Taux sanguin observé non thérapeutique
1.3.2	La durée de traitement est anormalement raccourcie Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours	2.4	Durée du traitement Durée du traitement inapproprié Durée du traitement trop longue ou trop courte	2	Durée trop courte
				2.3	La durée de traitement est trop courte. Le traitement est interrompu trop tôt ou trop brusquement Ex : ciprofloxacine 500mg 2x/j pendant 3 jours pour une cystite chez un homme
1.4	Surdosage		Choix de la dose	1.3	Durée trop longue
1.4.1	Posologie supra-thérapeutique Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient ou à une fréquence trop importante ou sur une durée trop longue Il existe une accumulation du médicament.	2.3.b	Dose trop élevée La dose choisie est trop élevée pour la situation en question, y compris en raison d'une altération de la fonction rénale.	1.3.1	Durée du traitement trop longue, le traitement est prolongé sans indication Ex : Ciprofloxacine 500mg 2x/j pdt 7jours pour une cystite non compliquée chez une femme
				1.4	Traitement maintenu alors qu'il est inefficace
				7	Dose unitaire ou journalière trop élevée Le patient reçoit trop du médicament, il risque un surdosage
				7.1	Dose inadaptée à l'indication
				7.3	Problème de fréquence d'administration Ex : Augmentin 875mg 4x/j au lieu de 3x/j
				7.4	Dose inadaptée au patient : âge, fonction rénale, influence d'une dialyse, etc.
				7.5	Taux sanguin observé non thérapeutique
				8	Techniques d'administration/manipulation inappropriées La technique avec laquelle le médicament est conservé, préparé ou administré au patient est inadéquate
				8.3	Durée ou vitesse de la perfusion inappropriées
1.4.2	Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance			7.2	Duplication de principe actif Ex : Perfusalgan® + Dafalgan®

Ex : Doliprane® et Di-Antalvic®		
1.5	Médicament non indiqué	1 Absence d'indication ou redondance ou durée trop longue
1.5.1	Prescription d'un médicament sans indication justifiée	1.1.1 Absence d'indication Médicament prescrit sans indication valable Ex : Augmentin® dans une infection virale
	2.1.b Choix du traitement Médicament non indiqué Médicament utilisé sans indication	1.4 Absence d'indication Médicament maintenu alors qu'il est inefficace
1.5.2	Prescription d'un médicament sur une durée trop longue sans risque de surdosage Ex : antibiothérapie sur 15 jours	1.3.1 Durée trop longue Durée du traitement trop longue, le traitement est prolongé sans indication Ex : Ciprofloxacine 500mg 2x/j pdt 7jours pour une cystite non compliquée chez une femme
1.5.3	Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique Ex : Josir® et Xatral®	1.2 Redondance Prescription de 2 médicaments de la même classe thérapeutique, sans indication pour la combinaison, menant à une redondance pharmacologique Ex : Temesta® et Clozan® pris au coucher pour l'insomnie
1.6	Interaction	11 Interaction médicamenteuse
Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament. Il peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante : - D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. - Interaction publiée mais non validées par le TIM de l'ANSM.		2.1.d Interaction médicamenteuse Association d'un médicament avec un autre médicament ou avec des aliments, avec une conséquence négative potentielle ou avérée
		Les médicaments du patient interagissent réellement ou potentiellement de manière néfaste Interaction pharmacocinétique ou pharmacologique, potentielle ou réelle induisant une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante Ex : Lanoxin® + Cordarone® Ex : administration de Lomudal® et Atrovent® en aérosol en même temps alors qu'il faudrait séparer les 2 car il existe un risque de précipitation
1.7	Effet indésirable Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique, biologique ou cinétique.	10 Effet indésirable Le patient développe un effet indésirable inévitable à son traitement Effet secondaire inévitable alors que le médicament est indiqué, administré à la bonne posologie, bonne durée et absence d'interaction (<i>adverse drug reaction</i>)
	2.1.e Effet indésirable Réponse non voulue ou nocive à un médicament administré à des posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou pour une modification d'une fonction physiologique	

