HAL
open science

Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles & propositions d'améliorations

Frédéric Mille

To cite this version:

Frédéric Mille. Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles & propositions d'améliorations. Autre [q-bio.OT]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2008. Français. NNT : . tel-00354268

HAL Id: tel-00354268

https://theses.hal.science/tel-00354268v1

Submitted on 19 Jan 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

INFORMATIQUE MEDICALE

Présentée par

M MILLE FREDERIC

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles & propositions d'améliorations

soutenue le 23 décembre 2008

devant le jury composé de :

Madame	Françoise	BRION	Examinateur
Monsieur	Patrice	DEGOULET	Directeur de thèse
Madame	Marie-Christine	JAULENT	Examinateur
Monsieur	Pierre	LEBEUX	Rapporteur
Monsieur	Alain	MALLET	Examinateur
Monsieur	Patrice	PROGNON	Rapporteur
Monsieur	Alain	VENOT	Examinateur
Monsieur	Jean-François	VIBERT	Examinateur

Université Pierre & Marie Curie-Paris 6

Bureau d'accueil, inscription des doctorants et base de données

Esc G, 2ème étage

15 rue de l'école de médecine

75270-PARIS CEDEX 06

Tél. Secrétariat: 01 42 34 68 35

Fax: 01 42 34 68 40

Tél. pour les étudiants de A à EM: 01 42 34 69 54

Tél. pour les étudiants de EN à ME: 01 42 34 68 41

Tél. pour les étudiants de MF à Z: 01 42 34 68 51

E-mail: scolarite.doctorat@upmc.fr

Remerciements

A Mr le professeur Patrice Degoulet : merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse pour ce sujet qui me tenait à cœur.

A Mme Marie-Christine Jaulent qui au-delà de son rôle de directrice de l'UMRS 872 eq 20 m'a soutenu dans mon travail par ses conseils, ses encouragements et son travail de relecture de mes articles.

A Mr le professeur Pierre Lebeux qui a accepté d'être rapporteur de ce travail.

A Mr le professeur Patrice Prognon qui a accepté d'être le rapporteur « pharmacien » de ce travail. J'ai bien conscience que l'informatique médicale n'est pas votre premier domaine d'expertise mais la vision d'un pharmacien était indispensable pour juger ce travail.

A Mme le professeur Françoise Brion : un étudiant a dit un jour de vous, que vous êtes une mère pour les étudiants. Je compléte cette phrase en ajoutant que vous êtes une mère pour vos internes, assistants et pharmaciens. Merci de m'avoir fait bénéficier de votre dynamisme, aussi bien durant mon internat que durant mon assistanat. Merci également d'avoir accepté de participer à ce jury. Soyez assurée de ma considération et de ma gratitude.

A Mr le professeur Alain Venot : merci de me faire profiter une nouvelle fois après mon DEA dans votre laboratoire, de votre expérience en acceptant de juger ce travail.

A Mr le professeur Alain Mallet & Mr Jean-François Vibert qui ont accepté de participer à ce jury, sans me connaître auparavant.

A Jean-Eudes Fontan qui par sa folie (un pharmacien encadrant un DESS d'informatique ? ! ?) est à l'origine de mon cursus dans l'informatique médicale.

Au produit CELINE® de la SCHWARTZ corporation® qui m'a assisté dans la relecture de ce mémoire.

A ma famille : normalement, c'est fini.

A mes collègues assistants : Miss Monde alias Pol Pot, Loulou alias Ceauşescu, Maumaud qui par leurs encouragements ont su me soutenir pour mener en parallèle cette thèse et mon travail de pharmacien assistant.

Aux promotions mai 2005 – octobre 2008 d'internes de la pharmacie de l'hôpital Robert Debré (Grégory, Ahn Tu, Benoît, Julien, Antoine, Sophie N, Tiphaine, Sarah, Céline, Anne-Sophie, Mélanie, Charlotte, Emmanuelle, Adeline, Vanida, Albert, Mahamadou, Loundja, Aurore, Romy, Sophie B, Nicolas, Laurence) qui ont subi ma présence durant leurs gardes : je sais que ce n'est pas toujours évident d'avoir « un chef sur le dos » durant ses gardes.

.

Listes des publications 7

1. **Publications internationales à comités de lecture** 7

2. **Publications nationales à comités de lecture** 7

Liste des abbréviations 8

GLOSSAIRE 10

Introduction 12

1. **Contexte** 12

2. **Domaines de recherche** 13

2.1 Informatique médicale 13

2.2 Ingénierie des connaissances 14

3. **Organisation du mémoire** 14

Chapitre 1: Evénement médicamenteux iatrogène et Erreur médicamenteuse 17

1. **Introduction** 17

2. **Définitions** 17

2.1 Evénements médicamenteux iatrogènes (EMI) – Adverse Drug Events (ADE) 17

2.2 Evénements médicamenteux iatrogènes inévitables – Adverse Drug Reactions (ADR) 18

2.3 Erreurs médicamenteuses – Medication errors (ME) 19

2.4 Interaction médicamenteuse (IAM) – drug-drug interaction (DDI) 19

3. **Epidémiologie des erreurs médicamenteuses** 20

4. **Prévention des erreurs médicamenteuses par les systèmes informatiques** 22

4.1 Principes généraux 22

4.2 Technologies disponibles 28

5. **Synthèse** 30

Chapitre 2 : Computerized Prescriber Order Entry et – Clinical decision support system 33

1. **Définitions** 33

1.1 Système de prescription informatisée – Computerized Prescriber Order Entry (CPOE) 33

1.2 Systèmes d'aide à la décision médicale – Clinical decision support system (CDSS) 33

2. **Place dans la prévention des EMI et des erreurs médicamenteuses** 36

2.1 Domaines d'action des CPOE 36

2.2 Domaines d'application des CDSS 37

3. Impact des CPOE-CDSS sur les erreurs médicamenteuses 39
3.1 Impact des CPOE 39
3.2 Impact des CDSS 42
4. Synthèse 44
Chapitre 3 : Limites des CPOE-CDSS 46
1. Etat de l'art 46
1.1 Limites des CPOE 46
1.2 Limites des CDSS 52
1.3 Limites des CDSS : cas particulier des systèmes de détection des interactions médicamenteuses 60
2. Etude d'un cas : l'hôpital Robert Debré 62
2.1 L'hôpital Robert Debré et PCS® 62
2.2 Objectifs de l'étude 63
2.3 Méthodes 64
2.4 Résultats 65
2.5 Conclusion / discussion 70
3. Limites des CPOE / CDSS : synthèse 72
Chapitre 4 : Les systèmes de détection des interactions médicamenteuses 74
1. Etat de l'art 74
2. Problématique 76
2.1 Etat de l'art 76
2.2 Etude d'un cas 78
3. Définition de spécifications pour la mise en œuvre d'un système de détection des interactions médicamenteuses 80
4. Conclusion 83
Chapitre 5 : Représentation des connaissances sur le médicament 85
1. Les sources de connaissances sur le médicament 85
1.1 Introduction 85
1.2 Les RCP : base de connaissances officielle sur le médicament en France 86
1.3 Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS : base de connaissances officielle sur les IAM 87
1.4 Problématique 87
2. Représentation des connaissances : état de l'art 88
2.1 Définitions 88
2.2 Principes de construction d'une ontologie 89

2.3 L'extraction de connaissances à partir de textes 90
2.4 SYNTEX-UPERY 91

3. Représentation des connaissances sur le médicament : état de l'art 93
3.1 Modèle des « Contre-indications » 94
3.2 Modèle des « Indications » 97
3.3 Modèle de la « Pharmacocinétique » 100
3.4 Modèle du « Spectre d'activité des antibiotiques » 104
3.5 Synthèse des modèles réalisés 107

4. Représentation des connaissances sur les IAM 107
4.1 Introduction 107
4.2 Méthodes 108
4.3 Matériel 109
4.4 Résultats 114
4.5 Discussion / conclusion 131

Chapitre 6 : Acquisition des connaissances 133

1. Acquisition des connaissances : état de l'art 133

2. Acquisition des connaissances sur les guides de bonnes pratiques : état de l'art 136
2.1 OncoDoc 136
2.2 ASTI 139

3. Acquisition des connaissances sur les interactions médicamenteuses 140
3.1 Introduction 140
3.2 Matériel et méthodes 140
3.3 Résultats 143
3.4 Discussion / conclusion 151

Chapitre 7 : Utilisation des techniques du « data-mining » 153

1. Introduction 153

2. Hypothèse 154

3. Etude préliminaire 154
3.1 Objectifs 154
3.2 Matériel et méthodes 155
3.3 Résultats 155

4. Discussion 160

Chapitre 8 : Perspectives 163

1. Les limites 163

2. Les perspectives **166**

2.1 Opérationnalisation informatique 166

2.2 Evaluation du caractère générique du modèle des interactions médicamenteuses 166

2.3 Evaluation et amélioration de la base de connaissances 167

2.4 Application des techniques du data-mining 169

Conclusion ***170***

Bibliographie ***172***

Liste des figures ***179***

Liste des tableaux ***180***

Résumé ***181***

Listes des publications

1. Publications internationales à comités de lecture

[1] Mille F, Schwartz C, Brion F, Fontan J.E, Bourdon O, Degoulet P, Jaulent M.C; Analysis of overridden alerts in a drug-drug interaction detection system; Int J Qual Health Care; 2008; Sept 10.

[2] Mille F, Degoulet P, Jaulent M.C; Modelling and acquisition of drug-drug interaction knowledge; Stud Health Technol Inform; 2007; 129(Pt2): 900-4.

[3] Brasme J.F, Mille F; Benhayoun M, Bavoux F, Faye A, Teissier N, Lachassinne E, Dauger S; Uncomplicated outcome after an accidental overdose of nevirapine in a newborn; Eur J Pediatr; 2008; 167(6): 689-90.

[4] Legrand T, Roy S, Mille F, Bourdon O, Boulan Y, Yakouben K, Brion F; Non-guideline use of innovative and expensive drugs in pediatric: assessing clinical practice; Presse Med; 2007; 36(4 Pt 1): 604-11.

[5] Fontan J.E, Mille F, Brion F, Aubin F, Ballereau F, Benoit G, Brunet M.L, Braguier D, Combeau D, Dugast P, Gérout A.C, May I, Meunier P, Naveau-Ploux C, Proust V, Samdjee F, Schlatter J, Thébault A, Vié M, Groupe Pédiatrie de la société française de Pharmacie Clinique; Drug administration to paediatric inpatient; Arch Pediatr; 2004; 11(10): 1173-84.

2. Publications nationales à comités de lecture

[1] Lelong A.S, Brasse J.F, Mille F, Bouday P, Bourdon O, Gatti H, Brion F; Impact des erreurs médicamenteuses: à propos d'un cas de surdosage en diphémanil méthylsulfate(DMS) chez un nourisson; Actualités en biologie & pharmacie clinique; 2007; 271-277.

[2] Mille F, Bourdon O, Fontan J.E, Brion F; Evaluation de la spécificité d'un système de détection automatisée des interactions médicamenteuses; Actualités en biologie & pharmacie clinique; 2005.

Liste des abbréviations

ADE : Adverse Drug Event

ADM : Automated Dispensing Machine

ADR : Adverse Drug Reaction

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCII : American Standard Code for Information Interchange

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BIAM : Banque de Données Automatisée sur les Médicaments

CDSS : Clinical Decision Support System

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10ème édition

CPOE : Computerized Prescriber Order Entry

DTD : Document Type Definition

EBM : Evidence Base Medecine

EMEA : European Medicines Agency

EMI : Evénement Médicamenteux Iatrogène

FDA : Food and Drug Administration

GEM : Guideline Elements Model

GTIAM : Groupe de Travail sur les InterAction Médicamenteuses

HTML : Hypertext Markup Language

IAM : InterAction Médicamenteuse

IHM : Interface homme-machine

MAR : Medication Administration Record

MedDRA : Medical Dictionnary for Regulatory Activities

OWL : Ontology Web Language

PCS : Patient Care System

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SIH : Système d'information hospitalier

SNOMED : Systematized Nomenclature of Medicine

TAL : Traitement Automatique des Langues

X-DIE : XML Drug-drug Interaction Editor

XML : eXtensible Markup Language

GLOSSAIRE

Alertes non prises en compte : Dans le domaine des systèmes d'aide à la décision thérapeutique fondés sur les alarmes, on entend par alertes non prises en compte, les alertes pour lequelles l'utilisateur du système a fait le choix de ne pas suivre la recommandation faite par le système.

Artefact informatique : objet informatique créé de toute pièce à la suite d'une démarche expérimentale.

Boite modale : boite de dialogue affichée par un logiciel et réclamant une action de la part de l'utilisateur, pour que le déroulement du programme recommence.

Candidat terme : syntagme (cf. définition ci-dessous) proposé comme résultat à la suite d'une analyse morpho-syntaxique.

Instanciation : action d'instancier.

Instancier : initialiser en programmation, un objet à partir d'un ensemble de caractéristiques. Fabriquer un exemplaire d'un élément à partir d'un modèle qui sert de moule.

Logique déontique : logique formalisant les rapports existant entre les 4 alternatives d'une loi : obligation, interdiction, permission, facultatif.

Ontologie : ensemble des concepts d'un domaine et des relations existant entre ces concepts.

Opérateur déontique : opérateur utilisé en logique déontique.

Relation « is_a » : relation « père-fils »/relation hiérarchique existant entre deux objets. Synonyme de relation de subsomption.

Sensibilité : Dans le domaine des systèmes d'aide à la décision thérapeutique de type « alerte », la sensibilité est définie comme étant le pourcentage/rapport entre les déviations aux bonnes partique réellement signalées par le système et le total des déviations soumises à l'analyse du système.

Sensibilité au bruit :

Spécificité : Dans le domaine des systèmes d'aide à la décision thérapeutique de type « alerte », la spécificité est définie comme le pourcentage/rapport entre les fausses déviations

aux bonnes pratiques non signalées et le total des fausses déviations soumises à l'analyse du système.

Syntagme : groupe de mots formant une unité de sens dans la structure d'une phrase. Suivant la catégorie grammaticale du mot central du syntagme, on distingue des syntagmes nominaux, des syntagmes verbaux, etc.

Table de « mapping » : table contenant une liste de relation entre deux types d'information distinctes. Dans le domaine des interactions médicamenteuses, une table de mapping contient les relations existant entre deux catégories de médicaments interagissant : les médicaments précipitants et les médicaments précipités.

Introduction

1. Contexte

En 1999, dans son rapport intitulé « *To Err is Human : Building a Safer Health System* », l'Institut de la médecine a évalué aux Etats Unis, à 80 000 le nombre de personnes hospitalisées à la suite des erreurs médicamenteuses et à 7 000 le nombre de décès secondaires aux erreurs médicamenteuses[1].

Les systèmes automatisés et informatisés ont rapidement été identifiés comme des instruments permettant de prévenir ces erreurs médicamenteuses et par conséquent comme des moyens d'accroître la sécurité sanitaire[2].

Cependant, si la fin du 20ème siècle a présenté les améliorations apportées par les systèmes automatiques, le début du 21ème siècle pointe du doigt les carences de ces systèmes pouvant aboutir à des effets pervers et à un phénomène de rejet de la part des utilisateurs.

Dans le cadre de notre internat à l'hôpital Robert Debré, nous avons pu appréhender les carences du système de détection des interactions médicamenteuses (IAM) utilisé dans cet hôpital. Ainsi, au travers d'une étude que nous avons réalisée sur l'épidémiologie des IAM observées dans un hôpital pédiatrique français, nous avons constaté un fort pourcentage (70%) de non-observation par les médecins, des recommandations signalées par le système de détection des IAM[3]. Ce taux de non-observation des recommandations est également important lorsque l'on stratifie selon le niveau des IAM signalées : 69% pour les associations de niveau « Contre-indication » et 78% pour les associations de niveau « Association déconseillée ».

Nous avons confirmé les résultats de l'étude épidémiologique en réalisant une deuxième étude, et identifié les anomalies à l'origine du taux important de non-observation des recommandations faites par le système[4]. Nous avons notamment précisé la faible spécificité (37%) du système. En dernier lieu, cette deuxième étude a permis de poser la problématique que nous avons développée dans notre thèse : comment améliorer la spécificité des systèmes de détection des IAM ?

Notre réflexion a porté sur la mise en évidence des raisons permettant d'expliquer la non-observance des alertes produites par les systèmes de détection des interactions médicamenteuses et les solutions qui peuvent être apportées pour améliorer leur efficience.

Dans un premier temps, nous avons tenté de mettre en évidence et de catégoriser les carences des systèmes. A partir de la classification de ces causes, nous avons proposé un algorithme permettant de résoudre les problèmes observés, ainsi que les éléments dont cet algorithme a besoin pour fonctionner. Dans un deuxième temps, nous avons représenté, au travers de la construction d'un modèle, les connaissances nécessaires au fonctionnement de l'algorithme. Nous avons également développé l'outil permettant d'alimenter la base de connaissances correspondante.

La méthodologie que nous avons utilisée, est double. D'abord nous avons procédé à l'observation d'un système de détection des IAM, utilisé de manière quotidienne dans un hôpital pédiatrique. Cette étude observationnelle nous a permis de mettre en évidence les causes de non-observance des alertes. Ensuite nous avons utilisé des techniques usuelles de l'ingénierie des connaissances pour représenter les connaissances nécessaires au bon fonctionnement des systèmes de détection des IAM.

2. Domaines de recherche

Notre travail couvre deux domaines scientifiques: l'informatique médicale dans sa composante « systèmes informatisés d'aide à la prescription » et l'ingénierie des connaissances.

2.1 Informatique médicale

L'informatique médicale peut se définir comme la science appliquant les techniques issues de l'informatique au domaine médical. Cette science possède de nombreuses branches par l'étendue des types de données à traiter en médecine et des solutions qu'elle peut apporter au domaine médical pour la gestion de données et de connaissances complexes et pour l'aide à la décision.

La composante « Système informatisé d'aide à la prescription » de ce domaine est l'une des solutions proposées pour prévenir l'iatrogènie médicamenteuse. Cette branche de

l'informatique médicale a pour but de fournir un support cognitif au médecin au moment où il établit ses prescriptions. Ce support peut être automatique ou à la demande de l'utilisateur. Néanmoins, l'existence d'un tel support suppose que le système dispose des connaissances requises, exprimées dans un formalisme compréhensible pour lui et qu'il peut manipuler.

2.2 Ingénierie des connaissances

L'ingénierie des connaissances propose des concepts, méthodes et techniques permettant de modéliser, de formaliser, d'acquérir des connaissances dans les organisations dans un but d'opérationalisation, de structuration ou de gestion des connaissances. Ces connaissances sont des informations destinées à être *in fine*, interprétées par un humain lors d'interaction avec des artefacts utilisant ces connaissances.

3. Organisation du mémoire

Dans cette troisième section de notre introduction, nous allons présenter l'organisation de cette thèse.

Le chapitre 1 est consacré au domaine de la iatrogénie médicamenteuse et à l'épidémiologie des erreurs médicamenteuses. Il présente également les différentes solutions techniques (automatiques et informatiques) qui sont proposées pour prévenir l'iatrogénie médicamenteuse, ainsi que les types d'erreurs que ces solutions peuvent prévenir.

Dans le chapitre 2 nous présentons deux des techniques souvent associées et proposées pour la prévention de l'erreur médicamenteuse : les systèmes de prescription informatisée et les systèmes d'aide à la décision thérapeutique. Nous développons également à la suite d'une revue de la littérature, les résultats obtenus par ces deux types de systèmes en terme de réduction de l'incidence des erreurs médicamenteuses. Dès maintenant, nous souhaitons préciser que ces systèmes se sont révélés efficaces en terme de réduction de l'incidence des erreurs médicamenteuses mais qu'aucune conclusion ne peut être donnée quant à leur impact en terme de réduction de la mortalité des patients.

Bien que ces deux types de systèmes aient permis d'obtenir des résultats significatifs, ils ont également des « effets indésirables » que nous développons dans le chapitre 3. Ce chapitre permet de nuancer les conclusions satisfaisantes qui ont pu être énoncées lors des toutes

premières mises en place de ces systèmes en pratique clinique quotidienne. Il convient de préciser que ces conséquences sont multiples et touchent aussi bien les soignants que les soignés. Elles ont néanmoins un dénominateur commun : la modification de l'organisation du travail (« workflow ») aussi bien individuel (médecins, infirmières, etc.) que collectif (hôpital, services de soins et de supports) pouvant provoquer des réactions de rejet de la part des utilisateurs. Ce chapitre repose sur une revue de la littérature et sur une étude d'observation que nous avons menée sur le cas particulier d'un système de détection des IAM utilisé à l'hôpital pédiatrique Robert Debré (Paris).

Le chapitre 4 présente le fonctionnement actuel des systèmes de détection des IAM et s'appuie sur les conclusions de l'étude observationnelle du chapitre 3 pour proposer un algorithme de fonctionnement pour les systèmes de détection des IAM. Nous présentons également les connaissances dont l'algorithme doit disposer.

La représentation des connaissances est traitée dans le chapitre 5. Ce chapitre se décompose en deux parties. La première traite des méthodes utilisées par l'ingénierie ontologique (cf. ch5 2.2.1) en général et en particulier de l'acquisition des connaissances à partir des textes. Elle présente également les modèles obtenus suite à l'utilisation des techniques s'appuyant sur les connaissances contenues dans les textes. La deuxième partie présente l'acquisition du modèle conceptuel des connaissances relatives aux IAM.

Après les avoir décrites, nous proposons dans le chapitre 6, une méthode dérivant des approches documentaires permettant d'instancier le modèle développé dans le chapitre 5. Cette méthode nous a permis de mettre au point un logiciel dédié, utilisant le modèle pour construire une base de connaissances relatives aux IAM. Nous avons également procédé à une évaluation de la méthode proposée, au travers d'une validation de la base de connaissances encodée à l'aide du logiciel.

Dans le chapitre 7, nous présentons les résultats d'une analyse statistique réalisée sur les données issues de l'enregistrement des réactions (annulation de prescription, non prise en compte des alertes) des médecins lorsque le système de détection des IAM de l'hôpital Robert Debré (Paris) signale une interaction médicamenteuse. Les résultats de cette étude constituent un préliminaire pour une utilisation des techniques du data-mining permettant d'adapter les modalités de présentation des alertes (présentation intrusive/non-intrusive) en fonction des habitudes de prescription des médecins.

Le chapitre 8 développe les limites de notre travail et présente les perspectives aussi bien à court terme (opérationnalisation) qu'à long terme.

Pour finir, nous présentons les conclusions de notre travail.

Chapitre 1: Evénement médicamenteux iatrogène et Erreur médicamenteuse

Dans ce chapitre, nous procédons à un rappel (définition, épidémiologie) sur la iatrogénie médicamenteuse. Nous présentons également les apports des technologies informatiques dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse.

1. Introduction

Le terme iatrogénie provient du grec *iatros* = médecin et *genos* = origine. Il signifie « qui est provoqué par le médecin ». La iatrogénie peut provenir de l'utilisation des médicaments, on parle alors de iatrogénie médicamenteuse. Cette iatrogénie médicamenteuse est à l'origine d'événement médicamenteux iatrogène (EMI) ou Adverse Drug Event (ADE) dans la littérature de langue anglaise.

2. Définitions

2.1 Evénements médicamenteux iatrogènes (EMI) – Adverse Drug Events (ADE)

On entend par EMI tout dommage résultant d'une intervention relative à un médicament[5]. Les EMI sont classés en événements évitables ou inévitables (figure 1).