			<i>Ex : éruption cutanée chez un patient dont l'allergie à ce médicament était inconnue</i>
1.8 Voie et/ou administration inappropriée Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée	2.2 Choix de la forme galénique Voie ou forme d'administration médicamenteuse inappropriée Voie ou méthode d'administration du médicament incorrecte ou forme inadaptée ou incompatibilité	5 Voie ou forme inappropriée Le médicament que le patient reçoit est formulé ou administré par une voie qui n'est pas le meilleur choix	
1.8.1 Autre voie plus efficace ou moins coûteuse à efficacité équivalente		5.1 Autre voie d'administration d'efficacité au moins équivalente Ex : passage IV – PO	
1.8.2 Méthode d'administration inadéquate Reconstitution, dilution, manipulation, durée		8 Techniques d'administration/manipulation inappropriées La technique avec laquelle le médicament est conservé, préparé ou administré au patient est inadéquate	
		8.1 Mauvaise reconstitution, dilution : Incompatibilité physico-chimique « Médicament-Perfusion » ou « Médicament-Médicament » Ex : administration de Lomudal® et Atrovent® en aérosol en même temps alors qu'il faudrait séparer les 2 car il existe un risque de précipitation	
1.8.3 Choix inadapté de la galénique		5.2 Galénique inadaptée Ex : comprimé gastro-résistant prescrit pour une administration par sonde	
		5.3 Médicament mal pratique pour le patient Ex : aérosol doseur et difficulté de coordination chez un enfant	
1.8.4 Libellé incomplet Absence de dosage, etc.			
1.8.5 Plan de prise non optimal Répartition horaire et moment	2.5.b Utilisation du médicament Moment ou fréquence d'administration inappropriée Mauvais synchronisation dans la prise de médicament au regard du rythme circadien ou de la prise alimentaire ou non-respect de l'intervalle posologique	9 Moment d'administration inapproprié Le patient reçoit le médicament au mauvais moment Ex : levothyroxine avec un repas, oubli de l'arrêt d'un gavage avant l'administration par sonde de ciprofloxacine, Trazolan® le matin pour dépression et insomnie au lieu du soir	
1.9 Traitement non reçu	2.5.a Utilisation du médicament Traitement non reçu Tout problème ou circonstance qui n'a pas permis au patient d'obtenir le traitement prescrit initialement	8 Techniques d'administration/manipulation inappropriées La technique avec laquelle le médicament est conservé, préparé ou administré au patient est inadéquate Ex : Ecrasement d'un comprimé à libération prolongée, ouverture d'une gélule gastro-résistante, conservation à température	

		ambiante d'un médicament réfrigéré
1.9.1 Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables Risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion.		8.1 Mauvaise reconstitution, dilution : Incompatibilité physico-chimique « Médicament-Perfusion » ou « Médicament-Médicament » Ex : administration de Lomudal® et Atrovent® en aérosol en même temps alors qu'il faudrait séparer les 2 car il existe un risque de précipitation
1.9.2 Problème d'observance ou d'adhésion		13 Mauvaise compliance du patient Le patient ne prend pas ses médicaments ou les prend mal Ex : le patient prend son somnifère à midi parce qu'il ne sait pas à quoi sert ce médicament
1.10 Monitoring à suivre Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement Suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)	2.3.c Choix de la dose Suivi inapproprié /manquant Processus inapproprié ou inexistant dans l'observation et la détection des effets ou de la sécurité de la thérapie, incluant le suivi thérapeutique des médicaments (TDM)	12 Monitoring ou suivi inappropriés Le suivi nécessaire des paramètres du patient liés au traitement est inadapté
		12.1 Examen, suivi biologique ou cinétique ou TDM liés au médicament nécessaire mais non demandé Ex : glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration du médicament, etc.
		12.2 Examen, suivi biologique ou cinétique, TDM, liés au médicament demandé mais non nécessaire
		12.3 Erreur de prélèvement Ex : mauvais tube, mauvaise conservation, mauvais moment, etc.
		12.4 Influence d'un médicament sur un test de laboratoire, un examen
	2.1.f Choix du traitement Donnée lacunaire sur le patient Manque d'information sur les diagnostics, les thérapies et/ ou le déroulement	15 Problème administratif Le pharmacien détecte une erreur d'écriture ou une information incomplète dans le dossier ou les prescriptions Ex : non justification des modifications de traitement dans la lettre de sortie, échange pour un médicament au formulaire non remodifié à la sortie, attestation oubliée, date de fin de traitement non précisée
	2.6b Erreur dans le circuit du médicament Toute erreur pouvant apparaître au cours de la prescription, transcription, distribution ou	