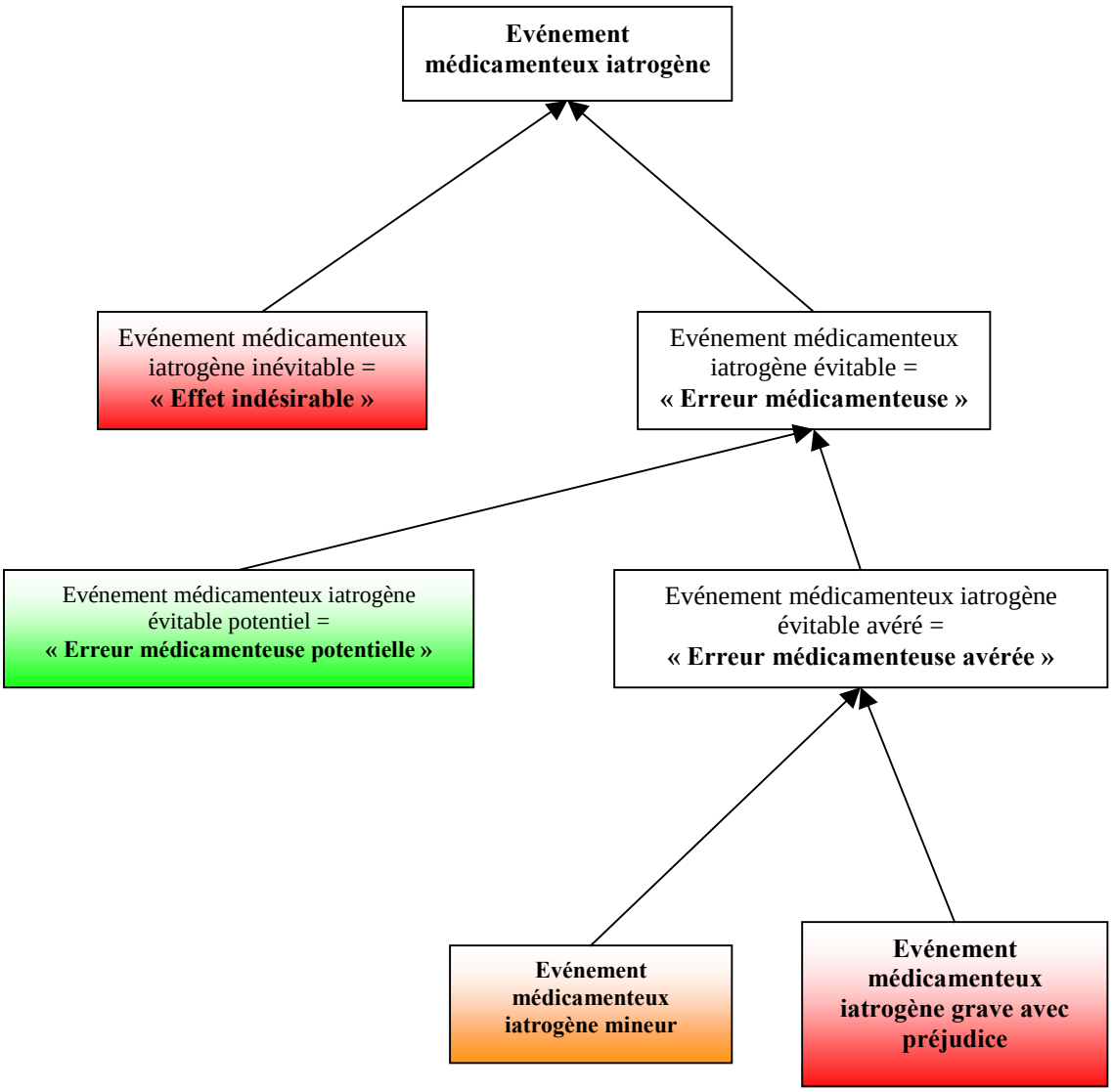


Figure 1: classification des événements médicamenteux iatrogènes (EMI).

2.2 Evénements médicamenteux iatrogènes inévitables – Adverse Drug Reactions (ADR)

Les EMI inévitables ou Adverse Drug Reaction sont également appelés « effets indésirables ». Ils surviennent lors d'une utilisation du médicament conforme aux référentiels (Résumés des caractéristiques du produit (RCP), recommandations, conférences de consensus, etc).

2.3 Erreurs médicamenteuses – Medication errors (ME)

Ce sont des EMI évitables. Elles sont dues à une utilisation du médicament non conforme aux référentiels et sont définies par la Société Française de Pharmacie Clinique comme : « *Tout écart par rapport à ce qui aurait du être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que: sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions* »[6].

Une erreur médicamenteuse est dite potentielle si elle a été détectée avant que le médicament soit arrivé jusqu'au patient. Elle est dite avérée si elle a été détectée après la prise du médicament par le patient. Les erreurs médicamenteuses avérées peuvent ensuite être classées selon le préjudice subit par le patient.

On distingue différents types d'erreurs médicamenteuses, en fonction de l'étape du circuit du médicament où elles se produisent et en fonction de leur nature. Ainsi la prescription de deux médicaments susceptibles d'interagir entre eux, est une erreur médicamenteuse intervenant au stade de la prescription et dont la nature est une interaction médicamenteuse.

2.4 Interaction médicamenteuse (IAM) – drug-drug interaction (DDI)

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)[1] considère qu'une interaction médicamenteuse existe lorsque l'association de médicaments est susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.

---

[1] http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm

Il existe différentes classifications hiérarchisant les IAM, selon leur impact clinique pour le patient, le niveau de preuve existant dans la littérature, les précautions à respecter, la possibilité de les utiliser, etc.

L'AFSSAPS au travers de son référentiel des IAM (chapitre 5, section 1.3) hiérarchise les IAM en combinant différents critères : la nature des médicaments, la nature et la gravité du risque pour le patient, l'intensité de l'effet, la possibilité d'une surveillance et d'une prévention, la nature de la pathologie traitée par les médicaments associés et l'existence d'alternatives thérapeutiques à une association à risque.

3. Epidémiologie des erreurs médicamenteuses

Dans un rapport de 1999, l'Institut de médecine des USA estime le nombre de patients décédés suite à une erreur médicale à 7 000 morts par an[1].

Le nombre d'études sur les EMI (Evénements Médicamenteux Iatrogènes) en milieu hospitalier est important. Cependant les items étudiés (EMI, effets indésirables) et les définitions utilisées au cours des études sont souvent différents. De ce fait, les résultats des études peuvent varier en fonction du type de recueil de données (déclaration spontanée ou détection informatique), de la méthode utilisée (prospective ou rétrospective) et des définitions utilisées[7].

Par conséquent, il n'existe pas de chiffres précis sur l'épidémiologie des EMI en milieu hospitalier. Nous pouvons juste donner un ordre de grandeur de leur prévalence qui s'échelonne entre 5 et 20%.

Au niveau nord-américain, une étude rétrospective des déclarations d'événements médicamenteux entre 1993 et 1998 a permis de mettre en évidence 5 366 erreurs médicamenteuses dont 9,8% ont abouti au décès du patient[8]. Cette étude précise que les médicaments les plus souvent impliqués appartiennent aux classes thérapeutiques de la sphère du système nerveux central, de la sphère cardiovasculaire et des antinéoplasiques. Ce résultat est confirmé par une deuxième étude rétrospective nord-américaine[9]. Les erreurs de prescriptions peuvent aussi entraîner un handicap pour le patient. Dans ce cas, les classes thérapeutiques les plus souvent impliquées sont les antibiotiques, les antinéoplasiques, les vaccins et les médicaments du système nerveux central[10].

Dans une étude réalisée dans deux hôpitaux, *Bates DW et al* ont évalué l'incidence des EMI[11]. Cette étude était fondée sur 2 méthodes de recueil : des déclarations spontanées et

une revue de dossiers. De ce fait, elle est un peu plus précise. Cette étude est plus exhaustive car elle a utilisé un processus de review de l'ensemble des dossiers des patients hospitalisés et n'utilise pas uniquement un processus déclaratif, reposant sur la bonne volonté du déclarant. Avec cette méthodologie, l'incidence des EMI a été évaluée à 6,5 pour 100 admissions pour les EMI avérés, et 5,5 pour 100 admissions pour les EMI potentiels. Les définitions utilisées par *Bates et al* lors de cette étude étaient très larges. L'étude prenait en compte tous les EMI quelle que soit leur sévérité mais ne retenait pas comme critère une prolongation de la durée d'hospitalisation du patient. Si l'on ne prend en compte que les EMI sévères, l'incidence trouvée par *Bates et al* n'est plus que de 2,8 pour 100 admissions[11]. Cette incidence est proche de celle trouvée par *Classen DC et al*[12].

Il apparaît que les EMI sont plus fréquents dans les unités de soins intensifs (réanimation) que dans les autres services de soins. 42% des EMI sévères ou mettant en jeu la vie des patients sont évitables. Les EMI surviennent surtout au stade de la prescription (49%) et de l'administration (26%)[11].

Toutes ces études nord-américaines mettent en lumière la sensibilité des patients appartenant aux âges extrêmes de la vie.

Dans le domaine de la pédiatrie, deux études ont été menées sur les EMI[13, 14]. L'une réalisée dans un hôpital nord-américain[13] a permis de mettre en évidence la grande fréquence de survenue des EMI potentiels ou avérés, respectivement 6 pour 100 admissions et 8 pour 100 admissions. Les EMI détectés lors de cette étude ont été classés comme sérieux ou comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans 18% des cas.

Une seule étude multicentrique existe au niveau français[15]. Cette étude « un jour donné », menée par les centres régionaux de pharmacovigilance, a évalué la prévalence de l'iatrogénie médicamenteuse hospitalière à 10,3% dans des unités de soins de chirurgie et de médecine. L'incidence journalière est évaluée à 1,7%. Ces chiffres sont sujets à des variations suivant la nature du service d'hospitalisation. Selon cette même étude, 5,3% de ces effets indésirables résultent d'un mésusage du médicament et peuvent donc être considérés comme évitables. Cette étude ne s'intéressant qu'aux effets indésirables qui se sont manifestés, elle ne donne pas une idée de la prévalence du mésusage du médicament.

4. Prévention des erreurs médicamenteuses par les systèmes informatiques

4.1 Principes généraux

Le circuit du médicament est défini comme étant : « *le processus de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient, hospitalisé dans un établissement de santé, résident d'un établissement social ou en soins ambulatoires. Ce processus interdisciplinaire est constitué par les étapes de prescription, de dispensation, d'administration et de suivi thérapeutique, et comprend le traitement de l'information* »[6]. Ce processus fait donc appel à de nombreuses étapes de transmission d'informations.

Les erreurs médicamenteuses peuvent être classées selon l'étape où elles interviennent dans le circuit du médicament. Elles peuvent également être classées selon leur type. Au travers d'une étude réalisée dans 11 services de soins (services médicaux et services chirurgicaux) répartis dans deux hôpitaux, *Leape LL et al* individualisent 16 types d'erreurs (tableau 1)[16].

Tableau 1: types d'erreurs médicamenteuses.

Type d'erreurs	**Etapes du circuit du médicament: nombre d'erreur (%)**				**Total**
	Prescription	Transcription	Dispensation	Administration	
Erreur de dose	50 (38)	5 (13)	6 (16)	34 (27)	95 (28)
Erreur de choix	25 (19)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	30 (9)
Erreur de médicament	3 (2)	0 (0)	11 (29)	15 (12)	29 (9)
Allergie médicamenteuse non connue	15 (12)	5 (13)	0 (0)	7 (6)	27 (8)
Oubli de dose	0 (0)	9 (23)	5 (13)	10 (8)	24 (7)
Erreur de moment d'administration	1 (1)	1 (3)	12 (32)	9 (7)	23 (7)
Erreur de fréquence d'administration	8 (6)	10 (25)	0 (0)	2 (2)	20 (6)
Erreur de technique	2 (2)	0 (0)	0 (0)	18 (14)	20 (6)
Interaction médicamenteuse	5 (4)	1 (3)	0 (0)	3 (2)	9 (3)
Erreur de voie d'administration	3 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	6 (2)
Dose supplémentaire	0 (0)	1 (3)	0 (0)	3 (2)	4 (1)
Echec à faire un test	3 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (1)
Erreur d'équipement	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	3 (1)
Suivi inadapté	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1)
Erreur de préparation	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (1)
Autres	14 (11)	8 (20)	2 (5)	12 (10)	36 (11)
Total	130 (100)	40(100)	38 (100)	126 (100)	334 (100)

Selon Leape LL et al[16].

On constate que les erreurs de dose sont le type d'erreur le plus fréquent et qu'un même type d'erreur peut être mis en évidence à différentes étapes du circuit du médicament.

Le circuit du médicament est considéré par *Leape LL et al*, comme un système organisationnel[16]. De ce fait, l'analyse des erreurs médicamenteuses peut constituer en la recherche de failles dans un système organisationnel.

Dans le domaine aéronautique, on considère qu'une catastrophe est rarement le fait d'un événement isolé. Elle résulte le plus souvent de l'accumulation d'événements secondaires à des fautes dans l'organisation d'un processus ou dans la réalisation de ce processus. Ces fautes permettent à ces événements accidentogènes de se produire et/ou empêchent leur

détection. La prévention des accidents passe donc par la recherche des failles dans un système.

En se fondant sur une méthodologie similaire, la prévention des erreurs médicamenteuses passe par la recherche et la prévention des failles dans le circuit du médicament.

Cette prévention revient à trouver ce qu'il est convenu d'appeler les causes proximales. Les causes proximales sont les raisons apparentes ayant entraîné une erreur médicamenteuse. 13 causes proximales sont individualisées par *Leape LL et al*[16] (tableau 2).

Tableau 2: causes proximales d'erreurs dans l'utilisation des médicaments.

Causes proximales	**Définition**	**Exemple(s)**
Manque de connaissances sur le médicament	Connaissances relatives au médicament inadaptées sur les indications, contre-indication, posologie, etc	Prescription de doses excessives de neuroleptique chez le sujet âgé
Manque d'informations relatives au patient	Connaissances relatives au patient insuffisantes: antécédents, allergies, etc.	Dispensation d'amoxicilline chez un patient allergique aux β-lactamines
Violation des règles	Non-respect des procédures	Rédaction d'une ordonnance ne contenant pas toutes les mentions réglementaires
Défaut de mémoire	Simple oubli ou erreur dans laquelle l'opérateur "avait la connaissance" et ne peut expliquer pourquoi l'erreur s'est produite	Prescription d'un suppositoire après une chirurgie du rectum
Erreurs de retranscription	Erreur dans la retranscription d'une information	_
Fautes dans la vérification de l'identité d'un médicament	Erreur d'identification d'un médicament, aboutissant à administrer le mauvais médicament	Confusion de deux médicaments ayant des noms similaires
Défaut de communication avec d'autres services de l'hôpital	Problèmes de communication entre deux services lors du transfert d'un patient entre deux services	Hypoglycémie secondaire à une deuxième administration d'insuline, alors que le patient avait déjà eu sa dose avant le transfert
Fautes dans la vérification d'une dose	Faute de vérification de la bonne dose allant être dispensée/administrée	_
Problèmes avec les dispositifs d'administration parentérale	Erreurs de pompe pour perfusion continue, déconnections accidentelles de ligne de perfusion, confusion entre voie centrale et voie périphérique	Administration d'une perfusion de nutrition parentérale par une voie périphérique au lieu d'une voie centrale
Surveillance inadaptée	Echec d'adaptation de la posologie, secondaire à l'oubli de demande de la surveillance adaptée ou à la non-prise en compte des résultats de cette surveillance	Non-diminution des doses d'héparine malgré l'augmentation du taux d'anti-Xa Crise d'épilepsie secondaire à des doses subthérapeutiques en l'absence de dosages plasmatiques
Problème de stockage et de dispensation des médicaments	Retard ou oubli dans la livraison des médicaments	Délai de 8 heures pour la délivrance d'antibiotiques chez un patient infecté
Erreurs de préparation	Erreurs de calcul et/ou de reconstitution lors de la préparation des doses	Préparation d'une solution buvable trop concentrée
Absence de standardisation	Erreurs d'administration par les infirmières secondaires à des concentrations ou à des vitesses de perfusion non-standards	_

Selon Leape LL et al[16].

Une cause proximale peut induire des erreurs de différents types. Le manque de connaissances sur le médicament peut induire des erreurs de doses, des erreurs de choix, des erreurs de techniques d'administration et des IAM. Une cause proximale peut être l'origine

d'erreurs médicamenteuses détectées à différentes étapes du circuit du médicament (tableau 3).

Tableau 3: répartition des causes proximales d'erreurs dans le circuit du médicament.

Cause proximale	**Etapes du circuit du médicament: nombre d'erreur (%)**				**Total**
	Prescription	Transcription	Dispensation	Administration	
Manque de connaissances sur le médicament	47 (36)	6 (15)	0 (0)	19 (15)	72 (22)
Manque d'information relative au patient	31 (24)	4 (10)	0 (0)	13 (10)	46 (14)
Violation des règles	25 (19)	0 (0)	6 (16)	2 (2)	33 (10)
Défaut de mémoire	14 (11)	0 (0)	0 (0)	15 (12)	29 (9)
Erreurs de retranscription	0 (0)	29 (73)	0 (0)	0 (0)	29 (9)
Fautes dans la vérification de l'identité d'un médicament	0 (0)	0 (0)	11 (29)	13 (10)	24 (7)
Défaut de communication avec d'autres services de l'hôpital	1 (1)	0 (0)	3 (8)	13 (10)	17 (5)
Fautes dans la vérification d'une dose	0 (0)	0 (0)	3 (6)	13 (10)	16 (5)
Problèmes avec les dispositifs d'administration parentérale	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (13)	16 (5)
Surveillance inadaptée	11 (8)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	15 (4)
Problème de stockage et de dispensation des médicaments	0 (0)	0 (0)	11 (29)	0 (0)	11 (3)
Erreurs de préparation	0 (0)	0 (0)	4 (11)	6 (5)	10 (3)
Absence de standardisation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (6)	8 (2)
Inclassable	1 (1)	1 (3)	0 (0)	4 (3)	6 (2)
Total	130 (100)	40 (100)	36 (100)	126 (100)	334 (100)

Une erreur d'un type peut avoir pour origine plusieurs causes proximales.

Le manque de connaissances sur le médicament et le manque d'informations sur le patient représentent les deux causes proximales le plus souvent à l'origine des EMI. Ces deux causes proximales se retrouvent à tous les stades du circuit du médicament.

A partir de l'analyse des erreurs médicamenteuses selon leur type et leurs causes proximales, *Leape et al* ont individualisé 16 carences que l'on peut trouver dans le circuit du médicament (tableau 4)[16].

Tableau 4: classification des anomalies observées dans un circuit du médicament.

Déficience	**Pourcentage d'erreurs attribuées**
Diffusion de la connaissance sur le médicament	29
Vérification des doses et de l'identité des médicaments	12
Disponibilité de l'information sur le patient	11
Transcription des ordonnances	9
Prévention des allergies	7
Suivi des prescriptions de médicaments	5
Communication inter service	5
Utilisation des dispositifs médicaux (ex: pompes à perfusion)	4
Standardisation des doses et des fréquences de prise	4
Standardisation de la distribution des médicaments vers les services de soins	3
Standardisation des procédures	3
Préparation des médicaments « injectables » par les infirmières	2
Processus de transfert des patients entre services	1
Résolution des conflits	1
Répartition du travail	
Surveillance des EMI	

Selon Leape LL et al[16].

Les 7 premières déficiences potentielles identifiées représentent 78% des erreurs médicamenteuses observées. Elles impliquent soit l'acquisition ou la transmission ou encore l'enregistrement d'informations et/ou de connaissances.

Cette exigence de transmission et de présentation d'information rentre dans le champ d'application de l'informatique, qui est définie comme la science du traitement automatique de l'information. Cette science peut diminuer le nombre d'erreurs médicamenteuses dans certains contextes. Elle intervient à deux niveaux.

Au niveau de la communication entre les acteurs de santé, l'informatique permet de s'assurer de la lisibilité et de la complétude des informations médicales. Pour cela, le prescripteur doit remplir l'ensemble des items indispensables à une bonne prise en charge du patient. Elle permet également la transmission de la prescription sans aucune étape de retranscription, source d'erreurs.

4.2 Technologies disponibles

Cinq applications informatiques peuvent être individualisées[2, 17]. Néanmoins, elles sont souvent utilisées en association.

4.2.1 Prescription informatisée-Computerized Prescriber Order Entry (CPOE)

Cette approche permet aux prescripteurs de saisir leurs prescriptions sur un support informatisé. Devant le nombre important d'erreurs de prescription, l'homogénéisation des moyens de prescriptions sous forme de formulaires informatiques, couplée avec une dispensation nominative journalière, permet de prévenir les erreurs. Cette technique est la seule pour laquelle il existe un consensus quant à son efficacité dans la prévention des EMI[2, 18-22]. Cette technique mise en place dans des hôpitaux pédiatriques s'est montrée aussi efficace que dans les hôpitaux d'adultes[23].

4.2.2 Systèmes d'aide à la décision – Clinical Decision Support Systems (CDSS)

Ces systèmes permettent de réduire les erreurs en apportant des aides au moment de la prescription : recherche des contre-indications et des IAM, calcul des posologies[24]. Leur efficacité augmente lorsqu'ils sont couplés avec des systèmes de CPOE[25]. Ils peuvent aussi servir à la détection des effets indésirables si une liaison entre l'ordonnance du patient et les résultats d'analyses biologiques est établie[26-28]. La détection des IAM est probablement le système d'aide à la décision thérapeutique le plus ancien. Cette technique se révèle efficace si nous raisonnons en termes de modification de la prescription lorsque l'interaction est signalée au prescripteur[29, 30].

Pour finir, les CDSS facilitent l'application des recommandations par le médecin, au moment de la prescription, dans la mesure où ces recommandations sont sous une forme manipulable par l'ordinateur.

Les CDSS sont habituellement couplés avec les CPOE. En effet, les informations saisies dans les CPOE permettent d'alimenter les CDSS en données nécessaires à leur fonctionnement.

Cela permet d'éviter une étape de saisie de données nécessaires au seul fonctionnement des CDSS.

4.2.3 Automates de dispensation – Automated Dispensing Machines (ADM)

Les automates de dispensation permettent d'assurer la dispensation des médicaments. Deux types d'automates peuvent être individualisés[31]:

- les automates de dispensation au niveau des pharmacies à usage intérieur (PUI) comme par exemple PILLPICK® (SWISSLOG). Ils permettent une réduction du taux d'erreurs au niveau de l'étape de dispensation du circuit du médicament[32, 33].
- les armoires informatisées placées dans les services cliniques à la place des armoires de service, comme par exemple les armoires SUREMED® (EURAF)

Cette technologie permet de prévenir les erreurs médicamenteuses, au niveau de l'étape de dispensation du circuit du médicament.

4.2.4 Les codes à barres

Le code à barres identifie le médicament et le patient. Cette technologie permet de s'assurer que le bon médicament est administré au bon patient et au bon moment (respect des horaires de prise). Elle permet de prévenir les erreurs médicamenteuses au niveau des étapes de dispensation et d'administration du circuit du médicament. Dans le cas de la prévention au niveau de l'étape d'administration, les codes à barres sont associés à des techniques de traçabilité de l'administration des médicaments.

Lors de la mise en place de ces systèmes, on constate généralement une augmentation du nombre des erreurs d'administration détectées. Ceci s'explique par le fait que ces systèmes vont d'une part faciliter la détection de ces erreurs et d'autre part les prévenir[34].

4.2.5 Traçabilité des administrations – Computerized Medication Administration Record (CMAR)

Cette technique associée aux codes à barres permet de vérifier l'adéquation entre le médicament administré et le patient. Elle permet également de tracer l'étape d'administration du médicament. Indépendamment d'un système CPOE, l'informatisation des CMAR permet de réduire les erreurs d'administration des médicaments[35]. Cette réduction porte

essentiellement sur la réduction des erreurs d'administration par duplication. La traçabilité des administrations évite que le patient reçoive deux administrations consécutives. La traçabilité des administrations *via* les systèmes informatisés est fréquemment associée avec les techniques de codes à barres.

5. Synthèse

Dans les hôpitaux, les erreurs médicamenteuses sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable. Différentes applications informatiques sont utilisées dans la prévention de ces erreurs. Chacune de ces techniques agit au niveau d'une ou de plusieurs des étapes du circuit du médicament (figure 2).