	administration du médicament	
	2.7.a Question à visée éducative du personnel soignant Le personnel soignant et médical manque d'informations sur la thérapie ou la maladie	14 Question à visée purement éducative Le pharmacien est appelé à répondre à une question à visée purement éducative sans lien avec un problème du traitement d'un patient particulier On demande au pharmacien de répondre à une question générale sans lien direct avec le traitement d'un patient Ex : l'infirmière range son stock et demande à quoi sert l'un des médicaments, le médecin demande d'analyser la littérature pour comparer 2 IPP
	2.7.b Question à visée éducative du patient Le patient manque d'information sur sa thérapie ou sa maladie	
	Autre 2.7.c Toute raison qui ne peut pas être classée dans les indications ci-dessus	16 Autre
<i>Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique, Groupe d'experts SFPC, Juin 2004 et Copyright 2004.</i>	<i>Documentation des activités cliniques, GSASA, Manuel descriptif version française, updated 2021.</i>	<i>Pr. Olivia DALLEUR. DES de Pharmacie hospitalière clinique, Université catholique de Louvain, 2007.</i>

Classifications des interventions pharmaceutiques (IP)

F – SFPC		CH – GSASA		B – UCL	
2.1	Ajout - Prescription nouvelle Ajout d'un médicament au traitement d'un patient	3.1	Initiation ou reprise d'un traitement Introduction d'un médicament dans le plan de traitement	b	Initiation ou Reprise d'un traitement
				b.1	Ajout d'un médicament au traitement d'un patient Ex : suite à une anamnèse plus complète, un nouveau traitement, proposition d'un patch de nicotine pour substitution tabagique
				b.2	Rallongement d'une durée de traitement jugée trop courte
2.2	Arrêt Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution ou échange	3.2	3.2 Arrêt d'un traitement Retirer un médicament sans le substituer par un autre pour la même indication	a	Arrêt d'un traitement ou sevrage Arrêt d'un médicament du traitement du patient sans substitution
				a.1	Arrêt car absence d'indication
				a.2	Arrêt car durée trop longue
				a.3	Diminution progressive car instauration d'un schéma progressif Ex : instauration d'un sevrage aux corticoïdes
2.3	Substitution /échange Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient	3.3	Substitution/échange Remplacer un médicament par un autre pour la même indication	c	Substitution ou échange Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique
2.3.1	Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché ou thérapeutiques, issues du formulaire local)			c.4	Médicament générique
				c.3	Médicament moins coûteux
				c.2	Médicament au formulaire
2.3.2	L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé			c.1	Principe actif alternatif, plus sûr, plus EBM
2.3.3	L'alternative est mieux adaptée au patient			c.1	Principe actif alternatif, plus sûr, plus EBM
				c.5	Substitution pour un sevrage

				Ex : passage à une Benzodiazépine à longue demi-vie pour commencer un sevrage
				c.6 Adaptation de l'antibiotique à l'antibiogramme
2.4	Choix de la voie d'administration	3.6	Modification de la voie d'administration Trouver une voie d'administration des médicaments appropriée	d Modification de la voie d'administration ou formulation
2.4.1	Relais voie injectable vers voie orale par : Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente			d.1 Relais IV /Per os pour un équivalent
2.4.2	Relais voie injectable vers voie orale par : Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée			d.2 Relais IV /Per os pour un même principe actif
2.4.3	Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient			d.3 Choix d'une voie d'administration plus appropriée au patient
				d.4 Changement de formulation (même voie) pour une galénique plus adaptée au patient Ex : choix d'un médicament non enrobé écrasable pour une administration par sonde
2.5	Suivi thérapeutique	3.5	Suivi thérapeutique Observer, rapporter ou détecter les effets d'une administration médicamenteuse sur un individu, en fonction de l'indication et de l'innocuité ou l'efficacité, incluant le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) (<i>TDM : therapeutic drug management</i>)	g Optimisation du suivi/monitoring ou demande d'avis d'un spécialiste
2.5.1	Suivi biologique ou clinique ou cinétique... Ex : INR, kaliémie, etc.			
2.5.2	Demande / arrêt du dosage d'un médicament.			g.1 Conseil sur le monitoring avec instauration/arrêt/fréquence d'un dosage