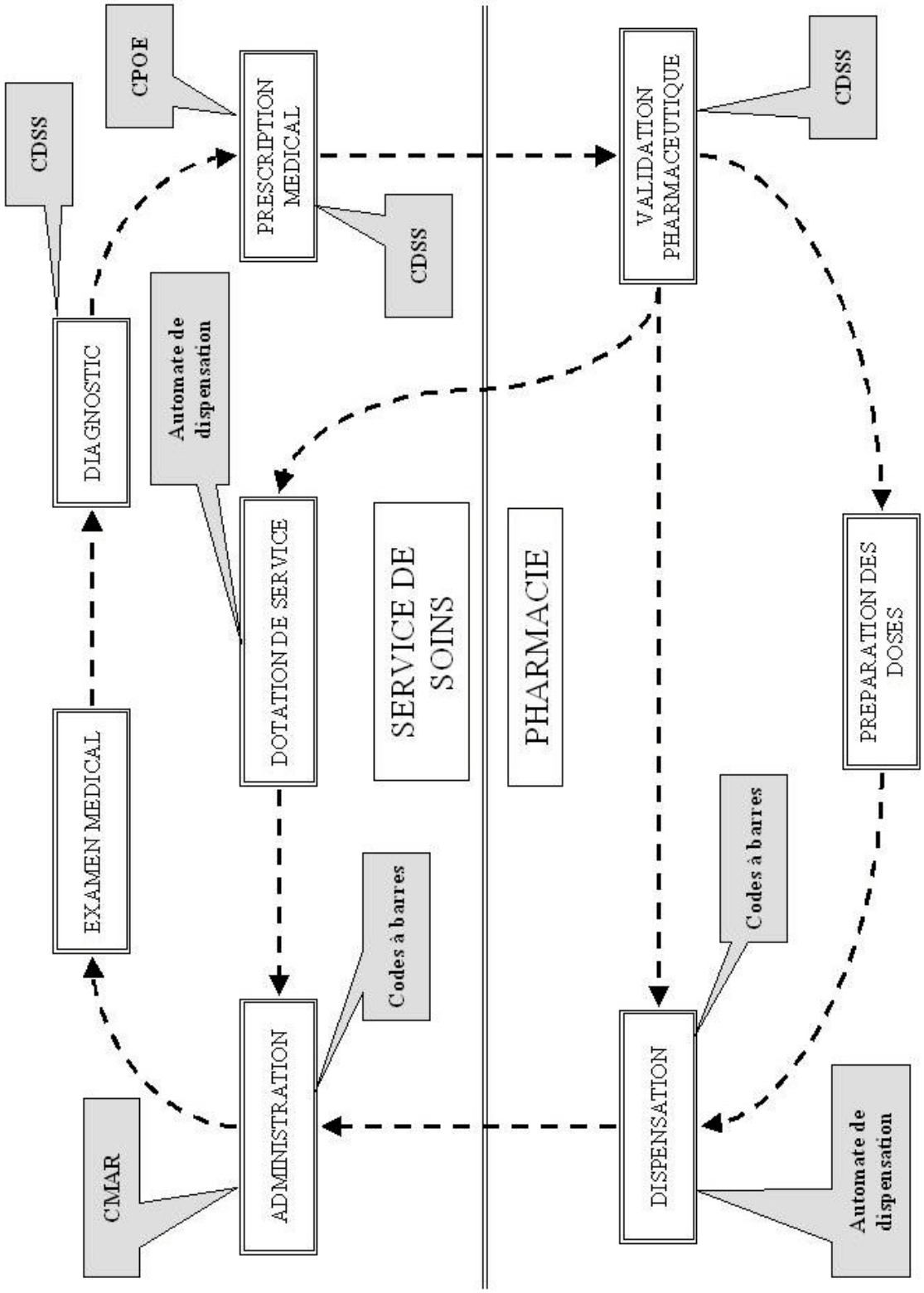


Figure 2: implantations de systèmes informatiques dans le circuit du médicament.

On constate que les erreurs médicamenteuses se produisent surtout au niveau de la prescription médicale[16]. Par conséquent, les CPOE et les CDSS qui agissent au niveau de la

prescription, sont les deux applications informatiques qu'un hôpital doit commencer à mettre en place lorsqu'il entreprend l'informatisation de son circuit du médicament.

Chapitre 2 : Computerized Prescriber Order Entry et – Clinical decision support system

Dans ce chapitre, nous présentons deux techniques, les CPOE et les CDSS utilisées dans la prévention de l'iatrogènie médicamenteuse. Nous définissons ces deux techniques et présentons leur domaine d'application et les résultats obtenus suite à leur utilisation.

Les systèmes de « Computerized Prescriber Order Entry » (CPOE) et de « Clinical decision support system » (CDSS) sont les deux applications informatiques qu'un hôpital doit commencer par mettre en place lorsqu'il entreprend l'informatisation de son circuit du médicament. En effet, ces deux applications agissent au niveau de l'étape de prescription où les erreurs médicamenteuses sont les plus fréquentes[16].

1. Définitions

1.1 Système de prescription informatisée – Computerized Prescriber Order Entry (CPOE)

Les systèmes de prescription informatisée peuvent être définis comme des systèmes informatiques permettant au médecin de rédiger des prescriptions médicales. Ces systèmes permettent aussi bien la prescription des médicaments que la prescription d'examens biologiques et d'imagerie médicale.

1.2 Systèmes d'aide à la décision médicale – Clinical decision support system (CDSS)

Les systèmes d'aide à la décision peuvent être définis comme tout système apportant des informations au clinicien au cours du processus décisionnel. En fonction de leur mode de fonctionnement et des actions qu'ils requièrent de la part de l'utilisateur, on décrit différents types de systèmes.

On distingue les systèmes dits « A la demande » : ces systèmes sont déclenchés par l'utilisateur, ce qui apporte une certaine flexibilité. Avec ce mode de fonctionnement, la connaissance va être apportée à la demande de l'utilisateur. Ces systèmes peuvent fonctionner

selon un mode de conseil pour le diagnostic et/ou le traitement du patient (Ex : Onco Doc)[36] ou selon un mode de critique de la stratégie retenue par le médecin (Ex : ATTENDING system)[37].

Ces systèmes peuvent également fonctionner de manière permanente, « en tâche de fond », en fournissant leurs connaissances sans que l'utilisateur en fasse la demande. Ils agissent alors comme des rappels/alertes (« reminders »)[38]. Selon le mode de présentation des informations, ces rappels seront considérés comme actifs ou passifs. Les rappels/alertes actifs fournissent la connaissance qu'ils contiennent en réponse à l'évolution de critères qu'ils évaluent en temps réel. Les critères évalués sont les données saisies (diagnostic, résultats d'analyses biologiques, etc.) et/ou les actions non réalisées à un instant donné (ex : le calendrier vaccinal). Ces rappels/alertes sont également qualifiés d'actifs car ils obligent l'utilisateur à réaliser une action en réponse aux recommandations qui sont faites.

Les rappels/alertes peuvent également être inactifs en affichant en permanence des informations à l'écran, indépendamment du patient et sans requérir d'action de la part de l'utilisateur.

On constate qu'il existe de nombreux systèmes d'aide à la décision thérapeutique selon leurs modalités de fonctionnement et leur domaine d'application. A la suite d'une revue de la littérature, *Kawamoto K et al* distinguent 22 critères d'évaluation des systèmes d'aide à la décision[39]:

- Intégration du système dans le processus de prescription ou dans un système informatisé de prescription,
- Utilisation d'un système informatisé,
- Incorporation du système d'aide à la décision dans l'organisation du travail du médecin,
- L'absence de besoin de ressaisir des données,
- L'obligation de justifier pour le médecin, la non-prise en compte des recommandations faites par le système,
- Réalisation des recommandations au moment et à l'endroit où le médecin doit prendre la décision,
- Exécution des recommandations après accord du médecin,
- Fourniture d'une recommandation et pas d'une simple évaluation du patient,

- Les recommandations sont des propositions d'action et non d'inaction,
- Le système justifie ses recommandations en présentant sa méthode de raisonnement,
- Le système justifie ses recommandations sur la base de guides de bonnes pratiques,
- Le taux d'implication des utilisateurs dans la mise en place du système,
- Le système fournit une aide aussi bien au médecin qu'au patient,
- L'existence d'une évaluation périodique du système,
- Le système aide à la décision et participe à l'éducation des utilisateurs,
- La vitesse du système,
- Le temps supplémentaire passé par les médecins suite à l'utilisation du système,
- La clarté de l'interface du système,
- La pertinence des recommandations,
- Le caractère itératif du développement du système,
- Participation de « leader d'opinion » à la mise en place du système,
- L'alignement des objectifs de mise en place du système, des différents composants de l'hôpital (services de soins, services financier, etc.).

Ces différents critères s'appliquent aussi bien à des systèmes d'aide à la décision informatisés qu'à des systèmes non informatisés. Ils permettent de comparer les systèmes d'aide à la décision thérapeutique.

La présence de certains de ces critères permet également de déterminer si la mise en place d'un système les possédant a une chance d'être fructueuse. Au travers d'une analyse de la littérature, *Kawamoto K et al* ont mis en évidence que 6 des 22 critères présentés ci dessus sont prédictifs du succès de l'implantation des systèmes les possédant[39]. Un système d'aide à la décision informatisé est plus efficace qu'une version non informatisée. La création d'une interface avec un système de prescription informatisée permet d'augmenter son intégration dans l'organisation du travail du médecin, donc d'augmenter la probabilité de son succès. Le caractère automatique du système (plutôt qu'à la demande) présume également d'un succès, car il augmente l'intégration dans l'organisation du travail médical. L'interfaçage avec le dossier médical du patient permet d'éviter la ressaisie des données nécessaires au fonctionnement du système donc d'augmenter l'intégration dans l'organisation du travail.

L'obligation de justifier le non-suivi des recommandations est également présomptive du succès du système. En dernier lieu, pour augmenter ses chances de succès auprès des utilisateurs, ces systèmes doivent proposer des recommandations et non pas une simple évaluation[39].

A la suite d'une revue de la littérature, *Garg AX et al* ont également mis en évidence des critères de succès pour les systèmes d'aide à la décision[40]. Dans cette revue de la littérature, *Garg AX et al* ont utilisé l'amélioration des performances des cliniciens comme critère de jugement. Le caractère automatique de l'aide (plutôt qu'à la demande) est considéré comme un facteur de succès[40].

En utilisant le même type de méthodologie (revue de la littérature), *Niès J et al* proposent également des critères de succès pour les systèmes d'aide à la décision thérapeutique[41]. Comme dans les études de *Garg AX et al*[40] et de *Kawamoto K et al*[39], le caractère automatique plutôt qu'à la demande est proposé comme un critère de succès. L'existence d'une interface entre le dossier patient et le CDSS est un facteur de succès. L'existence d'une interface des CDSS avec les CPOE est également un critère de succès. Cette interface permet de répercuter directement dans le CPOE les propositions de prescription faites par le CDSS.

Par rapport aux CPOE, il existe plusieurs types de CDSS. Cette pluralité explique le nombre important de critères de classification de ces systèmes et donc de facteurs de succès et d'échec. Cette pluralité explique également les domaines d'intervention plus nombreux dans la prévention des EMI.

2. Place dans la prévention des EMI et des erreurs médicamenteuses

2.1 Domaines d'action des CPOE

Ces systèmes sont actifs à différents niveaux du circuit du médicament.

Ils permettent tout d'abord d'agir au niveau de l'étape de prescription. A ce niveau, ils garantissent que la prescription contient l'ensemble des items indispensables à sa bonne exécution : identification du médicament prescrit, dose, fréquence de prise, modalités d'administration, identification du malade et du prescripteur, etc. Ils assurent également la lisibilité de la prescription. En définitive, ils préviennent les ambiguïtés à l'intérieur de la prescription. De ce fait, on évite qu'une erreur ne se répercute sur les étapes de dispensation, d'administration et de surveillance du traitement.

Ces systèmes agissent également en amont de l'étape d'administration, en évitant les étapes de retranscription sur le plan de soins infirmier. Toutefois, ceci suppose que le plan de soins infirmier – (Medical Administration Record (MAR) soit lui aussi informatisé et connecté avec le CPOE.

L'utilisation de ces systèmes ne se limite pas à l'informatisation de la prescription de chaque médicament pris individuellement mais permet également de réaliser la prescription d'un groupe de médicaments et/ou d'examens ou « order set » entrant dans le cadre d'un protocole de prise en charge (Ex. : prescriptions pré-opératoires ou post-opératoires). Ce système de prescription sous forme « d'order set » peut être perçu comme un système simplifié d'aide à la décision thérapeutique, si les « orders sets » sont définis suivant des guides de bonnes pratiques.

2.2 Domaines d'application des CDSS

Dans la prise en charge des patients, les systèmes d'aide à la décision peuvent être de différents types : systèmes d'accès à des référentiels, d'assistance au diagnostic ou à la décision thérapeutique, systèmes à base de règles fournissant des alertes, systèmes de scoring, systèmes d'interprétation des résultats d'analyse de biologie, systèmes de calcul des doses, etc.

Les systèmes d'aide à la décision thérapeutique peuvent être divisés en deux grands groupes suivant leur niveau de complexité. Cette complexité est déterminée par le niveau d'accès au dossier du patient qu'ils possèdent[42].

Un groupe contient tous les systèmes dits « basiques » que sont les systèmes de détection des allergies médicamenteuses, les systèmes de calcul de doses, les livrets thérapeutiques[2] informatisés, les systèmes de détection des doublons thérapeutiques et les systèmes de détection des IAM.

Un autre groupe contient les systèmes dits « avancés » que sont les assistances à la prescription d'analyses biologiques, les dispositifs de recherche de contre-indications médicamenteuses ou de contre-indications médicament – grossesse, les systèmes de calcul de

---

[2] Un livret thérapeutique est défini comme étant l'ensemble des médicaments mis à la disposition des médecins pour traiter leurs patients. Le contenu de ce livret est le plus souvent arrêté par le comité du médicament regroupant le pharmacien et des représentants de la communauté médicale de l'établissement.

doses en fonction de l'état physiopathologique et les systèmes de détection des effets indésirables.

Les systèmes basiques de calcul de doses peuvent prendre plusieurs formes. Ils peuvent proposer la liste des posologies standards existant pour le médicament au moment, où le clinicien prescrit. Ils peuvent également critiquer la posologie saisie par le médecin. Beaucoup d'effets indésirables sont dose dépendants et beaucoup d'ADE sont provoqués par des doses prescrites trop importantes[11, 43]. En conséquence, on comprend le potentiel théorique des systèmes suggérant des doses standards au médecin.

Les livrets thérapeutiques informatisés permettent au clinicien de prescrire un médicament qui est disponible. Ils peuvent fonctionner suivant différents modes. Un mode de fonctionnement est de ne proposer que les médicaments disponibles dans l'hôpital car retenus par le comité du médicament. Un autre mode de fonctionnement est de proposer pour tout médicament non retenu par le comité du médicament, l'équivalent thérapeutique inscrit au livret thérapeutique.

Les systèmes de détection des doublons thérapeutiques indiquent au clinicien les médicaments ayant la même action thérapeutique. Il existe deux niveaux de complexité pour ces systèmes. Le niveau le plus simple est la détection des médicaments contenant le même principe actif (Ex. : deux médicaments contenant du paracétamol). Le niveau le plus élevé est la détection des médicaments appartenant à la même classe pharmacothérapeutique (Ex. : prescription de deux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les systèmes de recherche de contre-indications médicamenteuses permettent de détecter si le médicament en cours de prescription n'est pas contre-indiqué pour le patient. Cette détection implique que le dossier du patient soit informatisé et que l'état physiopathologique du patient soit codé de manière appropriée dans ce dossier.

Les systèmes de calcul de doses en fonction de l'état physiopathologique permettent d'ajuster les doses prescrites à l'état physiopathologique du patient. Le plus souvent l'adaptation est réalisée suivant la fonction rénale et/ou la fonction hépatique du patient. Ces systèmes ont besoin d'accéder au dossier du patient, pour pouvoir apprécier sa fonction rénale et/ou sa fonction hépatique.

Les systèmes de détection des contre-indications médicament-grossesse permettent de signaler au clinicien qu'un médicament contre-indiqué en cas de grossesse, a été prescrit à une femme enceinte. Pour cela les systèmes à base de rappels/alertes doivent être interfacés avec le dossier de la patiente pour déterminer si elle est enceinte.

Les systèmes de détection des ADE peuvent aussi constituer des systèmes d'aide à la décision thérapeutique[44]. Ce sont le plus souvent des algorithmes cherchant dans le dossier des patients des éléments marqueurs d'apparition d'ADE. Dans l'hypothèse où ces systèmes utilisent comme événements marqueurs, la prescription de certains médicaments et les résultats d'analyse biologique, les algorithmes qu'ils utilisent peuvent alors indiquer au médecin, l'apparition d'effets indésirables. Le médecin peut alors modifier le traitement (adaptation posologique, arrêt du traitement, substitution) ou demander une surveillance rapprochée.

Les CDSS sont le plus souvent destinés aux médecins. Néanmoins, ils peuvent également être une aide à la validation pharmaceutique[34].

3. Impact des CPOE-CDSS sur les erreurs médicamenteuses

3.1 Impact des CPOE

En 2002, les CPOE étaient présents dans 15% des hôpitaux, aux Etats-Unis[45, 46]. Cette proportion augmente actuellement. En France, les chiffres sont moins précis. En 2001, C Couffon-Partant estimait à 20% le nombre des lits d'hospitalisation faisant l'objet d'une informatisation totale ou partielle de l'étape de prescription[47].

L'évaluation des CPOE peut se faire en utilisant différents critères de jugement. Ces systèmes peuvent être évalués suivant le taux d'adhésion aux guides de bonnes pratiques, la sécurisation de la prescription, la réduction du nombre des EMI, l'impact sur le coût des prescriptions et l'efficience d'une organisation, l'impact sur le temps des professionnels de santé, la satisfaction des utilisateurs[48].

Dans le cas de la sécurisation du circuit du médicament, cet impact peut être déterminé en évaluant la réduction du nombre d'erreurs de prescriptions et/ou des ADE.

Les études ayant évalué l'impact sur la sécurisation de la prescription donnent un taux de réduction des erreurs de prescription compris entre 55%[18] et 80%[49] dans les hôpitaux adultes. Les CPOE agissent sur l'étape de prescription où les erreurs sont les plus nombreuses et dont les ADE sont évitables[11]. Cette réduction peut atteindre les 84% dans le cas d'erreurs de lecture (prescription illisible) et de retranscription[23]. Dans les hôpitaux pédiatriques, des réductions plus importantes (jusqu'à 95,9%) des erreurs de prescription ont pu être observées[50, 51]. Cette forte réduction résulte notamment d'une disparition des oublis d'information, notamment le poids des patients[51]. En effet, l'oubli d'information dans une

prescription[3] est considéré comme une erreur de prescription. Les CPOE, en rendant obligatoire la saisie de certains items, permettent d'éviter ces erreurs de prescription.

Ces études ont mis en évidence une réduction des erreurs de prescription, mais aucune n'a mis en évidence une réduction de la fréquence des ADE[18, 19, 49]. Des études utilisant ce critère ont également été réalisées dans des hôpitaux pédiatriques mais elles n'ont pas mis en évidence une réduction de la fréquence des ADE[50, 51].

Le nombre restreint d'études utilisant la réduction des ADE comme critère de jugement peut s'expliquer par la difficulté de mettre en place ces études rétrospectives nécessitant l'accès au dossier du patient et un traitement de données parfois complexe. L'absence de signification des études utilisant la réduction des ADE comme critère de jugement peut être expliquée par des effectifs restreints, ce qui entraîne un manque de puissance statistique.

L'évaluation de la réduction des erreurs de prescription reste la principale méthode d'évaluation des CPOE. Néanmoins, d'autres méthodes voient le jour. Ainsi, *Bonnabry et al* ont utilisé la méthode FMECA pour évaluer l'impact du CPOE de leur hôpital[52]. La FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality) ou analyse des modes d'échecs de leurs effets et de leur criticité, consiste à faire déterminer par un groupe de travail, les points critiques d'une organisation, les conséquences possibles en cas d'incident au niveau de ces points critiques et la criticité de ces points dans l'organisation. Cette méthode permet une évaluation quantitative de chaque point à l'aide d'index. Le calcul de ces index repose sur 3 critères : fréquence estimée des anomalies au niveau du point critique, sévérité des conséquences potentielles et détectabilité des anomalies avant qu'elles ne se produisent. Pour l'analyse de leur circuit du médicament à l'aide de la méthode FMECA, *Bonnabry et al* ont retenu 27 points critiques. Ils ont ainsi pu mettre en évidence qu'un CPOE permet de réduire l'index de criticité de 12 de ces points[52]. *A contrario*, un CPOE est susceptible d'augmenter l'index de 9 autres points critiques. Un CPOE permettrait de réduire la criticité globale du circuit du médicament de 23%. Le même CPOE amélioré (adaptation à la pratique clinique de l'hôpital) réduirait la criticité de 57%. On constate que selon cette méthode d'analyse, les CPOE permettent de

---

[3] Selon la législation française, une prescription pour être valide doit contenir l'identification du prescripteur, l'identification du patient, les médicaments prescrits avec pour chacun d'eux : leur identification (nom de spécialité, dénomination commune internationale(DCI), leur posologie (dose, fréquence de prise, modalités d'administration), la durée de traitement. Dans le domaine de la pédiatrie, le poids et l'âge de l'enfant doivent également être mentionnés sur la prescription.

réduire la probabilité d'apparition des erreurs de prescriptions. Néanmoins cette méthodologie est très subjective, car elle est fondée sur l'appréciation d'un groupe de travail.

La mise en place de CPOE n'est pas un acte isolé dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. En effet, l'association de ces systèmes avec d'autres techniques permet une potentialisation mutuelle de leurs effets.

En association avec du personnel pharmaceutique, un CPOE permet en théorie d'accroître le nombre des erreurs médicamenteuses détectées par le seul personnel pharmaceutique[53].

L'association de CPOE et de CDSS permet également de réduire la fréquence des erreurs de prescription[54] par rapport à un CPOE utilisé seul.

On retrouve la même tendance lorsque les CPOE et les systèmes de MAR sont associés[55]. Cette association sous-entend que le CPOE génère automatiquement le MAR pour le personnel infirmier. On observe ainsi une diminution des erreurs de retranscription. Le bénéfice de l'association de ces deux types de systèmes informatiques ne se limite pas à la réduction de la fréquence des erreurs. Elle permet également de réduire le temps de mise à disposition des médicaments par la pharmacie et de réalisation des examens de radiologie et de biologie médicale.

L'utilisation d'un CPOE interfacé avec d'autres systèmes informatisés (système de validation pharmaceutique, système de gestion des stocks, etc.), permet de réduire le temps de mise à disposition du médicament. Ce gain de temps est évalué à 88% par *Mahoney CD et al*[34]. L'existence d'interface entre ces différents systèmes va permettre d'éviter les étapes de saisie des informations et va faciliter la communication de ces informations.

L'utilisation des CPOE n'est pas limitée au milieu hospitalier. Néanmoins, le nombre des études sur le bénéfice de ces systèmes en médecine de ville est limité. Dans une revue de la littérature, *Eslami et al*[56] ont montré que l'impact des CPOE en médecine de ville s'exprime surtout en terme d'augmentation du taux de suivi des recommandations. Les autres critères étudiés dans cette revue sont : la sécurité médicamenteuse, le taux d'acceptation des alertes générées par ces systèmes, l'impact sur le temps passé par les utilisateurs, la satisfaction des utilisateurs, l'efficience en terme du coût des traitements prescrits. On constate qu'il n'y a pas une réduction significative du coût des ordonnances prescrites mais une augmentation significative du temps passé par les médecins[56]. La satisfaction des utilisateurs a été évaluée dans 10 études : 5 montrent une satisfaction des utilisateurs, 2 ne montrent aucun impact sur la satisfaction et 3 montrent une satisfaction qui diminue au cours du temps.

Comme pour le milieu hospitalier, *Eslami et al* concluent que ces études ont un effectif trop faible pour arriver à des conclusions définitives[56]. Néanmoins, ces systèmes peuvent augmenter la sécurité du patient et diminuer les coûts de manière indirecte : le respect des recommandations induirait une amélioration de la sécurité du patient et une diminution des coûts. Des études vraiment définitives sont difficilement réalisables du fait de la difficulté d'avoir accès à l'ensemble des données pour conclure.

3.2 Impact des CDSS

En théorie, l'utilisation des CDSS peut améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments. Dans une étude menée dans un hôpital où l'analyse pharmaceutique des prescriptions est réalisée, *Bobb A et al* ont tenté d'évaluer l'apport théorique qu'auraient les CDSS s'ils y étaient utilisés[43]. Cet impact théorique a été déterminé par les pharmaciens réalisant la validation dans cet hôpital. Sur 1 111 erreurs de prescriptions détectées par les pharmaciens durant une semaine, 64,4% sont considérées comme susceptibles d'être prévenues par un CDSS (dont 43% d'erreurs potentiellement nuisibles), 13,2% avaient peu de chances d'être évitées et 22,4% pouvaient être évitées en fonction des caractéristiques du système utilisé. 65% des erreurs de prescriptions peuvent être prévenues par un système basique mais il s'agit le plus souvent d'erreurs susceptibles de ne pas avoir d'effet pour le patient. Pour prévenir certaines erreurs, il est nécessaire de disposer de systèmes plus évolués. Les algorithmes de calcul de dose et d'adaptation posologique sont les deux systèmes susceptibles d'avoir le plus d'impact.

De nombreuses études ont évalué l'impact réel des systèmes d'aide à la décision thérapeutique. Selon *Hunt DL et al*[24], ainsi que *Garg AX et al*[40] les systèmes d'aide à la décision thérapeutique améliorent les performances des cliniciens dans les différents domaines couverts par ces systèmes. Cette amélioration est notamment importante en terme de respect des recommandations de pratiques cliniques. Cette amélioration a été évaluée à 66%.

L'impact de ces systèmes est évalué selon leur capacité à modifier le comportement des utilisateurs. Ainsi dans une étude « avant-après », *Steele AW et al* mettent en évidence une augmentation significative du pourcentage de prescriptions arrêtées en cours de rédaction (5.6% *vs*. 10.9%, $p = 0.03$) ou qui donnent lieu à la prescription d'un examen de laboratoire (39% avant *vs*. 51% après la mise en place, $p < 0.001$)[57]. Ces modifications sont observées à la suite de la mise en place d'un CDSS avertissant l'utilisateur lorsqu'un examen de

laboratoire est anormal. Ce système est déclenché à chaque prescription d'un médicament. On constate néanmoins un pourcentage important de situations où le système n'a pas induit de modification du comportement du prescripteur. 90% des prescriptions sont maintenues malgré l'alarme produite par le système et plus de 38% des alarmes ne donnent pas lieu à la surveillance conseillée par le système.

Cette modification du comportement est également mise en évidence par *Taylor K et al*[58]. Ils ont ainsi pu constater qu'un système multi-alarmes (détection de surdosage, détection des allergies, détection des IAM, etc.) peut induire une modification du comportement de l'utilisateur dans 14% des alarmes produites. Selon *Taylor K et al*, le taux de modification du comportement varie suivant la nature de l'alarme : 23% de modification du comportement dans le cas des alarmes pour surdosage.

Cette variation du taux de modification du comportement en fonction de la nature de l'alarme semble être une constante au regard des différentes études menées dans le domaine des CDSS. Ainsi *Galantier WL et al* montrent un très fort taux de modification du comportement des utilisateurs suite aux alarmes renvoyées par le système de détection des contre-indications médicaments – insuffisance rénale qu'ils ont étudié[59]. Dans cette étude « avant-après », ils ont montré une réduction significative très importante (89% versus 47% d'acceptation) de la proportion des patients insuffisants rénaux recevant un médicament contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Un autre facteur influençant le taux d'acceptation (modification du comportement) est la proposition d'alternative lorsqu'une alarme est produite par le système. Ainsi *Teich JM et al* suggèrent qu'une meilleure acceptation des alarmes existe si le système propose une alternative lorsqu'il produit une alarme[60]. Dans une étude de type « avant-après », ils ont ainsi pu mettre en évidence un taux d'acceptation de 75,3% (contre 5,9% avant la mise en place du système) des suggestions relatives aux fréquences de prise des médicaments. Le taux de conformité avec les recommandations de prophylaxie par héparine chez les patients alités augmente de 23,9% à 46,9%. Dans ces situations, le système laisse le choix à l'utilisateur de suivre ou de ne pas suivre la recommandation qui lui est faite. Il n'y a pas de remise en cause de la stratégie thérapeutique choisie par le médecin, d'où une meilleure acceptation. Le choix final est toujours laissé à l'appréciation de l'utilisateur.

Un dernier critère semble influencer le comportement du prescripteur lorsqu'il reçoit une alarme/recommandation d'un CDSS. Il s'agit de l'existence dans le dossier du patient d'une antériorité de la thérapeutique que le médecin est en train de prescrire. Il apparaît que les

utilisateurs sont plus sensibles aux alertes / recommandations qui sont faites lorsqu'il s'agit d'une instauration de traitement[61, 62]. *A contrario*, ils ne tiennent pas compte de ces alertes lorsqu'il s'agit d'un renouvellement de traitement.

La revue de la littérature permet donc de constater que le taux d'acceptation des recommandations varie en fonction de la nature de l'alarme.

Comme systèmes d'aide à la validation pharmaceutique des prescriptions, les CDSS permettent aux pharmaciens d'augmenter le nombre de suggestions à destination des médecins. Les CDSS peuvent suggérer plus fréquemment des dosages plasmatiques en cas de prescription de médicaments à faible marge thérapeutique. Ils permettent également aux pharmaciens de proposer plus fréquemment des adaptations posologiques en cas de modification de la fonction rénale et/ou hépatique du patient[34].

4. Synthèse

Les CPOE et les CDSS sont des systèmes issus des technologies de l'information, utilisés pour améliorer la sécurité des patients. Ils sont fréquemment confondus dans les articles évaluant leur efficacité car fréquemment associés. Néanmoins, la confusion doit être évitée car leurs domaines d'application, les critères utilisés pour juger de leur efficacité et les résultats qu'ils permettent d'obtenir, sont différents[63].

Les CPOE permettent la rédaction de prescriptions conformes et compréhensibles par les autres acteurs du circuit du médicament. Les CDSS sont destinés à aider le prescripteur à choisir la stratégie thérapeutique la plus adaptée et/ou à vérifier que la stratégie retenue ne sera pas délétère pour le patient.

L'efficacité des CPOE est déterminée par la réduction du taux des prescriptions non-conformes et/ou incompréhensibles. Les CPOE sont évalués en termes de réduction des erreurs de prescription. L'efficacité des CDSS est surtout évaluée selon le nombre de recommandations acceptées par l'utilisateur.

Concernant la réduction du nombre des erreurs de prescription, les études montrent toutes la même tendance. On constate une réduction significative et très importante du nombre des erreurs de prescription, confirmée par toutes les études. D'autre part, l'association des CPOE avec d'autres technologies de l'information potentialise leur efficacité. En revanche, le taux d'acceptation des recommandations faites par les CDSS, bien que significatif, est plus faible.

On constate aussi des discordances entre les études selon le type de CDSS et selon le CDSS étudié.

De nombreuses études ont évalué l'impact des CPOE et des CDSS en terme d'amélioration de la sécurité du patient. Toutefois, la plupart des études ont utilisé des critères de jugement indirects : réduction des ADE potentiels (erreurs dans le circuit du médicament), taux de modification de la prescription par le médecin, réduction des coûts, réduction de la durée de séjour, etc. Très peu d'études ont utilisé comme critère de jugement la réduction des ADE observés chez les patients.

Wolfstadt et al ont recensé 10 études ayant évalué l'impact des CPOE/CDSS en terme de réduction des ADE observés[64]. Aucune de ces études n'était randomisée. Avec ce critère de jugement, 5 de ces études montrent une réduction statistiquement significative des ADE, 4 études montrent une réduction non significative et une étude ne montre aucune réduction de la fréquence des ADE observés.

La réduction de la fréquence des ADE est un critère difficilement utilisable car elle nécessite une collecte de données importantes. Il est donc regrettable que plus d'études de ce type ne soient réalisées afin de montrer un impact des CPOE/CDSS. Néanmoins, on constate que les études de *Wolfstadt et al*, concernent des systèmes dont la mise en place est antérieure à l'année 2000. Il est donc probable que les systèmes actuels soient plus efficients en terme de réduction des ADE observés.

Les CPOE et les CDSS permettent de diminuer les erreurs médicamenteuses. Cet aspect positif ne doit cependant pas faire oublier que ce sont des systèmes artificiels fonctionnant dans un environnement humain. Ils sont utilisés par des acteurs ayant leur propre logique et ne peuvent reproduire en totalité le raisonnement médical. Par conséquent, l'évaluation de ces systèmes doit également prendre en compte les aspects négatifs de leur fonctionnement et les conséquences négatives potentielles de leur utilisation. C'est ce que nous analysons dans le chapitre suivant.

Chapitre 3 : Limites des CPOE-CDSS

Dans ce chapitre, nous présentons au travers d'un état de l'art et d'une étude d'observation que nous avons réalisée, les limites du fonctionnement des CPOE et des CDSS et leurs conséquences.

1. Etat de l'art

1.1 Limites des CPOE

Différentes études ont tenté de mettre en évidence les conséquences des CPOE.

Selon *Campbell EM et al* ainsi que *Ash JC et al*, la mise en place d'un CPOE est susceptible d'induire 9 types de conséquences indésirables [65, 66].

- Augmentation de la charge de travail pour les utilisateurs : 72% des hôpitaux interrogés ressentent cette augmentation.
- Modification de l'organisation du travail dans les services de soins : 88% des hôpitaux interrogés expriment avoir ressenti cette modification au sein de leurs services de soins.
- Demande fréquente de modification du système : 82% des services chargés de la maintenance de ces systèmes expriment une augmentation du nombre des demandes d'intervention.
- Persistance de l'utilisation du support papier.
- Modification de la communication entre les personnels,
- Impact émotionnel important : ressenti par 80% des directions d'hôpitaux interrogées.
- Génération de nouveaux types d'erreurs : 47% des hôpitaux interrogés ont mis en évidence ces nouveaux types d'erreurs. Néanmoins, cet impact est probablement plus important car l'étude fut menée auprès du personnel non-médical.
- Changement dans la chaîne de décision : 36% des hôpitaux interrogés ont mis en évidence cette conséquence. Toutefois, elle est probablement plus fréquente car l'étude fut réalisée auprès du personnel non-médical.

- Dépendance vis-à-vis de la technologie : elle fut exprimée par 86% des hôpitaux interrogés. Cette dépendance est mise en évidence lors d'un arrêt du système, prévu (maintenance préventive) ou non (pannes).

Ces 9 conséquences exprimées par les hôpitaux interrogés ne semblent pas liées à la durée écoulée depuis la mise en place des CPOE dans ces mêmes hôpitaux.

Selon la théorie de la diffusion de l'information utilisée par *Ash JS et al*, 3 critères peuvent être individualisés pour catégoriser les conséquences induites par les CPOE, associés ou non à des systèmes d'aide à la décision thérapeutique[67]. Ils distinguent les conséquences désirées et non désirées, les conséquences anticipées et non-anticipées, les conséquences directes et indirectes. Les conséquences désirées constituent les objectifs qui ont motivé la mise en place d'un CPOE. Les conséquences directes sont directement mesurables contrairement aux conséquences indirectes.

A l'aide de ces 3 critères, il est possible de faire une classification des conséquences secondaires à la mise en place d'un système de CPOE (figure 3).

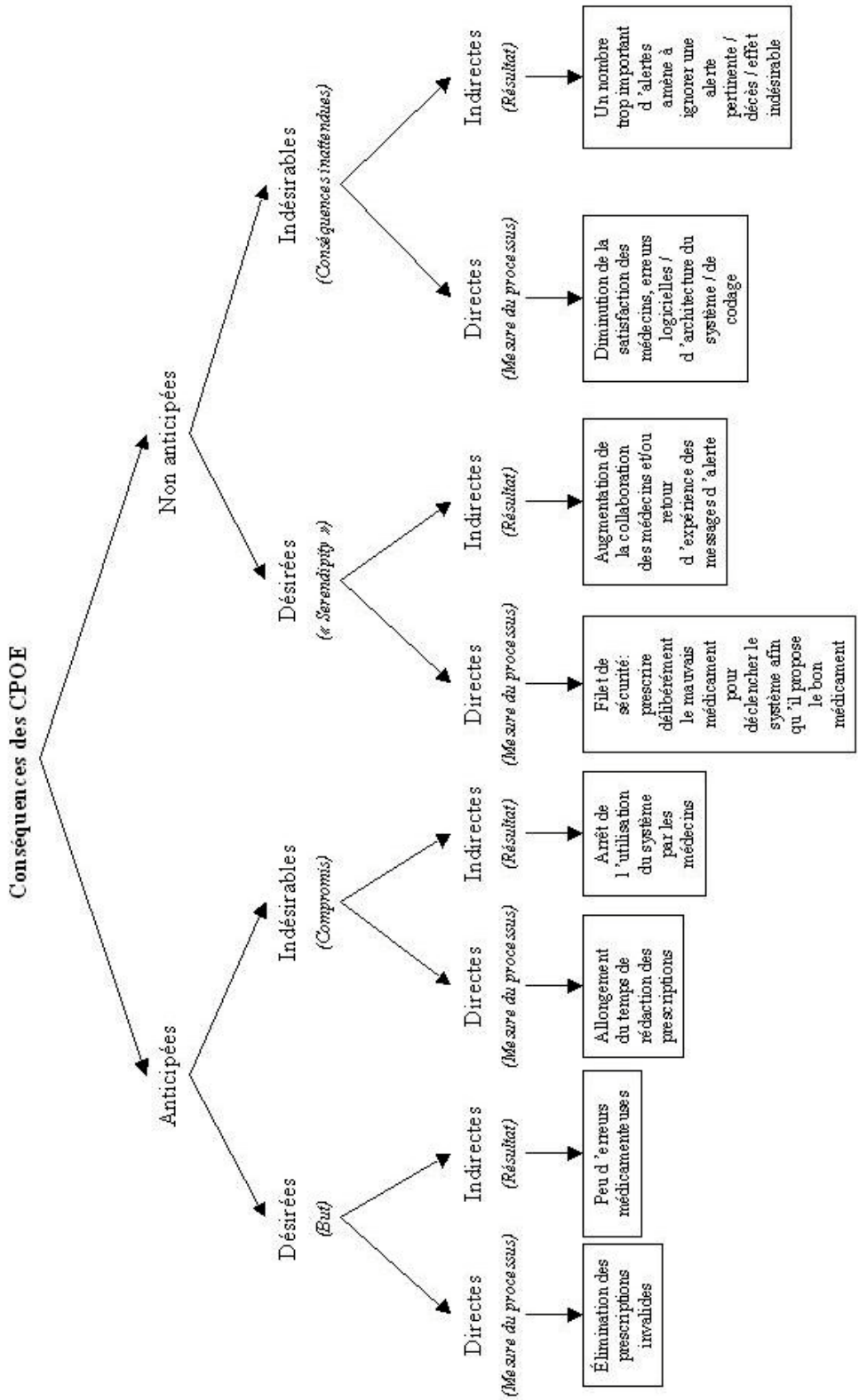


Figure 3 : typologie des conséquences des CPOE selon Ash JS et al[67].

La catégorie des conséquences « non anticipées, indésirables et indirectes » est la plus problématique. En effet, c'est dans cette catégorie que l'on trouve les alarmes produites par les CDSS mais ignorées par les médecins (alors qu'elles ne devraient pas l'être), ainsi que les erreurs induites par les CPOE.

Ash JS et al ont individualisé deux catégories d'erreurs induites par les CPOE[68] : les erreurs de saisie/consultation et les erreurs de communication. Il est possible de diviser chacune de ces deux catégories en deux sous-classes en fonction de l'anomalie à l'origine de ces erreurs (figure 4).

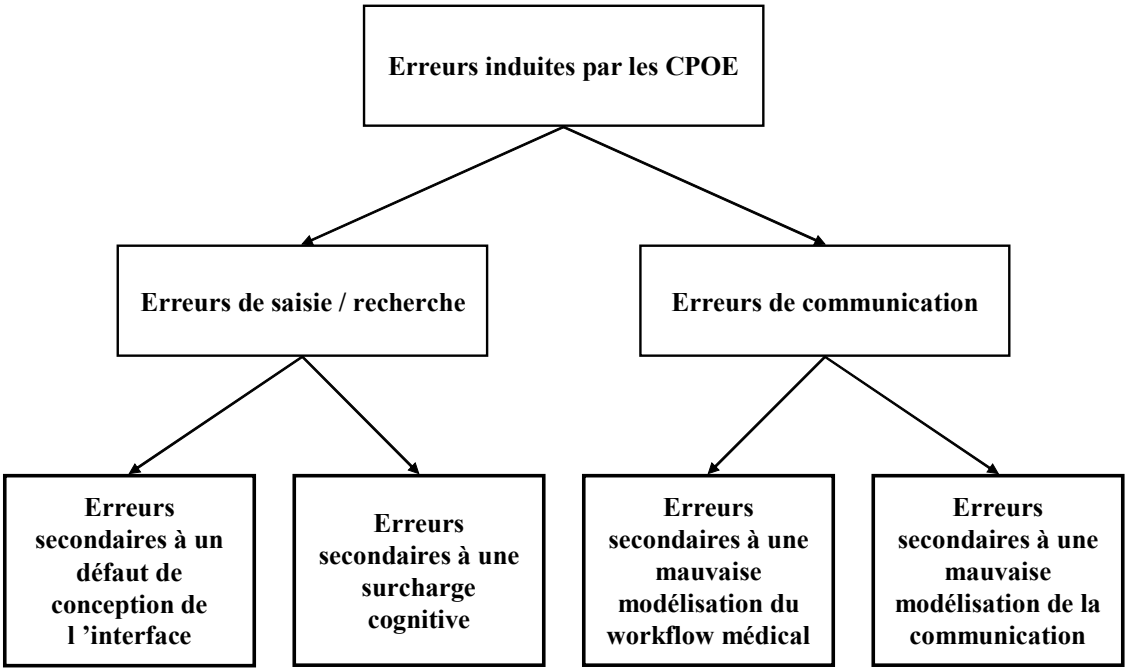


Figure 4 : classification des erreurs induites par les CPOE.

Nous individualisons ainsi 4 grandes classes d'erreurs induites par les CPOE. Cette classification n'étant pas figée, une erreur appartenant à l'une de ces catégories peut induire une erreur d'une autre catégorie.

Les défauts de conception de l'interface peuvent interférer à différents niveaux. Une interface mal conçue peut amener l'utilisateur à sélectionner la mauvaise option ou à saisir une information au mauvais endroit. La probabilité de cette éventualité est renforcée par le fait

que le travail en milieu médical et notamment à l'hôpital, implique des interruptions fréquentes. Une interface mal conçue peut également entraîner une mauvaise interprétation des informations, avec des conséquences néfastes pour le patient[69]. En dernier lieu, l'interface est susceptible d'entraîner une fragmentation de l'information. Cette fragmentation induit le besoin de « naviguer » dans un nombre important d'écrans, avant de saisir et/ou de trouver une information[70]. Il est également possible que les interfaces proposées s'intègrent mal dans l'organisation du travail du service[70]. L'amélioration des interfaces permet de réduire le nombre d'erreurs induites par les CPOE. Ainsi *Walsh K et al* ont mis en évidence une réduction du nombre des erreurs, suite à des modifications effectuées sur une interface[71]. Dans cette étude réalisée dans un hôpital pédiatrique, *Walsh K et al* ont mis en évidence que 19% des erreurs observées après la mise en place d'un CPOE, étaient attribuables à ce système. Ces erreurs étaient essentiellement des erreurs de sélection d'option et des erreurs de saisie à l'aide du clavier. Néanmoins, ce nombre d'erreurs imputables à l'utilisation du système, était plus faible que celui trouvé par *Koppel R et al* sur le même système, deux ans auparavant[70]. A ces problèmes d'interface, il convient de rajouter des facteurs contributifs comme les périodes d'inattention/distraction des utilisateurs et des problèmes d'inexpérience de l'utilisateur avec le/les système(s)[72].

Les problèmes de modélisation de l'organisation du travail dans un service hospitalier résultent d'une représentation erronée de la part des développeurs, de l'organisation et de l'environnement du travail hospitalier. En effet, ce travail est caractérisé par sa non-linéarité et implique des interruptions fréquentes. Le personnel hospitalier doit réaliser plusieurs tâches en parallèle. Ceci induit des problèmes pour l'insertion de systèmes reposant sur une organisation linéaire et continue du travail comme on trouve dans des structures classiques[73]. De plus, on constate que le mode d'utilisation des CPOE est sujet à une variation intra- et inter-hospitalière. Ainsi, dans un service d'accueil des urgences, l'utilisation d'un CPOE est une démarche purement individuelle que ce soit pour la prescription ou pour la consultation des résultats d'analyses. *A contrario*, l'utilisation dans un service d'hémato-cancérologie est une utilisation collective. Il s'agit bien souvent d'une réunion entre deux ou plusieurs médecins[74]. Cette variabilité explique qu'il est parfois nécessaire d'avoir recours à des systèmes développés pour un service particulier.

Les problèmes de communication sont liés aux problèmes de modélisation de l'organisation du travail. En effet, le travail en milieu hospitalier est un travail hautement coopératif et interactif. La communication au sein des hôpitaux ne peut pas être modélisée comme un

simple transfert d'informations. Par conséquent, la mise en place d'un CPOE est susceptible de réduire les interactions entre individus qu'elles soient verbales ou comportementales. On constate une disparition des mécanismes communicatifs permettant à un individu d'indiquer qu'il a bien reçu une information[68]. La mise en place de CPOE donne une illusion de communication alors qu'ils peuvent réduire cette communication.

Ces différentes catégories d'erreurs sont regroupées sous le terme de « e-iatrogénie » par *Weiner JP et al* et *Campbell EM et al*[75, 76]. Les événements e-iatrogéniques peuvent être associés à n'importe quel aspect d'un système informatique : technique, interface homme-machine, organisation autour du système. Ces différents aspects peuvent induire des erreurs de commission ou d'omission.

L'association de ces différents types d'erreurs peut aboutir à des effets délétères pour les patients. Ainsi, dans une étude réalisée dans un service de réanimation *Han Y.Y et al* ont mis en évidence une surmortalité des patients hospitalisés, suite à la mise en place d'un CPOE[77]. La mortalité a augmenté de 2,80% avant la mise en place, à 6,57%, après la mise en place du système. Les causes de cette surmortalité ont pu être identifiées. Il est apparu que le CPOE a induit des retards de mise à disposition des médicaments. Ce retard a été expliqué par une diminution de la communication entre les médecins et les infirmières. Celles ci n'étaient plus informées des nouvelles prescriptions de médicaments, contrairement à ce qui se passait dans l'ancienne organisation fondée sur la communication orale. Ce retard de mise à disposition des médicaments était amplifié par la suppression de l'armoire de service. Il a également été mis en évidence un retard pour la réalisation des examens biologiques et radiologiques. Comme pour les médicaments, ce retard était dû à une modification du mode de communication entre les personnels de santé. Cette étude a clairement mis en évidence une modification importante de l'organisation du travail et une diminution de la communication.

Les résultats de cette étude sont à nuancer. En effet, la mise en place du système a été réalisée de manière cohérente et progressive dans l'hôpital et avec une formation adéquate du personnel[78]. Le système n'a pas induit de surmortalité dans l'ensemble des services de l'hôpital. Les conséquences de cette étude constituent donc un cas particulier car elle a été réalisée dans un service de réanimation, catégorie de service particulière pour tous les hôpitaux. D'autre part, les leçons tirées de ces observations ont permis d'améliorer non pas le système, mais l'organisation existant autour du système. La mise en place d'un CPOE n'est pas une démarche anodine, elle doit être organisée. Ainsi, *Del Beccaro M.A et al* n'ont pas

mis en évidence de surmortalité à la suite de l'installation du même logiciel commercial dans un autre service de réanimation[79].

Un module plus efficace de recherche des médicaments dans le livret thérapeutique a été implémenté dans le système. La communication orale indispensable pour la prise en charge des patients de réanimation a été maintenue et la saisie des prescriptions dans le système n'a plus été considérée comme un pré-requis pour la mise à disposition des médicaments. L'armoire de service a été maintenue et la saisie des prescriptions *a posteriori* est possible pour le service de réanimation. La mise en place du système a été réalisée en essayant de minimiser l'impact sur l'organisation du service.

1.2 Limites des CDSS

Contrairement aux effets indésirables des CPOE vus précédemment, le nombre des effets indésirables des CDSS est plus restreint.

Le principal marqueur des effets indésirables des CDSS est le taux important d'alertes non prises en compte/ignorées et/ou de recommandations non suivies. En effet, si un pourcentage significatif des alertes/recommandations faites par ces systèmes sont acceptées par les utilisateurs (voir précédemment), la majorité des messages/alarmes produits par les CDSS ne donnent lieu à aucune modification du comportement de l'utilisateur.

Ce taux d'alertes non prises en compte peut aller jusqu'à 88% pour les alarmes relatives à des IAM et 69% pour les alarmes relatives à des allergies médicamenteuses[80].