2.5.3	Demande / arrêt prélèvement biologique.		g.2	Conseil sur le suivi avec instauration/arrêt/fréquence des paramètres biologiques Ex : suivi de l'INR chez un patient sous Sintrom® et Flagyl®	
			g.3	Demande d'avis d'un spécialiste	
2.6	Optimisation des modalités d'administration	3.7	Optimisation des modalités d'administration Changer le plan de traitement pour s'adapter au patient ou pour optimiser la réponse aux médicaments (p.ex intervalles entre les repas, posture, prise à jeun, difficulté de déglutition, etc.)	f	Modification de technique ou de moment d'administration Adaptation du moment et des techniques d'administration
2.6.1	Plan de prise Répartition des prises par rapport aux repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie.		f.1	Choix du moment d'administration en fonction des repas ou des interactions sans modification de la dose	
2.6.2	Plan de prise Conseils de prise optimale (Ex : prise à jeun, à distance des repas, en position debout, etc.).				
2.6.3	Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage...) Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion, etc.		f.2	Précision des modalités d'administration (reconstitution, dilution, durée d'une perfusion, etc.) de prélèvement	
2.7	Adaptation posologique	3.4	Adaptation posologique	e	Changement de dose ou de fréquence Augmentation ou diminution des doses tenant compte des recommandations internationales, de la cinétique du médicament chez ce patient (âge, poids, clairance rénale, etc.)
2.7.1	Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite en tenant compte d'un résultat de concentration de ce	3.4	Ajuster la dose médicamenteuse ou la durée de la thérapie au regard des conditions médicales et personnelles		

médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.		
2.7.2 Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses ou de la fréquence avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.		
2.7.3 Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte ou raccourcissement d'une durée trop longue		b.2 Rallongement d'une durée de traitement jugée trop courte
	3.8 Information du personnel médical et soignant Informers les soignants et les médecins sur un problème ou une situation	i Information à l'équipe soignante Réponses aux questions à visée purement éducatives du médecin, des infirmiers
	3.9 Conseil au patient, éducation Conseiller et renseigner le patient sur sa médication	h Conseil au patient, éducation Recommandations, enseignement au patient
	3.10 Clarification du dossier Compléter ou corriger le dossier patient	j Clarification du dossier ou du traitement de sortie Modifications administratives Ex : compléter la lettre de sortie, prévenir le médecin qu'une attestation est requise, etc.
	3.11 Annonce de pharmacovigilance Rapporter les réactions indésirables des médicaments à un centre de pharmacovigilance	
	3.12 Autre Toute intervention qui ne peut être classées dans les catégories ci-dessus	k Autre
<i>Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique, Groupe d'experts SFPC, Juin 2004 et Copyright 2004.</i>	<i>Documentation des activités cliniques, GSASA, Manuel descriptif version française, updated 2021.</i>	<i>Pr. Olivia DALLEUR. DES de Pharmacie hospitalière clinique, Université catholique de Louvain, 2007.</i>

Abréviations

AP	Algorithme pharmaceutique
BC ou BDC	Base de connaissances
BC-AP ou BDC-AP	Base de connaissances des algorithmes pharmaceutiques
EA	Éléments d'appréciation
GT	Groupe de travail
IP	Intervention pharmaceutique
Non J	Non avec justifications
Oui S	Oui avec suggestions
PLP	Problèmes liés à la pharmacothérapie
SADP	Système d'aide à la décision pharmaceutique