Les études fondées sur l'interview des utilisateurs ayant étudié ce phénomène, ont permis de trouver les causes de ce taux important d'alertes non prises en compte. Il apparaît que les utilisateurs considèrent que:

- Les alarmes/recommandations manquent de pertinence clinique[81, 82],
- Les problèmes signalés n'ont pas une gravité très importante[81],
- Le bénéfice attendu du traitement est bien souvent supérieur au risque signalé par le système[81],
- Les utilisateurs manquent de temps pour interpréter les recommandations faites par le système[81, 83],
- Les recommandations/alarmes sont trop longues ou trop difficiles à interpréter[84, 85],

- Les conséquences cliniques pour le patient ne sont pas assez explicites[84, 85].

Il apparaît également que ces systèmes n'ont pas toujours accès à l'ensemble de l'information relative au patient sur laquelle les praticiens appuient leurs décisions[83].

Pour toutes ces raisons, ces systèmes, notamment ceux à base de rappels/alertes, présentent une forte sensibilité au bruit. Les alarmes « injustifiées » sont une source d'agacement pour les utilisateurs[81] et peuvent diminuer la capacité de ces systèmes à améliorer la sécurité du patient[30, 86]. En effet, les utilisateurs expriment une certaine fatigue occasionnée par ces alarmes injustifiées et admettent ne plus les regarder[30, 82].

Pour les systèmes de détection des allergies médicamenteuses, *Hsieh TC et al* se sont attachés à trouver les raisons invoquées par les médecins pour ne pas tenir compte des alarmes produites[62]. Pour le système analysé, ils ont trouvé un taux d'alertes non prises en compte de plus de 80%. Les principaux motifs invoqués par les médecins étaient : « le patient tolère le traitement », « le patient est surveillé », « le patient n'est pas allergique au traitement ». Les mesures proposées pour éviter ce taux important étaient : la mise à jour plus fréquente des dossiers des patients, la gradation des alarmes en prenant en compte la nature des ADE potentiels pour le patient (vrai choc anaphylactique, diarrhées, nausées, vomissements, simples éruptions), la nature de l'allergie (vraie allergie ou simple intolérance au médicament)[61], le motif réel du signalement (allergie vraie à la molécule prescrite ou allergie de classe). Il s'agit donc de prendre en compte le contexte clinique du patient.

Les systèmes de recherche de contre-indication grossesse-médicaments peuvent également induire des faux positifs. Leur principal problème est de déterminer si une femme est susceptible d'être enceinte et surtout si elle est enceinte. Or il apparaît que cette détermination est difficile. De ce fait, certains hôpitaux ont inactivé la recherche de ce type de contre-indication, le système ayant indiqué une contre-indication chez des femmes victimes de fausses couches[87].

Les systèmes de détection des « doublons thérapeutiques » présentent aussi un pourcentage significatif de faux positifs. Deux situations induisant des faux positifs peuvent être décrites. Dans l'une, le médecin doit associer plusieurs présentations galéniques d'une même spécialité pour prescrire la dose adéquate (Ex. : 1 comprimé de NEORAL® 10mg *ciclosporine* + 1 comprimé de NEORAL® 25mg *ciclosporine* pour prescrire une dose de 35mg)[88]. Dans l'autre situation, le médecin va prescrire deux médicaments contenant le même principe actif

mais l'un des deux médicaments ne sera administré que si le premier ne peut pas l'être (Ex. : paracetamol injectable à la place du paracétamol en comprimé si le patient est endormi)[34].

Le manque de prise en compte du contexte clinique par le système semble être la principale cause de non prise en compte des alertes par le prescripteur. Ainsi dans une étude réalisée *a posteriori* sur des alarmes non prises en compte et selon une méthode de revue de dossier clinique, *Weingart et al* ont montré que 36,5% des alarmes relatives à des allergies médicamenteuses et à des IAM, sont injustifiées compte tenu du contexte clinique[89]. D'autre part, 95,6% des décisions prises par les médecins sont confirmées par le comité d'experts ayant analysé les dossiers cliniques. Un fort pourcentage d'alertes injustifiées est également trouvé par *Oppenheim MI et al*, dans une une étude *a posteriori* des alarmes relatives à l'insuffisance rénale de patients[90].

Il apparaît que le taux important de recommandations non prises en compte n'induit pas un nombre important d'effets indésirables. Dans 3 études mentionnant des taux importants d'alertes non prises en compte (57%[91], 90%[89], 80%[62]), les taux d'ADE étaient respectivement de 2,3%[91], 2,5%[89] et 6%[62].

Le taux important d'alertes non prises en compte est le premier effet indésirable des CDSS décrit, mais ce n'est pas le seul.

Les systèmes de suggestion des doses usuelles peuvent également induire des erreurs, car ces systèmes ne prennent pas en compte les données du patient comme son poids et sa fonction rénale. De ce fait, dans le cas de médicaments à faible marge thérapeutique ils peuvent induire la prescription de doses trop importantes pour le patient, avec pour conséquences des surdosages[92].

De même, les systèmes de détection des dépassements de doses sont attractifs. Il est cependant nécessaire de déterminer les limites au-delà desquelles ils doivent se déclencher. Or il apparaît que toutes les sources de données ne se valent pas. Il y a parfois des écarts importants entre doses « maximales » enregistrées dans différentes sources de données. Il y a donc un risque d'erreur[93].

Le manque de pertinence clinique des alarmes est montré par le taux d'alertes non prises en compte mais ce taux important ne doit pas être analysé seul, car la non prise en compte d'une alarme/recommandation peut être justifiée, bien que l'alarme soit pertinente.

Inversement, une annulation de prescription ou un changement de stratégie thérapeutique secondaire à une alarme peut entraîner un effet délétère pour le patient. Dans ce cas, le fait

que le médecin n’ait pas tenu compte de l’alarme, peut être considéré comme une erreur. Bien qu’aucune étude n’ait mis en évidence de telles erreurs, ce cas de figure doit être pris en compte.

Plus généralement, l’utilisation des CDSS fait appel aux capacités d’interprétation et implique une prise de décision de la part de l’utilisateur. Cette prise de décision implique de nombreux processus cognitifs où à chaque étape, le médecin est susceptible de se tromper. *Van der Sijs et al* ont étudié les différentes étapes de la prise de décision à l’aide d’un CDSS[94] (figure 5).

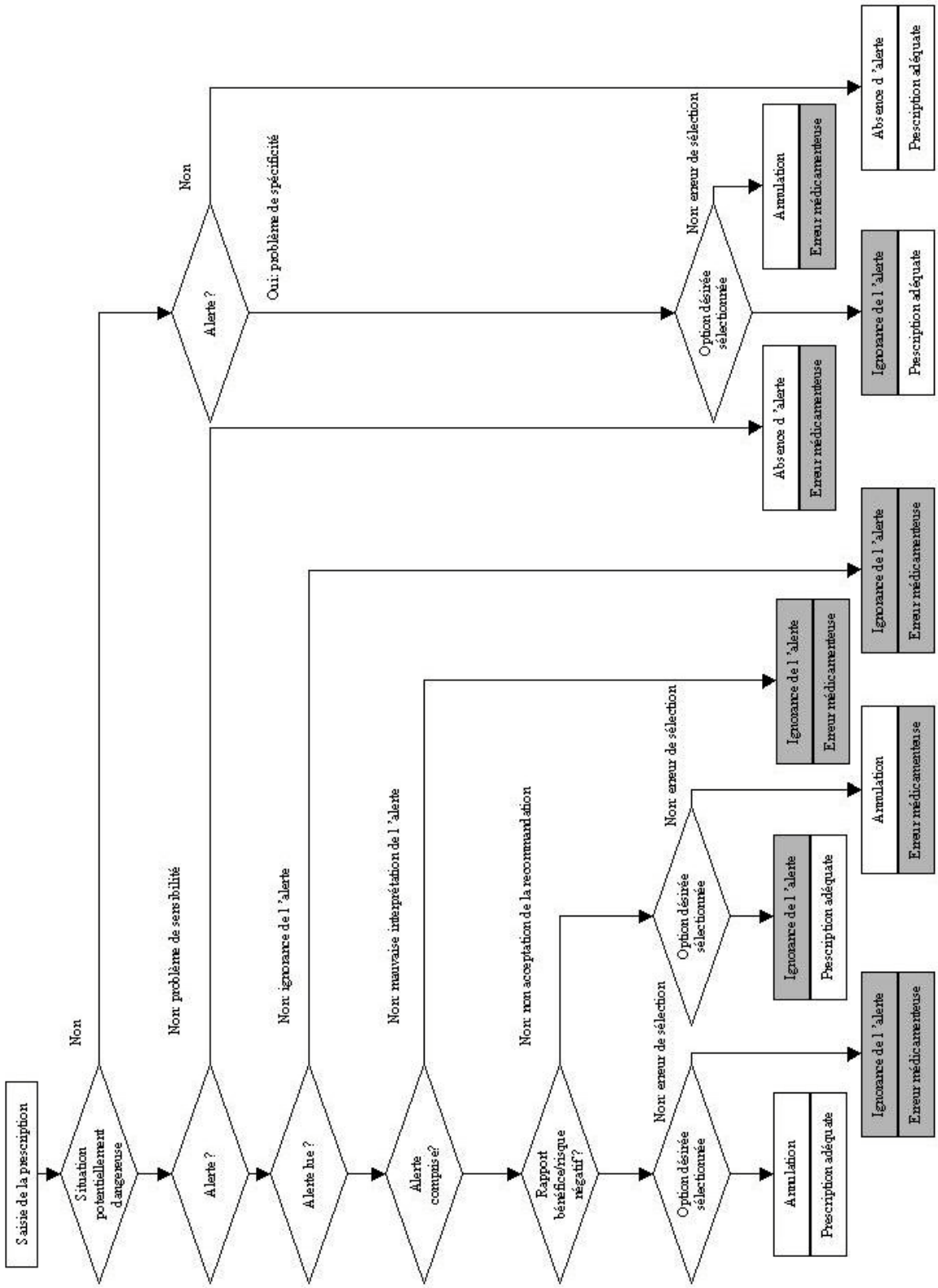


Figure 5 : processus de prescription et de prise de décision avec un système CPOE-CDSS selon Van der Sijs et al[94].

Lors de la prescription, il y a 8 étapes de décisions dont 2 dépendent du CDSS et 6 dépendent de l'utilisateur.

Le CDSS va intervenir au moment de la génération ou non d'alertes. Les problématiques rencontrées lors des deux étapes dépendant du CDSS sont des problèmes de sensibilité et de spécificité du système.

L'utilisateur va être impliqué dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la prescription, l'interprétation des alarmes/recommandations faites par le CDSS et la sélection des alternatives/options proposées par le système.

Sur les 10 possibilités pour la fin du processus décisionnel, 6 aboutissent à une erreur de prescription dont 3 seulement sont secondaires à la non-prise en compte d'une alerte par le prescripteur.

L'interprétation de cette étude permet de constater qu'un médecin passant outre une alerte, ne commet pas toujours une erreur.

En conséquence, dans la prévention des effets indésirables des CDSS, le taux d'alertes non prises en compte est un marqueur important des problèmes de sensibilité et de spécificité de ces systèmes, mais il indique également d'autres anomalies.

Van der Sjis et al ont tenté d'analyser les causes des éventuelles erreurs secondaires à l'utilisation des CDSS[94]. Cette étude analyse les erreurs selon l'approche « système »[95]. On distingue deux approches pour l'analyse des erreurs.

Une méthodologie d'analyse est l'approche « personnel ». Cette approche suppose qu'une erreur est apparue suite au non-respect des procédures par un individu, à l'absence de motivation d'un individu, à la négligence d'un individu, etc.

Une autre méthodologie d'analyse des erreurs est l'approche « système » qui considère que les erreurs surviennent parce ce que l'organisation du travail est déficiente.

L'analyse selon l'approche « système » individualise 3 types de critères permettant aux erreurs de se produire. On distingue tout d'abord, les échecs/ratés actifs (« active failure ») qui sont des erreurs et non-respect des procédures commises par un individu et qui ont un effet délétère immédiat. Le deuxième critère d'analyse est constitué par les conditions incidentogènes (« error producing conditions ») qui sont les facteurs affectant les performances d'un individu. Le dernier type de critère d'analyse est constitué par les conditions latentes (« latente conditions »), pouvant être définies comme étant les conditions

consécutives à des décisions prises en matière d'organisation et de management. Un incident n'est jamais la résultante d'une seule condition mais la résultante d'une succession de différents facteurs pouvant être dépendants. Ainsi une condition latente pourra faciliter l'apparition d'une condition incidentogène et une condition incidentogène pourra entraîner des échecs actifs. Ce modèle a été appliqué au domaine de l'utilisation des CDSS, par *Van der Sijs et al* (figure 6)[94].

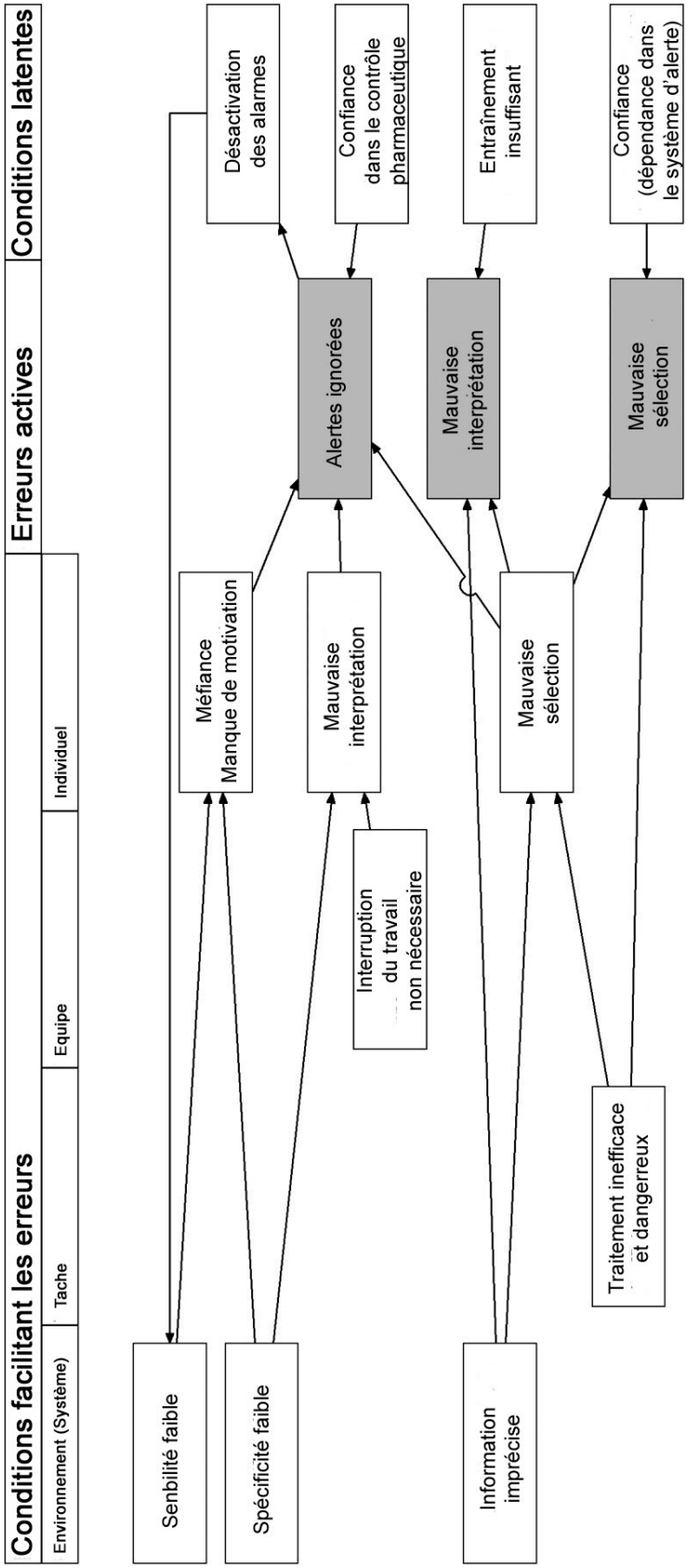


Figure 6 : application l'approche « système » à l'utilisation des CDSS selon Van der Sijs et al[94].

Appliqué au domaine de l'utilisation des CDSS, ce modèle permet d'identifier les caractéristiques des systèmes susceptibles d'induire des erreurs.

La sensibilité (« sensitivity ») et la spécificité expliquent les alarmes non pertinentes d'où la fatigue exprimée par les utilisateurs.

L'absence de clarté des informations (« Information content unclear ») permet d'expliquer les problèmes de mauvaises interprétations des alarmes.

Une interface d'utilisation mal conçue peut expliquer les erreurs de sélection d'options.

1.3 Limites des CDSS : cas particulier des systèmes de détection des interactions médicamenteuses

Comme tous les systèmes d'aide à la décision thérapeutique, les systèmes de détection des IAM présentent un fort pourcentage d'alertes non prises en compte [30, 89, 96], sachant qu'en plus de nombreux médecins admettent ne pas tenir compte de ces messages[81].

Cette tendance à ne plus tenir compte des alarmes se retrouve également chez les pharmaciens qui invoquent également la pertinence clinique parfois faible des messages produits par ces systèmes[97]. Les raisons invoquées par les pharmaciens pour ne pas tenir compte des alarmes sont similaires à celles exprimées par les médecins : faible niveau de sévérité de l'interaction, le patient prend déjà l'association et la supporte bien, association de courte durée, un des deux médicaments va être interrompu durant l'administration du deuxième médicament, etc.

Comme pour les médecins, la multiplication des alarmes non pertinentes peut aboutir à une désensibilisation des utilisateurs.

A côté du taux d'alertes non prises en compte, ces systèmes ont également fait l'objet d'étude de leur sensibilité, au travers des bases de données qui les alimentent. En effet, certains utilisateurs ont indiqué que leur système ne signalaient pas des IAM importantes d'un point de vue clinique[82]. Dans une étude relative aux immunosuppresseurs, le système a échoué pour identifier 70% des IAM considérées comme cliniquement significatives par un groupe d'experts[98].

Le manque de complétude des bases a été étudié par *Hazlet et al*, au travers de la comparaison de différents systèmes présents dans des pharmacies de ville [99]. Ils ont ainsi mis en évidence une sensibilité comprise entre 0,44 et 0,88, une spécificité comprise entre 0,71 et 1, une valeur prédictive positive comprise entre 0,67 et 1 et une valeur prédictive négative comprise entre

0,69 et 0,90, selon le système étudié. Les 4 paramètres ainsi évalués permettent de juger des performances de ces systèmes.

La sensibilité est définie comme étant le pourcentage/rapport entre les vraies interactions réellement signalées et le total des interactions soumises à l'analyse du système.

La spécificité est définie comme étant le pourcentage/rapport entre les fausses interactions non signalées et le total des fausses IAM soumises à l'analyse du système.

La valeur prédictive positive est définie comme étant la probabilité qu'une alarme soit déclenchée pour une vraie interaction médicamenteuse.

La valeur prédictive négative est définie comme étant la probabilité qu'une alarme ne soit pas déclenchée pour une fausse interaction médicamenteuse.

Gaikwad et al trouvent des résultats similaires suite à la comparaison de deux systèmes.[100] Les sensibilités trouvées sont de 0,33 et 0,267; les spécificités de 1 et 0,959; les valeurs prédictives positives de 1 et 0,286; et les valeurs prédictives négatives de 0,961 et 0,956.

La comparaison a également été réalisée entre les systèmes utilisés en médecine de ville et les systèmes utilisés en milieu hospitalier. Leur sensibilité est comprise entre 0,88 et 0,91, alors que celle des systèmes hospitaliers est comprise entre 0,15 et 0,94[101].

Ces différences observées peuvent être expliquées de différentes manières. Toutes les études n'ont pas retenu les même niveaux d'IAM dans leur méthodologie. Une même interaction médicamenteuse n'est pas côtée de la même façon selon la base de données. Toutes les IAM ne sont pas contenues dans les bases de données, car selon leur niveau de sévérité, leur pertinence clinique, le niveau de preuve existant, les éditeurs de bases de données font des choix différents. En dernier lieu, les institutions utilisant ces systèmes (pharmacies de ville, hôpitaux) peuvent faire le choix d'inactiver le signalement de certaines IAM.

Les études publiées sur les systèmes de détection des IAM et leurs carences indiquent que la principale carence de ces systèmes est l'absence de pertinence des alertes qu'ils produisent. Néanmoins, ces études n'ont pas une méthodologie adaptée pour mettre en évidence les raisons de cette non-pertinence. C'est pourquoi, il est nécessaire de réaliser une étude permettant d'appréhender les causes de non-pertinence des alertes produites par les systèmes de détection des IAM.

2. Etude d'un cas : l'hôpital Robert Debré

Les études relatives aux carences des systèmes de détection des IAM n'ont pas une méthode adaptée pour appréhender l'origine de la non-pertinence de certaines de leur alertes. En conséquence, nous avons réalisé une étude prospective sur deux mois des alertes pour lesquelles les utilisateurs n'ont pas tenu compte des recommandations faites par le système de détection des IAM.

2.1 L'hôpital Robert Debré et PCS®

L'hôpital Robert Debré a ouvert ses portes en 1988. Il dispose de 510 lits répartis entre la pédiatrie et la maternité et constitue un pôle mère-enfant. Dès son ouverture, l'ensemble du système d'information a été centré autour du système Patient Care System (PCS®)[102, 103] qui permet de gérer toutes les prescriptions d'analyses biologiques, d'examens radiologiques, d'explorations fonctionnelles et de produits pharmaceutiques. PCS® gère deux étapes du circuit du médicament : la prescription et la dispensation[104].

Lors de la prescription, le médecin est aidé par un module de détection des IAM en temps réel. Ce module est un CDSS à base de rappels/alertes (« reminder ») signalant les éventuelles interactions entre le médicament en cours de prescription et les médicaments déjà prescrits au patient.

La détection des IAM repose sur la comparaison du couple formé par deux médicaments prescrits avec une table de « mapping » contenant les médicaments interagissant entre eux. La table de « mapping » est fournie par la base de données THERIAQUE®[4]entretenue par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament[5] (CNHIM)[105, 106]. Elle est le reflet de l'ensemble des interactions validées par le Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses(GTIAM) de l'AFSSAPS. Pour chaque interaction signalée, le prescripteur peut demander à visualiser la monographie de l'interaction, rédigée par le GTIAM.

Le GTIAM est le groupe de travail chargé de l'évaluation des IAM, au sein de l'AFSSAPS. Les conclusions de ce groupe de travail sont regroupées dans un référentiel, « Thésaurus : Référentiel national des interactions médicamenteuses »[6] actualisé plusieurs fois par an. Dans

---

[4] http://www.theriaque.org

[5] http://www.cnhim.org/

[6] http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm

ce thésaurus, les interactions sont décrites selon 4 niveaux de contrainte. Le niveau le plus contraignant est celui des « contre-indications ». « *Les contre-indications ont un caractère absolu qui ne doit pas être transgressé* ». Le second niveau de contrainte est celui des « associations déconseillées ». « *Ces associations doivent être le plus souvent évitées, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et imposent une surveillance étroite du patient* ». Le niveau suivant est celui des « précautions d'emploi ». « *C'est le niveau le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment au début du traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.)* ». Le dernier et le plus bas niveau de contrainte est celui des associations « A prendre en compte ». Ce niveau indique que « *le risque d'interaction médicamenteuse existe et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association* ».

Le système PCS® indique les IAM selon 4 niveaux de contrainte. Les 3 premiers niveaux sont les niveaux « contre-indication », « association déconseillée » et « précaution d'emploi » tels qu'ils sont décrits dans le référentiel du GTIAM. Le 4ème niveau est un niveau interne à l'hôpital Robert Debré. C'est le niveau « prescription en double » indiquant au médecin qu'il a prescrit deux médicaments contenant le même principe actif. Ce niveau est proche des « *drug duplications* » décrites dans la littérature. Les IAM de niveau « à prendre en compte » décrites par le GTIAM, ne sont pas signalées. En effet, ce sont des IAM qui sont nombreuses et pour lesquelles aucune recommandation ne peut être faite.

Lors d'une étude réalisée durant l'année 2002, il est apparu que 70% des alarmes relatives à des IAM, n'étaient pas prises en compte par le médecin prescripteur[3, 4]. De plus, le prescripteur ne consultait la monographie de l'interaction que dans moins de 1% des cas.

2.2 Objectifs de l'étude

Le module de détection des IAM de PCS® semble manquer de spécificité. Par conséquent, l'objectif de cette étude a été de déterminer les types d'IAM pour lesquelles le médecin ne tient pas compte de l'alerte et d'en préciser les raisons.

Nous avons évalué la pertinence des alertes produites par le système PCS® et proposé une taxonomie de ces alertes. Cette taxonomie a été construite en fonction des causes de non-

pertinence des alertes. L'objectif de cette taxonomie est de faciliter le développement de systèmes efficients de détection des IAM.

2.3 Méthodes

Dans le système PCS®, chaque interaction médicamenteuse détectée fait l'objet d'un enregistrement dans un fichier au format ASCII (American Standard Code for Information Interchange).

Nous avons analysé un échantillon d'alarmes non prises en compte par le médecin. Cet échantillon a été construit par tirage au sort informatisé. Nous avons analysé chacune des alertes de cet échantillon pour déterminer s'il y a effectivement un risque d'interaction médicamenteuse.

On considére qu'il y a une interaction uniquement si deux médicaments connus pour interagir ensemble sont administrés chez un patient de manière concomitante à des doses suffisantes et selon une voie d'administration compatible avec une interaction. Nous considérons que deux médicaments sont administrés de manière concomitante s'il y a un chevauchement (quelle que soit sa durée) entre la période de traitement avec un médicament et la période de traitement avec un autre médicament.

Chaque alerte a été analysée par un pharmacien, selon : les doses prescrites, la voie d'administration, la période de simultanéité de prise des deux médicaments, les instructions données par le médecin sous forme de texte libre et l'existence de protocoles cliniques. Ces protocoles cliniques ont été collectés par l'interrogatoire de médecins et par une revue de la littérature. Ils décrivent des conditions physiopathologiques où le bénéfice d'une association médicamenteuse est supérieur au risque des effets indésirables induits par l'interaction médicamenteuse. L'existence de ces protocoles permet d'affirmer que le médecin est passé outre l'alerte pour des raisons pertinentes.

L'analyse de ces différents critères permet de déterminer si deux médicaments sont susceptibles d'interagir donc de déterminer si une alerte est pertinente. Il est alors possible de dire si l'alerte est justifiée (vraie alerte) ou non-justifiée (faux positif). Nous considérons qu'une alerte est justifiée si elle est pertinente et utile.

Une alerte est pertinente si les deux médicaments sont administrés concomitamment selon des doses et des voies d'administration compatibles avec une interaction médicamenteuse. Une

alerte est utile s'il n'y a pas de protocoles justifiant l'association des deux médicaments. L'existence d'un protocole indique que le bénéfice attendu est supérieur au risque. Il n'est donc pas utile d'interrompre le travail du médecin avec une association médicamenteuse qui est parfaitement assumée.

A partir de cette analyse, nous avons construit une taxonomie des interactions médicamenteuses pour lesquelles le médecin n'a pas tenu compte de l'alerte (« Overridden alertes »). Nous avons déterminé le nombre et le pourcentage de chaque taxon, et le pourcentage de chaque niveau de contrainte puis rapporté ce pourcentage à la taxonomie.

Les IAM peuvent avoir différents mécanismes (pharmacologique, pharmacocinétique, physico-chimique). Nous avons déterminé le mécanisme de chaque interaction à l'aide de la base de données THERIAQUE®.

Pour finir, nous avons déterminé si le médecin avait demandé des examens biologiques comme surveillance du patient. Pour cela, nous avons recherché les résultats de ces examens dans le dossier informatisé du patient. Les autres modalités de surveillance n'ont pas été recherchées car elles sont plus difficiles à mettre en évidence dans le dossier informatique.

2.4 Résultats

Entre le 1er et le 31 décembre 2006, PCS® a produit 3 404 messages d'alertes relatives aux IAM. Les médecins n'ont pas tenu compte de ces alertes dans 69% des cas (tableau 5).

Tableau 5 : répartition des IAM détectées par PCS®.

Niveau d'interaction	Alertes rejetées	Alertes acceptées	Total (%)
Contre-indication	31	16	47 (1,38)
Association déconseillée	648	207	855 (25,12)
Précaution d'emploi	800	269	1069 (31,40)
Prescription en double	858	575	1433 (42,10)
Total (%)	2337 (68,65)	1067 (31,35)	3404 (100)

Nous avons analysé 613 alertes et individualisé 3 catégories d'alertes pour lesquelles le médecin est passé outre (tableau 6).

Tableau 6 : taxonomie des IAM « overridée ».

Type	Sous-type	Effectif (%)
Erreur d'information		35 (5,71)
Erreur « système »	Date incompatible	193 (31,48)
	Posologie incompatible	12 (1,96)
	Voie d'administration incompatible	9 (1,47)
	Autre	30 (4,89)
Alerte pertinente		334 (54,49)
Total		613

Une catégorie regroupe des « erreurs d'information » (35 alertes – 5,7%). Ces alertes sont des faux positifs. Il y a effectivement une interaction médicamenteuse si l'on raisonne sur les doses prescrites, la voie d'administration et l'existence d'un chevauchement des prescriptions des deux médicaments. L'alerte est donc pertinente. Néanmoins, il y a un protocole clinique justifiant l'utilisation de l'association des deux médicaments. L'alerte n'est donc pas utilise donc elle n'est pas justifiée. Le rapport bénéfice/risque est favorable au patient.

Les « erreurs système » constituent une autre catégorie (244 alertes – 39,8%). Dans cette catégorie, le système déclenche un message d'alarme, en l'absence d'une interaction médicamenteuse réelle du point de vue des doses administrées, de la voie d'administration, des dates et horaires d'administration effectives des médicaments. L'alerte n'étant ni pertinente ni utile, elle n'est donc pas justifiée : c'est un faux-positif.

Une autre catégorie est celle des « alertes réelles » (334 alertes, 54,5%). Cette catégorie regroupe les vrais positifs lorsque l'on raisonne en dose administrée, voie d'administration, date et heure d'administration : l'alerte est pertinente. Pour ces alertes, le système a produit un message utile mais le médecin a fait le choix d'ignorer l'alerte et de confirmer la ligne de prescription en cours de rédaction. Néanmoins, il est possible que le prescripteur ait modifié la liste des prescriptions du patient et/ou ait prescrit une surveillance à la suite de ce message. Nous n'avons malheureusement pas accès à cette information.

Globalement, 46% des prescriptions « overridées » sont des faux positifs (244 « erreurs d'information » et 244 « erreurs systèmes »). Ces alertes ne sont pas justifiées. De ce fait, le médecin est passé outre à juste titre.

La distribution des alertes en fonction de leur niveau de contrainte et de leur catégorie est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : niveau de contrainte et catégories des alertes « overridées ».

Niveau	Erreur d'information	Erreurs système	Alertes justifiées	Total (%)
Contre-indication	4	2	0	6 (0,98)
Association déconseillée	20	28	176	224 (36,54)
Précautions d'emploi	7	41	136	184 (30,02)
Prescription en double	4	173	22	199 (32,46)
Total (%)	35 (5,71)	244 (38,80)	334 (54,49)	613 (100)

Aucune véritable interaction médicamenteuse de niveau « contre-indication » n'a été ignorée par les médecins. Les médecins n'ont pas tenu compte des alarmes pour ces IAM de niveau « contre-indication », pour des raisons pertinentes (absence d'interaction ou existence d'un protocole). 21% des alertes de niveau « association déconseillée » et 26% des alertes de niveau « précaution d'emploi » ne sont ni pertinentes ni utiles. 87% des alertes de niveau « prescription en double » résultent d'erreurs du système et ne sont donc ni pertinentes ni utiles.

Nous avons identifié 5 protocoles médicaux principaux (tableau 8) utilisés par les médecins pour justifier le non-respect des alarmes. Nous considérons que les alertes relevant de ces protocoles sont des faux positifs et des « erreurs d'information ».

Tableau 8 : les erreurs d'information.

Protocoles	Nombre d'alertes identifiées
Ciclosporine – nifédipine	11
Lamotrigine – acide valproïque	6
Morphine – nalbuphine	3
Hydrocortisone – dexaméthasone	2
Méthotrexate – ciclosporine	2
Autres	11
Total	35

La morphine et la nalbuphine sont associées en dépit du classement de cette association dans le niveau des « contre-indications ». L'utilisation de cette association repose sur la capacité de la nalbuphine à antagoniser les effets indésirables de la morphine[107]. La nalbuphine réduit la

dépression respiratoire et le prurit induit par la morphine. Dans cette indication, elle est utilisée au 1/10ème de la dose de morphine.

L'association de la nifédipine avec la ciclosporine induit une addition des effets indésirables de ces deux molécules, de type hypertrophie gingivale. Néanmoins, cette association est prescrite couramment en pédiatrie chez les enfants greffés de moelle ou transplantés du rein. Les inhibiteurs calciques sont considérés comme des molécules idéales pour le traitement de l'hypertension chez le patient greffé / transplanté. En effet, ils ont la capacité de s'opposer à la vasoconstriction rénale induite par la ciclosporine et ont un effet protecteur sur le rein. La nifédipine est l'inhibiteur calcique qui a été le mieux étudié en pédiatrie. De plus, elle a des effets anti-hypertenseurs apparaissant rapidement (pic plasmatique en 30-60 minutes) et qui se prolongent durant 6 heures après la prise.

L'association de lamotrigine et d'acide valproïque est déconseillée. En effet, l'acide valproïque est susceptible de diminuer le métabolisme de la lamotrigine et d'en augmenter les effets indésirables de type « réactions cutanées » (syndrome de Lyell)[108]. Néanmoins, l'association est possible, sous réserve de diminuer les doses de lamotrigine. Elle est parfaitement décrite dans le RCP de ces deux molécules[109].

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole est utilisée chez les patients atteints d'une leucémie, bien qu'elle soit contre-indiquée. Le méthotrexate permet de traiter la leucémie. Le sulfaméthoxazole est utilisé comme prophylaxie des infections à *Pneumocystis carinii*, protozoaire colonisant les voies respiratoires.

Nous avons mis en évidence 3 sous-types « d'erreurs système ». Un type est la non-prise en compte des dates d'administration effectives des médicaments. Le système n'est donc pas capable de reconnaître les médicaments effectivement administrés de manière concomitante. Par exemple : la prescription de 10mg de codéine 3 fois par jour entre le 1er et le 5 décembre et de nalbuphine 20mg 3 fois par jour entre le 20 et le 25 décembre est reconnue par le système comme une « association déconseillée » bien qu'il n'y ait pas de prise concomitante des deux molécules.

Un autre sous-type d'« erreur système » est la non-prise en compte des doses prescrites. Cette anomalie induit le déclenchement d'alerte de niveau « prescription en double » alors que la dose maximale journalière n'est pas dépassée. Par exemple, 1 comprime de CONCERTA® LP 36mg *méthylphénidate* le matin + 1 comprimé de CONCERTA® LP 18mg *méthylphénidate* à

midi est une association signalée comme une « prescription en double » bien que la dose maximale journalière de 60mg ne soit pas dépassée.

Le dernier sous-type regroupe les alertes secondaires à la non-prise en compte de la voie d'administration. Le système déclenche des alertes bien que l'un des deux ou les deux médicaments ne soient pas administrés par voie systémique : Exemple : 1 dosette de VENTOLINE® 5mg en aérosol + SALBUTAMOL® Fort 30µg/min en perfusion continue. Cette association est utilisée chez les femmes enceintes asthmatiques durant l'accouchement. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse car la VENTOLINE® est utilisée par voie inhalée.

En définitive, il n'y a que 334 alertes pour lesquelles le médecin est passé outre et qui indiquent de véritables IAM.

Tableau 9 : alertes justifiées.

	Effectifs (%)
Association impliquant de l'éthanol	159 (47,61)
Prescription d'une surveillance biologique	65 (19,46)
Absence de surveillance biologique	110 (32,93)
Total	334 (100)

159 (48%) de ces IAM résultent de l'association d'un médicament contenant de l'alcool comme excipent avec un médicament ayant des propriétés sédatives. Ce type d'association est « déconseillée ». Lors de ces associations, l'éthanol présent comme excipient induit l'interaction, et non le principe actif. Bien que les laboratoires essayent de substituer l'alcool par un autre excipient lorsque cela est techniquement possible, les médecins n'ont pas toujours d'autres moyens que d'utiliser ces médicaments car il n'existe pas d'autres formulations disponibles. Ces alertes ont tendance à disparaître.

Pour 19% (65/334) de ces alertes justifiées, le médecin n'a pas annulé la prescription mais il a prescrit une surveillance biologique. *A contrario*, cette surveillance biologique n'a pas été demandée dans 33% des cas, bien que 89 de ces alertes concernent des interactions de niveau « association déconseillée » (74) et « précaution d'emploi » (15). De ce fait, il apparaît que 15% des alertes « overridées » sont justifiées mais le médecin n'a pas demandé de surveillance biologique. Il est possible qu'un autre type de surveillance ait été demandé mais il n'est pas mentionné dans le dossier informatique du patient.

2.5 Conclusion / discussion

Notre étude a permis de constater que les médecins ne tiennent pas compte des alertes dans presque 70% des cas. Mais cela n'est pas un problème pour la sécurité du patient car cette attitude est justifiée d'un point de vue clinique. Une alerte pour laquelle le médecin est passé outre, n'est problématique que si cette ignorance n'est pas justifiée[94]. Le refus d'une recommandation est injustifié s'il résulte de l'ignorance simple de l'alerte, d'une mauvaise compréhension de cette alerte ou de la sélection de la mauvaise option dans le logiciel. Nous n'avons pas mis en évidence de manière flagrante de telles situations. Cependant, notre étude n'utilise pas une méthodologie adaptée pour mettre en évidence ces situations.

En revanche, ce taux important de non prise en compte des recommandations constitue un problème pour l'acceptation du système de détection des interactions médicamenteuse.

Notre étude met également en évidence deux grands types d'erreurs expliquant la moitié des refus du médecin. Ces deux grands types d'erreurs sont la conséquence directe de l'incapacité du système à prendre en compte le contexte clinique du patient. Le système s'appuie uniquement sur la liste des prescriptions actives du patient, qui est comparée à une source de connaissances figée matérialisée sous la forme d'une table de mapping. Cette méthodologie de détection est très sensible (si la table de mapping est à jour) mais induit une diminution de la spécificité du système.

Pour finir, notre étude met en évidence que certaines alertes pertinentes (32%) relatives à des IAM réelles ne sont pas prises en compte par le médecin et que celui-ci ne demande pas d'examens biologiques de surveillance du patient. Cet aspect peut ouvrir une voie pour l'amélioration de ces systèmes. Les IAM sont des risques gérables[110, 111]. En effet, des recommandations existent pour leur gestion : modification de la séquence d'administration, compensation par un autre médicament, ajustement de la posologie, alternatives thérapeutiques, etc. Dans beaucoup d'études[30, 81, 82, 89], les prescripteurs souhaitent que les CDSS proposent ces options de management des IAM. Mais notre étude ne permet pas d'affirmer que le médecin n'a pas pris des mesures de surveillance autre que des examens de biologie médicale.

Notre étude présente quelques carences. Elle a analysé un seul système en fonctionnement dans un seul hôpital, de surcroit accueillant presque exclusivement une population pédiatrique. Ce système n'enregistre pas la séquence des actions réalisées par l'utilisateur. Ainsi, il n'est pas possible d'être totalement affirmatif quant au fait qu'un examen de biologie

médicale ait été prescrit à la suite du message d'alarme. Il y a donc probablement une surestimation du nombre d'examens demandés à la suite d'un message d'alerte. Inversement, l'absence d'enregistrement de la séquence des actions ne permet pas d'exclure la possibilité que le médecin ait annulé, suite au message d'alerte, la prescription d'un médicament déjà présent dans l'ordonnance et entrant en interaction avec le médicament qu'il est en train de prescrire. Dans cette hypothèse, il y a une sous-estimation de l'impact du système. En dernier lieu, PCS® est un système assez ancien dans sa conception : Il est en place depuis 1988 à l'hôpital Robert Debré. Mais la méthode qu'il utilise pour détecter les IAM est assez proche de celle des systèmes plus récents. Nous pensons donc que les conclusions de notre étude ne sont pas affectées par l'obsolescence du système PCS®. De plus, le système PCS® est toujours susceptible d'être amélioré grâce à l'outil de développement et de personnalisation dont dispose le service « informatique » de l'hôpital.

Cette étude est la première étude n'utilisant pas une méthode fondée sur des interviews d'utilisateurs, à décrire un risque de « wolf cry syndrom »[81]. Le « wolf cry syndrom » a été défini par *Magnus D et al*, comme la réduction de confiance des médecins dans les systèmes d'aide à la décision, secondaire à la faible spécificité et à la faible pertinence clinique des recommandations qu'ils réalisent. Cette perte de confiance peut amener l'utilisateur à ne plus prendre en compte les recommandations faites par les systèmes d'aide à la décision.

En conclusion, cette étude permet de mettre en évidence que la détection des IAM, ne peut pas se limiter à une simple comparaison de la liste active des médicaments prescrits à un patient, avec une table de mapping. Bien au contraire, cette recherche doit prendre en compte des éléments comme les horaires de prise des médicaments, les doses, le contexte clinique dans lequel est faite la prescription. Les CDSS relatifs à la détection des IAM doivent faire intervenir cette même méthodologie de détection. En outre, ces CDSS doivent pouvoir proposer des modalités de surveillance (clinique et/ou biologique), le recours à des associations médicamenteuses « à risques » devant être parfois envisagé lorsque le rapport bénéfice/risque est favorable pour le patient. L'affinage des méthodes d'analyse des ordonnances par ces systèmes devrait réduire la fréquence des situations où le médecin ne tient pas compte de l'alerte qui lui est envoyée, et augmenter l'acceptation de ces systèmes par les utilisateurs, donc augmenter l'efficacité de tels systèmes. En effet, la perception de ces systèmes par les utilisateurs est susceptible d'influencer leur efficacité[80].

3. Limites des CPOE / CDSS : synthèse

Comme nous l'avons vu précédemment, les CPOE et les CDSS ont tendance à être confondus par les utilisateurs. Cette confusion est également trouvée dans la littérature[75]. Elle est due d'une part au fait que les deux systèmes sont souvent associés dans le même logiciel, et d'autre part au fait que les effets indésirables de ces deux systèmes sont relativement proches.

Les CPOE sont susceptibles de provoquer des erreurs ayant des répercutions pour les patients. Une publication a ainsi mis en évidence une augmentation de la mortalité dans un service de réanimation. Ces erreurs proviennent de problèmes de conception des interfaces de ces systèmes, de surcharge cognitive que peuvent induire ces systèmes, de diminution de la communication entre individus et plus généralement de perturbation de l'organisation du travail dans les services de soins. Ces divers problèmes traduisent une implantation trop imparfaite de ces systèmes.

Les CDSS présentent une incapacité totale ou partielle à prendre en compte le contexte clinique du patient. Leurs bases de connaissances sont encore trop statiques et ne font pas toujours l'objet d'un consensus. Ces deux causes induisent la production d'alertes jugées trop nombreuses par les utilisateurs. Le marqueur de cette non-pertinence est le taux de non prise en compte des alarmes. Ces alertes jugées comme non pertinentes induisent une perturbation inacceptable de leur travail pour les médecins utilisateurs. Elles traduisent également une mauvaise implantation de ces systèmes. En conséquences, ces alertes non-pertinentes induisent une perte de confiance des utilisateurs dans le système.

De l'étude de ces deux types de systèmes informatisés, il apparaît que leurs effets indésirables trouvent leur origine dans une implantation partielle dans les services utilisateurs. Cette implantation imparfaite (selon les utilisateurs) induit une perturbation de l'organisation du travail.

Cette notion d'intégration des systèmes dans les services est bien décrit dans la littérature. *Kawamoto K et al* précisent dans une étude que l'intégration des systèmes dans l'organisation du travail est une des quatre caractéristiques qui indépendamment de toutes les autres, se retrouvent dans des systèmes améliorant les pratiques cliniques. Les systèmes bien intégrés dans l'organisation des services améliorent dans 94% (versus 46% en l'absence de systèmes d'aide à la décision) des cas la pratique clinique[39]. Le non-respect des habitudes de travail des médecins a également été identifié par *Shabot M et al* comme l'une des 5 causes permettant d'expliquer la non-prise en compte des alertes. Les 4 autres causes sont : l'absence

d'utilité de l'information apportée, une vitesse d'exécution trop lente, le non-respect de l'autonomie de l'utilisateur et une information qui n'est pas fournie au bon moment[112]. Les résultats de ces deux études observationnelles sont confirmés par les interviews menés par *Goud R et al*. Dans cette étude utilisant la méthode de l'interview des utilisateurs, *Goud R et al* ont mis en évidence que l'acceptation d'un CPOE est corrélée avec l'intégration de ce système dans l'organisation du travail du médecin, l'attitude générale des utilisateurs vis-à-vis de ces systèmes informatiques et l'acceptation des recommandations servant de base de connaissances à ces systèmes[113].

De ces différentes études, on comprend qu'il est nécessaire que ces systèmes soient intégrés au mieux dans l'organisation des services utilisateurs et ceci dès leur mise en place. En effet, il apparaît que l'impression initiale conditionne l'acceptation du système. Les utilisateurs qui sont réticents vis-à-vis de des systèmes informatisés tendent à rester réticents. *A contrario*, un utilisateur ayant une bonne impression dès la mise en place, tend à rester ouvert envers le système, voire à l'intégrer totalement dans son organisation de travail[114].

Dans le cas des systèmes de détection des IAM, nous avons pu identifier certaines caractéristiques expliquant la non-pertinence des alertes qu'ils produisent. Dans les prochains chapitres, nous essayons de proposer des spécifications permettant de résoudre ces problèmes de non-pertinence.

Chapitre 4 : Les systèmes de détection des interactions médicamenteuses

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord un état de l'art relatif aux systèmes de détection des IAM et à leur fonctionnement. Dans un deuxième temps, nous présentons les limites actuelles de ces systèmes, au travers d'un état de l'art et d'une étude sur le fonctionnement d'un système utilisé depuis 20 ans par un hôpital parisien. A partir des limites ainsi mises en évidence, nous proposons un ensemble de spécifications pour améliorer la spécificité des systèmes de détection des IAM.

1. Etat de l'art

Le système de détection des IAM est l'un des premiers CDSS mis en place. Il existe de nombreux systèmes, la plupart fonctionnant selon le même mode. Ils reposent sur des algorithmes utilisant une table de mapping ayant au moins 3 entrées : un code du médicament « interactant », un code du médicament affecté par l'interaction et les effets de l'interaction[115]. Il est possible de procéder à des regroupements de médicaments ayant les mêmes (ou presque) interactions, afin de réduire la taille de la table de mapping. Ces systèmes sont fortement dépendants de la base de données (la table de mapping) qui les alimente.

Les algorithmes utilisés par ces systèmes peuvent être de 3 types. L'un est la recherche séquentielle dans la table de mapping. C'est le mode de recherche le plus simple mais aussi le plus lent et le moins efficient, car il oblige le système à parcourir la table de mapping dans son ensemble. Un autre type est l'algorithme binaire de recherche utilisant deux pointeurs pour parcourir la table de mapping. L'autre type est l'algorithme de parcours d'arbre. Ce type d'algorithme est plus rapide mais plus difficile à mettre en œuvre car il nécessite un fichier contenant une table d'indexation. Il est plus consommateur en ressource mémoire.

Cependant, ces systèmes ne se limitent pas à un algorithme de recherche dans une table de mapping. La table de mapping contient les IAM décrites entre des molécules médicamenteuses (principes actifs). Mais une même molécule est susceptible d'être contenue dans plusieurs spécialités. De plus, une même spécialité est susceptible de contenir plus d'un principe actif. En dernier lieu, toutes les voies d'administration d'une même molécule

n'induisent pas forcément une interaction médicamenteuse. Seuls les médicaments avec un passage systémique sont susceptibles d'induire une interaction médicamenteuse.

Pour prendre en compte ces problèmes de composition des médicaments et de voie d'administration, on peut individualiser deux solutions. Une solution est de constituer la table de mapping avec les spécialités médicamenteuses susceptibles d'interagir entre elles. Une autre solution est de réaliser avant la recherche dans la table de mapping, une étape de traduction qui, à partir de la spécialité prescrite, va fournir un ou plusieurs codes (entrée) pour la table de mapping. Cette étape de traduction ne retient que les médicaments ayant un passage systémique. Toute erreur au niveau de cette étape de traduction est susceptible d'induire une erreur de réponse de l'algorithme de recherche dans la table de mapping[115].

A l'aide de son algorithme, chaque système procède à l'analyse de la prescription selon une méthodologie présentée dans la figure 7.