Références

1. *Intelligence artificielle et action publique : construire la confiance, servir la performance*, Conseil d'état, France, Conseil-etat.fr, 31 août 2022, dernière consultation le 25/10/2024.
2. *Ethics Guidelines for Trustworthy AI*, High-Level Expert Group on Artificial Intelligence, European Commission, 2019, dernière consultation le 31/12/2023.
https://www.europarl.europa.eu/cmsdata/196377/AI%20HLEG_Ethics%20Guidelines%20for%20Trustworthy%20AI.pdf
3. GRINBAUM A., *Paroles de machine : Dialoguer avec une IA*, HumenSciences, coll. "Quoi de neuf en sciences ?", 2023, ISBN-13, 978-2379315909. 191p.
4. DUFAY E., POTIER A., *D'innovation en innovation, notre métier évolue et l'intelligence artificielle annonce un virage incontestable*, Dossier du CNHIM. 2024, XLV (1): 5.
5. HAK F., GUIMARAES T., SANTOS M., *Towards effective clinical decision support systems: A systematic review*, PLoS One, 2022 Aug 15, 17(8):e0272846.
6. JOHNS E., ALKANJ A., BECK M., *et al.*, *Using machine learning or deep learning models in a hospital setting to detect inappropriate prescriptions: a systematic review*, Eur J Hosp Pharm, 2024, 31:289-294.
7. DISSANAYAKE PI., COLLICHIO TK., CIMINO JJ., *Using clinical reasoning ontologies to make smarter clinical decision support systems: a systematic review and data synthesis*, J Am Med Inform Assoc, 2020, 27 : 159-74.
8. DOUTHIT DJ., STAES CJ., DEL FIOLE G., RICHISSON RL., *A thematic analysis to examine the feasibility of EHR-based clinical decision support for implementing Choosing Wisely® guidelines*, JAMIA Open, 2021, 4(2).
9. SKALAFORIS C., RENY JL., STIRNEMANN J., GROSGURIN O., EGGIMANN F., GRAUSER D. *et al.*, *Development and assessment of PharmaCheck: an electronic screening tool for the prevention of twenty major adverse drug events*, BMC Decis Mak, 2022, 22(1):146.
10. POTIER A., DUFAY E., DONY A., DIVOUX E., ARNOUX L.A., BOSCHETTI E. *et al.*, *Pharmaceutical algorithms set in a real time clinical decision support targeting high-alert medications applied to pharmaceutical analysis*, Int J Med Inform, 2022, 160:104708.
11. ROBERT L., CUVELIER E., ROUSSELIERE C., GAUTIER S., ODOU P., BEUSCART J.B., DECAUDIN B., *Detection of Drug-Related Problems through a Clinical Decision Support System Used by a Clinical Pharmacy Team*, Healthcare (Basel), 2023, 11(6):827.
12. BOUET J., POTIER A., MICHEL B., MONGARET C., ADE M., DONY A., LAROCK A.S., DUFAY E., *Clinical risk assessment of modelled situations in a pharmaceutical decision support system: a modified e-Delphi exploratory study*, Int J Clin Pharm, 2024 Jun, 46(3):727-735.
13. DUFAY E., POTIER A., *Les premiers apports de l'IA à la pharmacie Clinique*, Dossier du CNHIM, 2024, XLV (1): 12-8.
14. CONORT O., BEDOUCH P., JUSTE M., AUGEREAU L., CHARPIAT B., ROUBILLE R., *et al.*, *Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique*, J Pharm Clin, 2004, 23(3):141-7.
15. DALLEUR O. *et al.*, *Mode d'emploi du formulaire d'interventions de pharmacie clinique*, Université catholique de Louvain, 2007 : 9p.
16. *Manuel descriptif du système de classification GSASA*, Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux, update 2021.
<https://www.gsasa.ch/fr/activites-de-la-gsasa/ressort-services-pharmaceutiques/activites-pharmacie-clinique/?oid=10135&lang=fr> dernière consultation le 30/09/2024