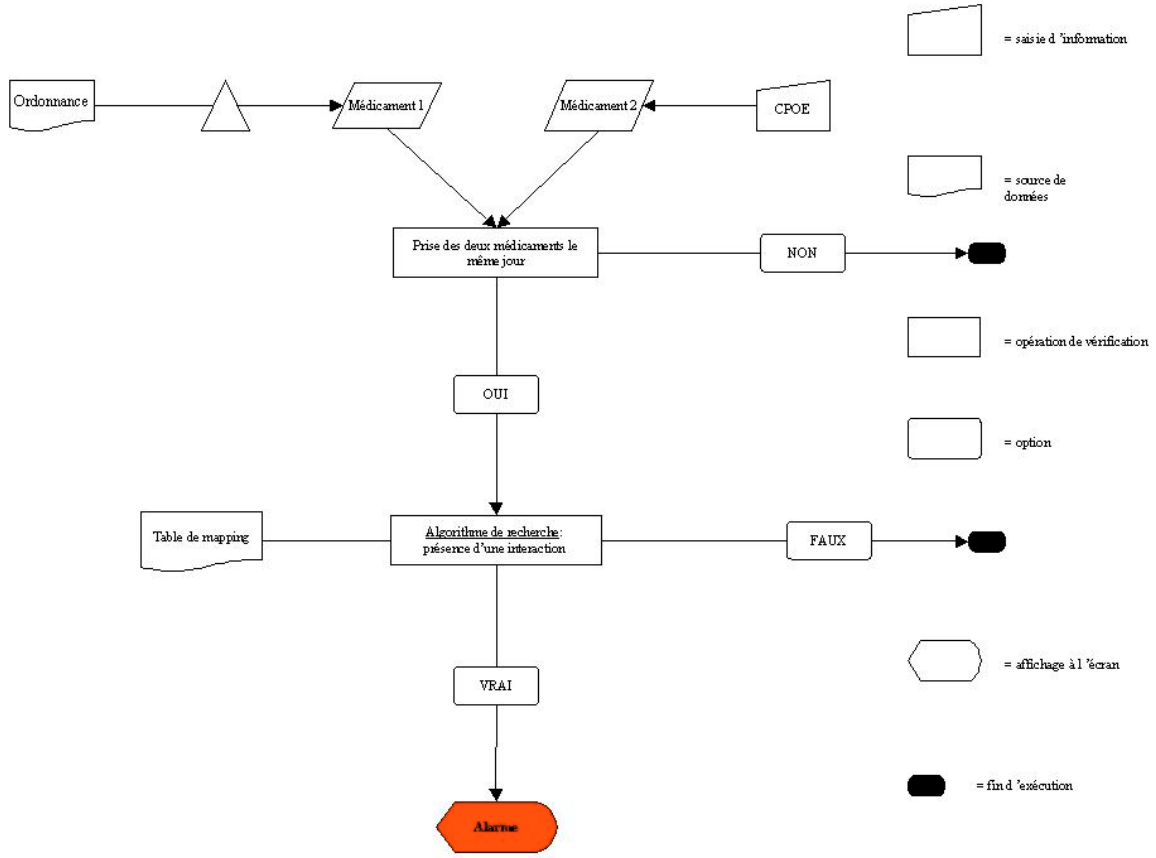


Figure 7 : fonctionnement actuel des systèmes de détection des IAM.

A chaque fois qu'un médicament est prescrit, le système détermine si ce nouveau médicament est susceptible de donner une interaction avec les médicaments déjà prescrits au patient. Il faut noter que tous les systèmes ne vérifient pas si les deux médicaments sont pris de manière concomitante.

2. Problématique

2.1 Etat de l'art

La littérature laisse apparaître que les systèmes d'aide à la décision dont font partie les systèmes de détection des IAM, présentent un problème de pertinence clinique des recommandations/alarmes qu'ils produisent. Ils ne prennent pas suffisamment en compte le contexte clinique du patient. Au contraire, ils s'appuient sur des connaissances statiques de sorte que les recommandations faites ne sont pas adaptées au patient pour lequel elles sont proposées. Il en résulte des interruptions difficilement supportables pour les utilisateurs.

Ce manque de pertinence clinique est le signe d'un manque de spécificité de ces systèmes. Dans le cas des systèmes de détection des IAM, il existe également un problème de sensibilité.

La plupart des études ayant évalué les CDSS sont fondées sur le recueil de l'opinion des utilisateurs, selon la méthode de l'interview.

La première des suggestions est la prise en compte de l'état physiopathologique du patient[43]. Certains utilisateurs suggèrent que les systèmes puissent prendre en compte des paramètres comme le sexe et l'âge du patient[91]. La prise en compte du contexte (âge, nombre de médicaments prescrits, fonctions rénale et hépatique) permettrait aux systèmes de faire une analyse plus fine du risque auquel le patient est exposé[116]. Ces différents facteurs sont des facteurs de co-morbidité que les CDSS devraient prendre en compte[117].

Dans le cas des IAM susceptibles d'induire l'augmentation de la concentration plasmatique d'un médicament, les utilisateurs proposent également que le système ait accès aux résultats des dosages plasmatiques faits au patient[91]. Cette suggestion est pleine de perspective pour éviter une alarme non-pertinente, relative à une interaction médicamenteuse susceptible de diminuer une concentration plasmatique chez un patient dont la concentration est élevée.

Les utilisateurs considèrent également comme non pertinentes les alarmes ne proposant aucune action. De ce fait, ils proposent leur suppression[61, 80].

Un pourcentage significatif (15% selon *Payne et al*)[80] des alarmes peuvent provenir de renouvellement de prescriptions. En conséquence, il est proposé que les alarmes/recommandations pour lesquelles le médecin est passé outre, fassent l'objet d'un enregistrement pour ne pas être reproduites lors du renouvellement d'un traitement[62]. En cas de recours à une prescription/association à risques, le risque est plus important en début de traitement que lorsque le traitement est en place depuis longtemps[116]. Ceci peut expliquer que les prescripteurs considèrent certaines alarmes non pertinentes car le patient tolère le traitement. *A contrario*, les prescripteurs sont plus sensibles aux alarmes quand il s'agit d'une instauration de traitement[61, 62]. En conséquence, il est suggéré que seules les alertes pour les nouvelles prescriptions soient signalées aux médecins[117].

Dans le cas des systèmes de détection des IAM, des recommandations spécifiques sont faites par les utilisateurs. Les utilisateurs sont demandeurs de messages plus précis[118]. Ils suggérent que les messages soient plus précis en termes d'options de surveillance, en options de management des interactions et en alternatives thérapeutiques à l'utilisation d'une association générant une interaction. Cette proposition est théoriquement possible. En effet, la plupart des IAM peuvent être compensées par le respect d'ajustement de la posologie ou par des séquences d'administration[119]. Elles constituent donc un risque gérable[110, 111]. Les utilisateurs demandent à avoir accès à ce type d'informations, au travers des systèmes de détection des IAM[120]. Ils demandent également que la distinction soit faite entre les interactions cliniquement significatives et les interactions non pertinentes[121].

La dernière recommandation proposée est de ne pas signaler des alertes aux professionnels qui connaissent déjà les recommandations[82, 122]. Cela passe par une « personnalisation » des bases de connaissances alimentant les systèmes d'aide à la décision.

Cette personnalisation paraît intéressante car elle permet d'améliorer le taux d'acceptation des recommandations (diminution du taux d'alertes non prises en compte). *Shah et al* ont ainsi constaté un taux d'acceptation de 71% des recommandations faites par le CDSS qu'ils ont étudié après la personnalisation de sa base de connaissances[123].

Néanmoins, cette proposition n'est pas retenue par l'ensemble des utilisateurs. A la suite d'interviews, *Van der Sijs et al* ont ainsi mis en évidence que les alertes « à inactiver » n'étaient pas les mêmes selon la spécialité de leur interlocuteur[124]. En effet, si certaines associations sont couramment utilisées (donc assumées) par certaines spécialités médicales, cela n'est pas le cas pour d'autres spécialités. Il en résulte que l'inactivation d'une alerte, pour l'ensemble d'un hôpital, n'est pas souhaitable.

Il apparaît également que les médecins sous-estiment l'importance de certaines interactions. D'autre part, la majorité des erreurs de prescription résultent de la non-application d'un plan de soin habituellement connu de son prescripteur. Ces erreurs résultent alors d'un épisode de distraction du médecin au moment de prescrire. De ce fait, l'inactivation d'une interaction pourtant connue du médecin, expose le patient au risque que la prescription ne s'accompagne pas des modalités de surveillance prévues par le protocole. De ce fait, l'inactivation « adaptative » en fonction de l'utilisateur présente-t-elle aussi un risque[124].

Plutôt qu'une inactivation des alertes, on peut envisager des alarmes moins intrusives. En effet, les utilisateurs expriment une fatigue suite à des alertes peu ou pas cliniquement significatives et demandent que certaines alarmes n'interrompent pas leur travail[125]. En fonction de l'impact clinique potentiel, il est proposé que la méthode de signalement soit différente[62, 121, 126] : alerte interrompant le travail (boîtes de dialogue « modales ») pour les alarmes de haut niveau et affichage simple ne nécessitant pas d'action de l'utilisateur pour les alarmes de plus bas niveau.

Ces différentes considérations peuvent être résumées par les propos recueillis par *Magnus D et al* dans une étude relative à la perception des systèmes de détection des IAM par les médecins généralistes : « ces systèmes devraient connaître la manière de prescrire des médecins »[81].

2.2 Etude d'un cas

L'étude menée entre le 1er novembre et 31 décembre 2006, montre que plus de 45,5% des alarmes émises par le système PCS® ne sont pas pertinentes. Cinq causes de non-pertinence des alarmes ont pu être identifiées:

- Non prise en compte des dates et heures d'administration effective des médicaments : le système se révèle incapable de déterminer si deux médicaments sont pris de manière concomitante, avec le risque de se trouver en même temps dans l'organisme du patient.
- Non prise en compte des doses administrées.
- Non prise en compte des voies d'administration : certaines voies d'administration rendent impossible la présence simultanée de deux médicaments dans l'organisme du patient.
- Non prise en compte de protocoles thérapeutiques : dans certaines situations, le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque de l'IAM.

- Non prise en compte des instructions du prescripteur.

Cette étude retrouve une partie des résultats de la littérature dont la non-prise en compte du contexte clinique du patient : protocoles thérapeutiques, contraintes temporelles, posologies utilisées, etc. Les alarmes non pertinentes sont à l'origine d'interruptions importantes des utilisateurs. Cette étude montre que deux des cinq causes (20%), les contraintes temporelles et les protocoles cliniques, sont à l'origine de 80% des alarmes non pertinentes. De ce fait, les solutions apportées à ces deux problèmes devraient résoudre 80% des problèmes d'alarmes non pertinentes.

De ces éléments il apparaît que 5 informations doivent être mises à la disposition des systèmes de détection des IAM : les dates effectives d'administration des médicaments, les heures d'administration des médicaments, les doses administrées, les voies d'administration, les protocoles cliniques, le contexte clinique du patient.

Les deux premières informations sont destinées à mettre en évidence une administration concomitante des médicaments, première condition pour qu'une IAM soit possible. Le contexte clinique est destiné à contrôler si l'état du patient ne rentre pas dans le champ d'application d'un protocole thérapeutique justifiant le recours à une association médicamenteuse à risque. En corollaire aux informations fournies, les systèmes de détection des IAM doivent pouvoir contrôler si deux médicaments sont pris de manière concomitante. Ils doivent également vérifier qu'un patient ne rentre pas dans le champ d'application d'un protocole clinique.

Si 45,5% des alertes émises ne sont pas pertinentes, l'étude menée entre le 1er novembre et le 31 décembre 2006 montre également que 54,5% des alertes sont pertinentes. Néanmoins, les médecins ont fait le choix de ne pas tenir compte de ces alertes. Cette non-prise en compte relève probablement d'habitudes de prescription propres à chaque médecin ou à chaque spécialité médicale. En conséquence, il peut être utile d'effectuer une étude sur ces alertes pertinentes non prises en compte pour mettre en évidence les habitudes de prescription. Ces habitudes seront ensuite incluses dans les systèmes de détection des IAM, afin que ceux-ci modulent la présentation des alertes. Pour une association connue comme une habitude de prescription, l'alerte pourra être non intrusive. *A contrario*, une association non reconnue comme une habitude de prescription, sera signalée sous la forme d'une alerte intrusive.

3. Définition de spécifications pour la mise en œuvre d'un système de détection des interactions médicamenteuses

Les études décrites dans la littérature ainsi que notre étude réalisée à l'hôpital Robert Debré présentent les conséquences d'une même problématique : les systèmes de détection des IAM ne prennent pas assez en compte le contexte clinique du patient.

Elles présentent également les attentes des utilisateurs de ces systèmes.

Les fonctionnalités que doivent posséder ces systèmes, les informations dont ils doivent disposer, ainsi que les attentes des utilisateurs sont présentées sous la forme de spécifications dans le tableau 10.

Tableau 10 : spécifications pour l'amélioration des systèmes de détection des IAM.

Spécifications		
Informations mises à disposition	***Opérations de vérification à opérer***	***Attentes des utilisateurs***
Date de prise des médicaments Heures de prises des médicaments Voie d'administration Protocoles cliniques Contexte physiopathologique du patient Dose limite au-delà de laquelle une interaction apparaît Facteurs de risques Facteurs limitant	Vérification des dates de prise Vérification des heures de prise Vérification de la voie d'administration Vérification du contexte clinique du patient	Alarmes pertinentes au regard du contexte clinique Mise à disposition de recommandations Pas de redondance des alarmes Connaissance des habitudes de prescription

La recherche d'IAM ne se limite pas à la mise en évidence de médicaments susceptibles d'interagir dans la prescription d'un patient. Il est également nécessaire d'intégrer les critères d'administration de médicaments (dates et heures de prise) pour déterminer s'ils sont susceptibles de se trouver simultanément dans l'organisme du patient. Il est nécessaire que les prises soient concomitantes et les doses suffisantes pour qu'une interaction se manifeste cliniquement.

Il n'est pas toujours pertinent de signaler une IAM. L'analyse d'une prescription doit prendre en compte un contexte clinique pouvant justifier le recours à une association, en dépit des effets délétères potentiels d'une IAM.

Nous avons synthétisé ces facteurs d'amélioration sous la forme d'un algorithme (figure 8).

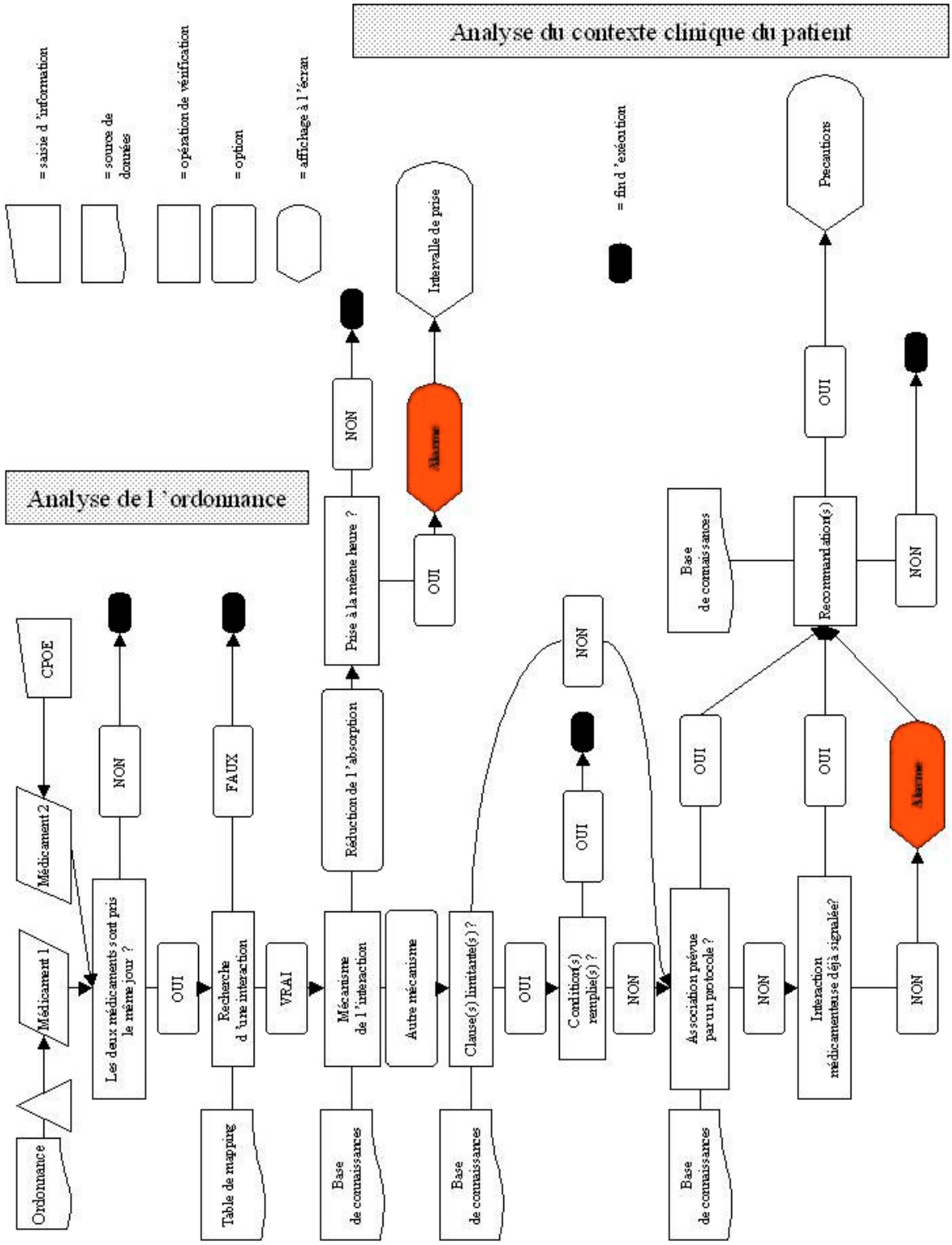


Figure 8 : algorithme proposé pour l'amélioration de la spécificité des systèmes de détection des IAM.

Cet algorithme est composé de deux parties.

La première partie correspond à une analyse « basique » de l'ordonnance. Cette analyse est destinée à mettre en évidence les couples de médicaments susceptibles d'être les protagonistes d'une IAM. Une partie de cette analyse « basique » est déjà effectuée par les systèmes actuels, avec les carences que nous avons déjà décrites. C'est pourquoi, il nous paraît judicieux de rendre incontournable cette étape de l'analyse de la prescription.

La deuxième partie de notre algorithme correspond à une analyse du contexte clinique du patient. Dans cette deuxième partie, l'algorithme cherche si l'état physiopathologique du patient n'est pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque en faveur de l'utilisation de l'association. Il cherche également si l'association ne rentre pas dans le cadre d'un protocole validé. En dernier lieu, il recherche une utilisation antérieure de l'association chez le patient. En effet, une IAM déjà signalée et assumée par le prescripteur n'a pas besoin d'être de nouveau notifiée. Dans l'hypothèse où il y a effectivement une interaction médicamenteuse qui n'a pas encore été signalée, l'algorithme émet un message d'alerte. Il est également en mesure de proposer des recommandations de gestion de l'interaction.

Cet algorithme se distingue de l'algorithme « classique », dans le sens où il prend en compte le contexte clinique du patient. Il peut également émettre directement des recommandations pour la gestion de l'interaction, plutôt qu'un simple affichage de la monographie de l'interaction, telle qu'elle est contenue dans le référentiel de l'AFSSAPS. Il s'appuie pour cela sur une base de connaissances relatives aux IAM.

C'est également sur une base de connaissances que l'algorithme s'appuie pour déterminer si le contexte clinique du patient est de nature à modifier le rapport bénéfice/risque de l'association; ou pour déterminer si l'association rentre dans le cadre d'un protocole thérapeutique.

A côté de cet algorithme de détection des interactions médicamenteuses, il est également nécessaire de disposer d'un deuxième algorithme plus simple qui permet d'adapter les modalités de présentation des alertes, en fonction du contexte médical (figure 9).

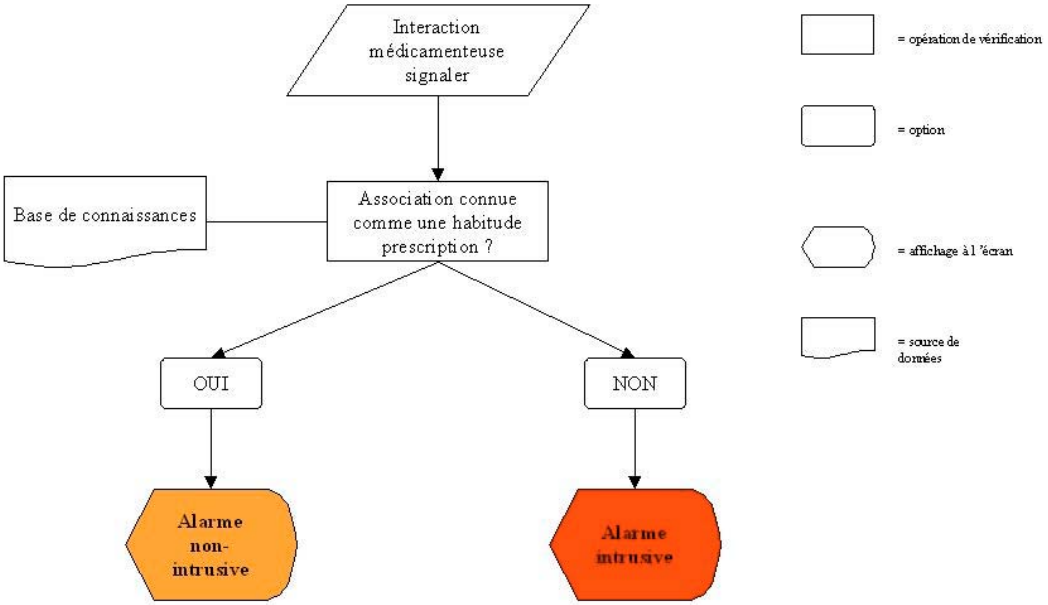


Figure 9 : algorithme de présentation des alertes.

Cet algorithme permet d'adapter les modalités de présentation (intrusive ou non intrusive) d'une alerte lorsque le premier algorithme indique qu'une interaction médicamenteuse doit être signalée à l'utilisateur. Comme pour le premier algorithme, il s'appuie sur une base de connaissances contenant les habitudes de prescriptions pour chaque spécialité médicale et/ou chaque médecin.

4. Conclusion

Nous avons mis en évidence les principales carences des systèmes de détection des IAM, notamment l'absence de prise en compte du contexte clinique du patient. Pour répondre à ces carences, nous proposons un algorithme. Son utilisation nécessite une ou plusieurs bases de connaissances relatives aux IAM. C'est pourquoi dans les deux prochains chapitres, nous présentons la constitution de la base de connaissances nécessaire au fonctionnement de cet algorithme.

Nous avons également émis l'hypothèse que les systèmes de détection des IAM devraient adapter les modalités de présentation des alertes aux habitudes de prescriptions des médecins et/ou des spécialités médicales. Ceci implique que ces systèmes disposent d'une base de connaissances relative aux habitudes de prescription. Dans l'un des chapitres à venir, nous allons tenter de développer cette hypothèse.

Chapitre 5 : Représentation des connaissances sur le médicament

Dans ce chapitre, nous présentons dans un premier temps les sources de connaissances existant sur le médicament. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé un état de l'art sur les techniques de modélisation des connaissances et sur les résultats obtenus avec ces techniques pour modéliser les connaissances sur le médicament. Dans un troisième temps, nous avons réalisé une modélisation des connaissances relatives aux IAM.

L'algorithme de détection des IAM que nous avons développé et présenté dans le chapitre précédent, nécessite une base de connaissances sur les IAM. La constitution de cette base de connaissances nécessite au préalable de représenter les connaissances avant de pouvoir les acquérir sous un format manipulable par les systèmes informatiques. Ce chapitre a pour objectif de présenter la méthode que nous avons suivie pour représenter des connaissances sur les IAM.

1. Les sources de connaissances sur le médicament

1.1 Introduction

Selon le code de la santé publique, un médicament se définit comme tout produit auquel on prête des vertus thérapeutiques : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». La lecture de cette définition, bien que réglementaire, permet de prendre conscience que la caractérisation d'un médicament nécessite de connaître sa nature (simple ou composée), ses propriétés pharmacologiques, ses propriétés physiologiques, ses propriétés thérapeutiques (pathologies, symptômes traités) et/ou diagnostiques, ses modalités d'administration.