17. *Classification for Drug related problems*, Pharmaceutical Care Network Europe, V8.02, 2017. <https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802> ; dernière consultation le 31/12/2023.
18. SEROUSSI B., BOUAUD J., *Systèmes informatiques d'aide à la décision en médecine : panorama des approches utilisant les données et les connaissances*, Prat Neurol FMC, 2014, 5 (4):303–16
19. CIMINO JJ., *Putting the “why” in “EHR”: capturing and coding clinical cognition*, J Am Med Inform Assoc, 2019, 26(11):1379–84.
20. BEDOUCH P., SYLVOZ N., CHARPIAT B., JUSTE M., ROUBILLE R., ROSE F.X. *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
21. SKALAFOURIS C., BLANC A.L., GROSGURIN O., MARTI C., SAMER C., LOVIS C., BONNABRY P., GUIGNARD B., *Development and retrospective evaluation of a clinical decision support system for the efficient detection of drug-related problems by clinical pharmacists*, Int J Clin Pharm, 2023, 45(2):406-413.
22. POTIER A., ADE M., HUGUET A. *et al.*, *Démarche pour implanter un système d'aide à la décision pharmaceutique : détecter et résoudre les problèmes liés à la pharmacothérapie*, J Pham Clin 2023, 42(3):1-10.
23. QUINTENS C., DE RIJDT T., VAN NIEUWENHUYSE T., SIMOENS S., PEETERMANS W.E., VAN DEN BOSCH B., CASTEELS M., SPRIET I., *Development and implementation of “Check of Medication Appropriateness” (CMA): Advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance*, BMC Med. Inform Decis Mak, 2019, 19:29.
24. ROBERT L., ROUSSELIERE C., BEUSCART J.B., GAUTIER S., DELPORTE L., LAFICI G. *et al.*, *First French-speaking days of users of decision support system in clinical pharmacy: Feed-back and perspectives*, Ann Pharm Fr, 2023, 81(6):1018-30.
25. Agence nationale d'appui à la performance (ANAP) <https://anap.fr/s/article/systemes-aide-a-la-decision-pharmaceutique-glossaire-des-termes>.
26. ROBERT L. *et al.*, *Glossaire des termes employés lors de l'utilisation d'un système d'aide à la décision pharmaceutique : création via une méthodologie Delphi*, Ann Pharm, 2025. <https://anap.fr/s/article/systemes-aide-a-la-decision-pharmaceutique-glossaire-des-termes>.
27. BEDOUCH P., *Développement de la pharmacie clinique en France : des années 1980 à aujourd'hui*, Dossier du CNHIM, 2024, XLV(1): 9-11.
28. CANADAY B.R., YARBOROUGH P.C., *Documenting pharmaceutical care: creating a standard*, Ann Pharmacother, 1994 Nov, 28(11):1292-6.
29. HL7, *FHIR Clinical Guidelines* (v1.0.0) <http://hl7.org/fhir/uv/cpg/index.html> (2022), dernière consultation le 30/09/2024.
30. TOLLEY C.L., SLIGHT S.P., HUSBAND A.K., WATSON N., BATES D.W., *Improving medication-related clinical decision support*, Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(4):239-246.
31. TU S.W., MUSEN M.A., *Modeling data and knowledge in the EON guideline architecture*, Stud Health Technol Inform, 2001, 84(Pt 1):280-4.
32. MEDLOCK S., OPONDO D., ESLAMI S., ASKARI M., WIERENGA P., DE ROOIJ S.E., ABU-HANNA A., *LERM (Logical Elements Rule Method): a method for assessing and formalizing clinical rules for decision support*, Int J Med Inform, 2011 Apr, 80(4):286-95
33. *Stratégie nationale de santé 2023-2033*, ministère de la Santé et de la prévention <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/strategie-nationale-de-sante-2023-2033-ouverture-d-une-consultation-publique-en> ; dernière consultation le 31/12/2023.
34. SHIFFMAN R.N., MICHEL G., ESSAIHI A. *et* THORNQUIST E., *Bridging the guideline implementation gap: a systematic, document-centered approach to guideline implementation*, J Am Med Inform Assoc, 2004, 11:418-26.
35. SVÁTEK V., RŮŽICKA M., *Step-by-step mark-up of medical guideline documents*, Int J Med Inform, 2003 Jul, 70(2-3):329-35.

36. *Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, European Society of Cardiology, Eur Heart J, 2021, 42:3599-726.
 37. *Prise de position sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2*, Société francophone du diabète, Med Mal Metab, 2021, 15:781–801.
 38. LAPOSTOLLE S., *La communauté académique pharmaceutique crée un consortium en faveur de l'IA*, TIC Santé, 27 février 2020.
 39. RIOUFOL C., FANCIULLINO R., CAZIN J.L., RANCHON F., BOULIN M., *Pharmacie Clinique Oncologique : enjeux et perspectives*, Dossier du CNHIM, 2024, XLV(1):22-24.
 40. La REMED, Société française de pharmacie clinique, 2013, 88p.
 41. *NCC MERP Index for categorizing medication errors; algorithm*, NCC-MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention), published online 2001. Accessed March 26, 2019. <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/algorColor2001-06-12.pdf>
 42. *Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé*, Haute autorité de santé, France, 2012, Fiche 9, 103.
-