La prescription d'un médicament constitue pour le médecin, une décision qui peut être lourde de conséquences si elle n'est pas correcte. Elle requiert donc de disposer d'une information suffisante en qualité et en quantité sur les médicaments.

1.2 Les RCP : base de connaissances officielle sur le médicament en France

En France, le RCP d'un médicament constitue l'information officielle relative à ce médicament. Il est aussi appelé « mentions légales ».

Ce document est rédigé pour chaque spécialité pharmaceutique par le laboratoire fabricant et contrôlé/validé par l'AFSSAPS. En effet, il constitue l'annexe 1 du dossier sur lequel l'AFSSAPS octroi une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à un médicament. Il s'agit donc d'un document officiel opposable.

Ce document est composé en plusieurs rubriques pouvant être regroupées en données pharmaceutiques, propriétés pharmacologiques et données cliniques.

Les données pharmaceutiques sont constituées par les rubriques : formes et présentation (formes pharmaceutiques, conditionnement, etc.), composition (composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) et excipient(s).

Les propriétés pharmacologiques sont présentées dans les rubriques : propriétés pharmacodynamiques, propriétés pharmacocinétiques et données de sécurité pré-clinique.

Les données cliniques sont présentées dans les rubriques : indications thérapeutiques, contre-indications, posologie et mode d'administration, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi particulières, IAM, grossesse et allaitement, effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, effets indésirables, surdosage (conduite à tenir en cas d'intoxication par surdosage).

Le RCP des médicaments peut être consulté sur le site de l'AFSSAPS (pour les médicaments les plus récents), dans le dictionnaire des médicaments VIDAL® ou dans des bases de données comme la base de données THERIAQUE®[7] ou la Banque de Données Automatisée sur les Médicaments (BIAM®)[8]. Les bases de données présentent l'avantage de faciliter la

[7] www.theriaque.org

[8] www.biam2.org

consultation des RCP et d'incrémenter les informations présentes dans les RCP avec des informations provenant d'autres sources.

1.3 Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS : base de connaissances officielle sur les IAM

L'AFSSAPS édite un document appelé « Thesaurus : Référentiel national des IAM ». Ce document est constitue d'un guide pharmaco-thérapeutique des IAM évaluées et retenues par le GTIAM de l'AFSSAPS et validées par la commission de l'AMM. Comme pour le RCP, ce thésaurus est un document officiel opposable.

La rédaction de ce document est fondée sur des études cliniques d'interaction pré- et post-AMM (sur volontaires sains et sur malades), sur des données de la littérature (cas cliniques isolés, etc.) et sur des données cliniques non-publiées (base nationale de pharmacovigilance, base de données des laboratoires).

Il est destiné à aider les professionnels de santé dans la prescription, la délivrance et le contrôle des ordonnances. Il explique de façon synthétique le mécanisme des interactions évaluées et reconnues, ainsi que la conduite à tenir.

Ce référentiel comporte deux parties : le Thésaurus proprement dit et un index répertoriant par ordre alphabétique toutes les substances ou classes thérapeutiques qui donnent lieu à des interactions décrites dans le Thésaurus.

Dans le thésaurus, chaque monographie d'une interaction est structurée en 4 zones : une zone mentionnant l'un des protagonistes de l'interaction, une zone mentionnant le second protagoniste, une zone décrivant le risque encouru et le mécanisme de l'interaction s'il est identifié et une dernière zone précisant le niveau de contrainte et le cas échéant la conduite à tenir.

1.4 Problématique

Les systèmes informatiques permettent d'effectuer des calculs et des traitements automatiques. Mais leurs possibilités ne peuvent se manifester que si l'on met à leur disposition des expressions formelles des informations à manipuler et des programmes permettant de manipuler ces expressions formelles.

Les RCP et le Thésaurus des IAM sont des sources de connaissances précieuses car elles contiennent des informations validées par les autorités de santé. Cette connaissance est

explicitée en texte libre. De ce fait, même si elle est stockée sous une version électronique, l'expression de cette connaissance n'est pas formelle. Par conséquent elle ne peut faire l'objet d'un traitement par les systèmes informatisés, et n'est donc pas utilisable dans un but d'aide à la décision thérapeutique par des systèmes d'aide à la décision thérapeutique.

L'utilisation par les CDSS des connaissances présentes dans les RCP et le thésaurus des IAM, est un problème de formalisation des connaissances sous forme d'expressions manipulables par ces systèmes.

2. Représentation des connaissances : état de l'art

2.1 Définitions

L'ingénierie des connaissances est une science ayant pour objet la modélisation et l'acquisition des connaissances en vue de leur partage et de leur diffusion. Elle intervient dans l'analyse de données textuelles, la recherche dans les bases de données, l'indexation, l'annotation, etc.[127]

L'ingénierie ontologique est le sous-ensemble de l'ingénierie des connaissances, ayant pour objet la mise au point de représentations et de modèles permettant aux systèmes informatiques de manipuler la sémantique des informations. Elle procède par la construction, l'exploitation, et la maintenance d'artefacts informatiques appelés ontologies.

Il n'y a pas de définition consensuelle des ontologies. La notion d'ontologie est empruntée au domaine de la philosophie. Dans ce domaine, l'ontologie se définit comme la science de l'être : c'est la science des objets, des propriétés, des événements, des relations qui existent dans le monde réel. Cette notion a été reprise par le domaine de l'informatique, mais cette discipline n'est pas parvenue à en donner une définition claire et consensuelle. En 1993, *Gruber T.R* définit une ontologie comme une spécification partagée d'une conceptualisation[128]. En 2000, Bachimont B propose comme définition : « *Définir une ontologie pour la représentation des connaissances, c'est définir, pour un domaine et un problème donné, la signature fonctionnelle et relationnelle d'un langage formel de représentation et la sémantique associée* »[129].

En 2002, Charlet J propose comme définition : « *Une ontologie implique ou comprend une certaine vue du monde par rapport à un domaine donné. Cette vue est souvent conçue comme un ensemble de concepts, leurs définitions et leur interrelations. On appelle cela une conceptualisation … Une ontologie peut prendre différentes formes mais elle inclura*

nécessairement un vocabulaire de termes et une spécification de leur signification. … Une ontologie est une spécification rendant partiellement compte d'une conceptualisation »[130].

Compte tenu de la pluralité des définitions existant et de l'absence de consensus existant, nous retenons la définition suivante qui est beaucoup plus simple et opérationnelle : *une ontologie est l'ensemble des concepts d'un domaine et des relations existant entre ces concepts*. Ces concepts peuvent être des objets matériels ou des idées du domaine à modéliser et sont organisés sous la forme d'une hiérarchie (relation « is_a »). Ces concepts sont le plus souvent caractérisés à l'aide de propriétés. Les relations peuvent être des relations sémantiques ou des relations de subsomption (relation « is_a »).

Une ontologie modélise les connaissances d'un domaine particulier pour la résolution d'un problème spécifique.

2.2 Principes de construction d'une ontologie

Bien qu'il existe différentes méthodes pour construire une ontologie, cette construction passe toujours par une étape d'identification, une étape d'organisation et une étape de structuration des concepts et des relations liant ces concepts. Lors de cette construction, les problèmes à résoudre sont l'identification des concepts et des relations, leur organisation et la définition de contraintes sur ces constituants[131].

On dénombre deux catégories de méthodes pour la construction des ontologies. On distingue les méthodes de construction ascendante (« bottom up approach ») ou approche guidée par les données. Lors de cette approche, on part des informations recueillies auprès d'une source de connaissances pour aboutir par abstraction et généralisation à un modèle. L'autre méthode est l'approche descendante (« top-down approach ») ou approche guidée par le modèle. Dans cette approche, on part d'un modèle générique pris dans une bibliothèque de modèles génériques et l'on adapte le modèle choisi aux informations recueillies auprès d'une source de connaissances[131].

Ces deux méthodes font appel à une étape de collecte des connaissances. Les méthodes de collecte sont diverses mais la méthode « historique » reste l'interview d'expert du domaine. Cette méthode implique de faire expliciter les connaissances par l'expert, pour les capturer et les interpréter. La formalisation des interviews permet de capturer des données qui sont moins bruitées et mieux structurées[131].

Si l'interview d'expert constitue la méthode historique de l'ingénierie des connaissances, elle présente plusieurs problèmes : les données sont bruitées, elles sont peu structurées et il faut passer par une étape de retranscription des entretiens avant de pouvoir exploiter les informations recueillies. En dernier lieu, les experts d'un domaine ne sont pas toujours disponibles et lorsqu'ils le sont, leur disponibilité reste restreinte.

Pour toutes les raisons énoncées précédemment, il est souhaitable de trouver d'autres sources de connaissances d'un domaine que les experts.

Depuis l'invention de l'imprimerie par Gutenberg, les textes constituent un excellent moyen de diffusion des connaissances. Le volume des textes s'est accru avec la généralisation des traitements de textes. De ce fait, les textes constituent une excellente source de connaissances à extraire, pourvu que l'on utilise les outils méthodologiques adéquats.

2.3 L'extraction de connaissances à partir de textes

L'analyse de textes, comme méthode de collecte des connaissances, est fondée sur l'hypothèse que la diffusion des informations et des connaissances dans certaines disciplines, reposent sur le langage naturel. Dans ces disciplines, la « langue » et le texte sont des véhicules pour les connaissances exprimées à travers une langue de spécialité avec un vocabulaire et une sémantique spécifique. Par conséquent, l'étude de corpus formés avec des textes émanant de ces spécialités, doit permettre d'avoir accès à leurs connaissances pour les modéliser[132, 133]. Cette méthodologie est maintenant fréquemment utilisée par l'ingénierie des connaissances pour construire des ontologies.

L'analyse de textes, regroupés sous la forme de corpus, à des fins d'extraction de connaissances, peut se faire selon 3 méthodes : la méthode manuelle, les méthodes inspirées du Traitement Automatique des Langues (TAL) et les méthodes quantitatives[132]. Ces différentes méthodes d'analyse sont le plus souvent utilisées de manière concomittante, parallèle ou successive.

La méthode manuelle repose sur une lecture « à la main » des textes pour y repérer des phénomènes syntaxiques jugés comme représentant l'expression de connaissances. Cette méthode nécessite au préalable de faire l'hypothèse du ou des phénomènes jugés pertinents. Les méthodes quantitatives reposent sur le dénombrement de phénomènes syntaxiques quelle que soit leur nature. Les méthodes du TAL visent à apparier des formes syntaxiques avec des contenus (les textes). L'analyse de la répartition des formes permet de mettre en évidence des

distributions auxquelles on peut donner ensuite un sens. Lors de l'utilisation de ces méthodes, les textes font l'objet au préalable d'un étiquetage syntaxique ou sémantique.

Le plus souvent l'étiquetage est syntaxique et sert de repère pour les logiciels du TAL. Ces logiciels sont nombreux mais on peut individualiser des logiciels d'extraction de termes, des logiciels d'analyse distributionnelle et des logiciels d'extraction de relations[134]. Les logiciels d'extraction de termes permettent d'extraire des termes jugés comme pertinents pour le domaine. Les extracteurs de termes sont nombreux mais on peut citer NOMINO, SYNTEX, LEXTER. Les logiciels d'analyse distributionnelle permettent d'effectuer une analyse de la distribution de phénomènes syntaxiques dans les corpus. Les logiciels d'extraction de relations comme YARKA ou CAMELEON permettent de rechercher des séquences de marqueurs syntaxiques dans des corpus préalablement étiquetés.

Les méthodes et logiciels que nous avons présentés ci-dessus constituent la première étape de construction d'une ontologie à partir de textes. Cette construction comprend cinq étapes principales : l'analyse du corpus, la description sémantique, la normalisation sémantique, la formalisation logique et l'opérationnalisation[135].

La description sémantique a pour objectif, à partir des résultats de l'analyse du corpus, la recherche des concepts du domaine dont le corpus analysé est issu. Cette étape est le plus souvent réalisée par un expert du domaine à modéliser ou en collaboration avec lui.

A partir des concepts définis par la description sémantique, la normalisation sémantique vise à ne retenir que les plus pertinents aux vues des objectifs qui sont fixés aux applications amenées à utiliser l'ontologie.

La formalisation logique consiste à traduire dans un langage formel les concepts qui ont été retenus par la normalisation sémantique. Cette formalisation sera traduite dans un langage informatique lors de l'opérationnalisation informatique.

2.4 SYNTEX-UPERY

D Bourigault a developpé l'un des logiciels pour la construction d'ontologie à partir de texte : la suite SYNTEX – UPERY[136-138]. Cette suite a été développée dans le prolongement de l'utilisation du logiciel LEXTER[139].

LEXTER est un logiciel également développé par *D Bourigault*, au début des années 90. Ce logiciel prend en entrée un corpus de textes, préalablement étiqueté à l'aide d'un logiciel d'étiquetage grammatical. Il analyse les constituants du corpus étiqueté, en utilisant des

méthodes dites négatives, c'est-à-dire que l'analyse repose sur l'hypothèse que certaines tournures grammaticales sont impossibles, du point de vue linguistique. L'analyse réalisée produit en sortie, une liste de syntagmes nominaux considérés comme des candidat-termes du domaine dont le corpus est issu. Ces termes-candidats sont présentés sous la forme d'un réseau de dépendance entre les candidat-termes. LEXTER a été développé comme un étiqueteur des concepts présents dans un corpus de spécialité.

Le logiciel SYNTEX[137, 138] fut développé pour assurer la continuité du logiciel LEXTER. En effet les résultats de diverses études ayant utilisé LEXTER ont mis en évidence la nécessité d'étendre la couverture de LEXTER à l'extraction des syntagmes verbaux. Contrairement à LEXTER qui repose sur un modèle en constituant de la phrase, SYNTEX repose sur un modèle de dépendance de la phrase. Ce modèle en dépendance fait le postulat que dans une phrase, la présence de chaque mot est justifiée par la présence d'un autre mot. Pour un mot appelé dépendant, il y a un lien syntaxique avec un autre mot appelé le gouverneur. L'utilisation de ce postulat permet de proposer des candidat-termes autres que des propositions d'étiquettes pour les concepts du domaine, à savoir des propositions de relations entre les concepts. Ces propositions de relations sont représentées par les contextes syntaxiques présentés par l'analyseur. L'analyste peut ainsi extraire des termes pertinents (étiquettes de concepts et étiquettes de relations) pour l'application qui doit être développée. Des études ont en effet montré que l'analyse qui est faite par un expert du domaine à qui l'on propose un ensemble de candidat-termes, est guidée par l'application devant être réalisée. De ce fait, les relations entre les concepts proposés dépendent de l'objectif de l'application. SYNTEX permet de résoudre l'un des problèmes observés lors de l'utilisation de LEXTER : l'absence de proposition de candidat-termes pour les relations existant entre les concepts.

SYNTEX ne fonctionne pas à l'aide d'une grammaire formelle permettant de vérifier qu'une phrase est grammaticalement correcte. Il fait l'hypothèse que chaque phrase du corpus est grammaticalement correcte et cherche le modèle qui est le mieux adapté à la phrase en cours de traitement. Chaque phrase est analysée par « phases successives » où chaque entrée d'une phase est constituée par la sortie de la passe précédente. A chaque passe, SYNTEX ajoute des liens syntaxiques, en s'appuyant sur les liens placés par les passes précédentes. Chaque passe d'analyse est réalisée par un module différent de SYNTEX. Chaque module de SYNTEX prend en charge une relation syntaxique (sujet, objet direct, complément prépositionnel, subordination, etc.). Comme LEXTER, SYNTEX prend en entrée un corpus de texte préalablement étiqueté à l'aide d'un étiqueteur grammatical. Cette étape d'étiquetage est

importante car elle conditionne l'efficacité de l'analyse. En effet, SYNTEX comme LEXTER s'appuie sur un lexique de la langue française limité. *D Bourigault* justifie ce choix sur le fait que chaque corpus renferme des spécificités lexicales. Il a donc préféré développer des procédures d'apprentissage endogène permettant à son analyseur d'acquérir ses spécificités en cours d'analyse du corpus pour pouvoir les utiliser dans la suite de l'analyse. Le résultat de l'analyse effectuée par SYNTEX est un réseau de dépendances. Chaque nœud de ce réseau est constitué par un mot appelé « tête » auquel on associe une liste d'expansion (mot régi ou autre syntagme).

UPERY[9] est également un module développé par *D Bourigault*[136]. Ce module intervient après l'analyse effectuée par SYNTEX, dont UPERY prend la sortie (le réseau de dépendance construit par SYNTEX) en entrée. UPERY est un module d'analyse distributionnelle. Il permet d'effectuer une analyse du contexte syntaxique des termes pour mettre en évidence des contextes partagés et ainsi permettre leur rapprochement par l'analyste. Il permet également le rapprochement des contextes syntaxiques en fonction des termes qu'ils partagent. Pour aider aux rapprochements, UPERY calcule plusieurs indicateurs. La productivité d'un contexte : il s'agit du nombre de termes qui apparaissent dans ce contexte. La productivité d'un terme : il s'agit du nombre de contexte où le terme apparaît. Le coefficient a : pour deux termes, il s'agit du nombre de contextes partagés par ces deux termes. Le coefficient prox : ce coefficient permet de formaliser le fait qu'un contexte très productif (apparaissant avec de nombreux termes) partagé par deux termes contribue peu au rapprochement de ces deux termes. Plus prox est petit, moins le contexte contribue au rapprochement des deux termes. Les coefficients j1 et j2 : pour deux termes 1 et 2, j1 et j2 représentent la proportion de contextes que ces deux termes ont en propre.

Le prise en compte de ces différentes mesures permet à l'analyste de rapprocher les termes et de construire son modèle.

3. Représentation des connaissances sur le médicament : état de l'art

Les RCP des médicaments constituent en France une source de connaissances importante. De ce fait, ils ont été utilisés pour construire des modèles des connaissances sur le médicament. Les modèles construits en utilisant pour base les RCP, ont essentiellement été développés par

[9] http://w3.univ-tlse2.fr/erss/membres/bourigault/syntex.html

l'équipe du laboratoire d'informatique médicale de l'hôpital Cochin (Paris), puis par l'équipe du laboratoire LIM&BIO de la faculté de médecine de l'université Paris XIII.

3.1 Modèle des « Contre-indications »

Historiquement, le modèle des « contre-indications » de *Liu H et al* est le premier modèle publié ayant utilisé les RCP comme source de connaissances[140].

Les contre-indications d'un médicament se définissent comme l'ensemble des situations cliniques (pathologies, états physiologiques, etc.) où l'utilisation d'un médicament n'est pas autorisée (contre-indication absolue) ou déconseillée (contre-indication relative) car présentant un risque (potentiel ou avéré) pour le patient.

Bien que construit à la suite d'une analyse manuelle, le modèle de *Liu H et al* a été développé à partir d'une analyse textuelle de la rubrique « contre-indications » des RCP. Cette analyse a pris en compte les RCP de 150 médicaments : 100 médicaments choisis de manière aléatoire parmi 10 classes pharmaco-thérapeutiques couramment utilisées et 50 médicaments choisis car présentant des particularités syntaxiques (sémantiques complexes ou difficultés de représentation). L'analyse a permis, dans un premier temps, de mettre en évidence 450 expressions décrivant des contre-indications et dans un deuxième temps de construire un modèle orienté-objet des contre-indications des médicaments.

Le modèle développé repose sur 2 classes principales et 6 sous-classes (figure 10).

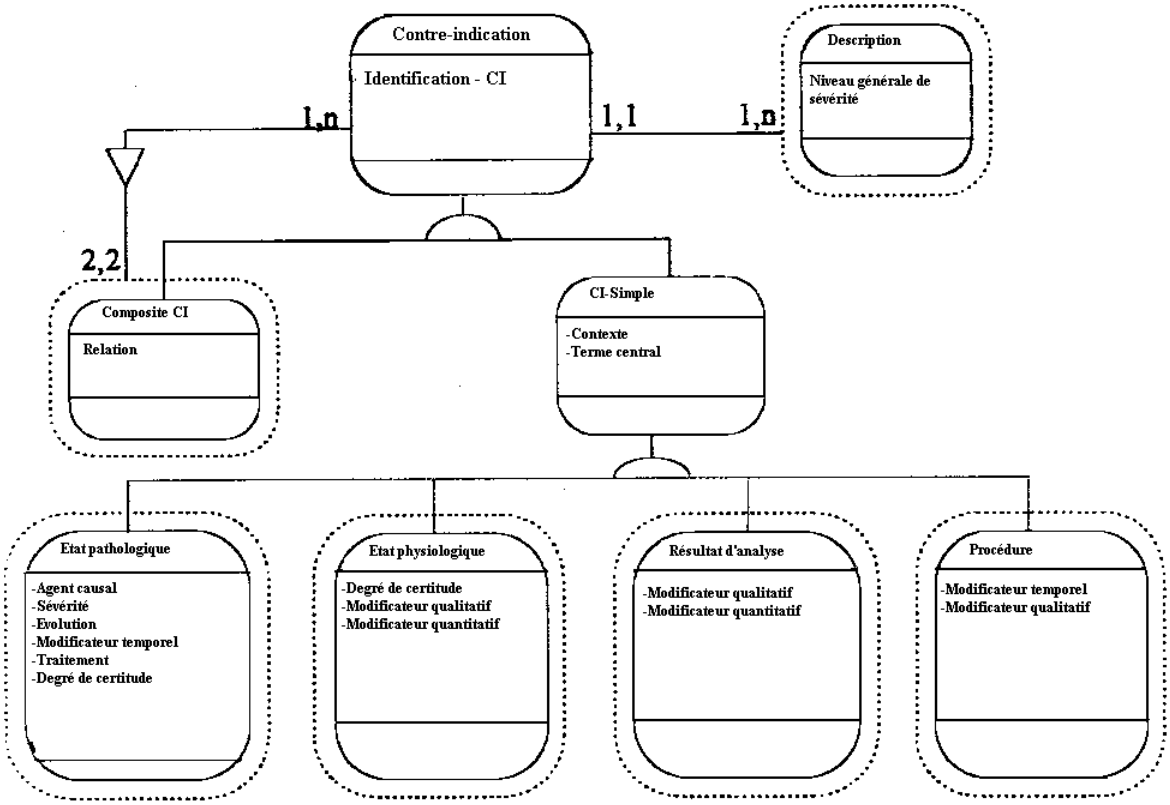


Figure 10 : modèle des contre-indications des médicaments selon Liu JH et al[140].

La classe « Description » possède un seul attribut « Overall level of severity » décrivant l'importance de la contre-indication en terme de risques. Cet attribut présente une valeur parmi trois possibilités : « contre-indication absolue », « contre-indication relative », non spécifiée.

La classe « contre-indication » contient un seul attribut. Elle constitue la classe « père » pour 6 sous-classes. Une contre-indication peut être simple (une seule situation contre-indiquant l'usage du médicament) ou composée (plusieurs situations). En conséquence, on distingue les deux sous-classes filles « CI Simple » et « Composite CI ».

La classe « CI Simple » contient 2 attributs : « Terme central » qui est la dénomination de la contre-indication telle qu'elle est inscrite dans la monographie du médicament et « Contexte » permettant de spécifier si la contre-indication est relative à un état actuel du patient, à des antécédents personnels du patient, à des antécédents familiaux, à des antécédents maternels du patient ou à un état du conjoint du patient.

Cette classe « CI-Simple » est spécialisée en 4 sous-classes selon la nature de la contre-indication :

Etat pathologique : permet de décrire un état du patient, objet de la contre-indication. Elle possède 6 attributs : « Agent Causal » (l'agent causal de l'état du patient : microorganisme, substance chimique), « Severité » (la sévérité), « Evolution », « Modificateur temporel », « Traitement », « Degré de certitude ».

Etat physiologique : permet de décrire l'état physiologique du patient. Elle possède 3 attributs : « Degré de certitude », « Modificateur qualitatif » et « Modificateur quantitatif ».

Résultat d'analyse : permet de décrire un résultat d'analyse constituant l'objet d'une contre-indication. Cette sous-classe contient 2 attributs : « Modificateur qualitatif » et « Modificateur quantitatif ».

Procédure : permet de décrire une procédure thérapeutique constituant une contre-indication à la prise du médicament. Cette sous-classe possède 2 attributs : « Modificateur temporel » et « Modificateur qualitatif ».

La spécialisation de la classe « CI Simple » en sous-classe permet de préciser la définition d'une contre-indication. La précision de la définition est notamment permise par les attributs que possède chaque sous-classe. Ces attributs permettent de préciser la définition donnée par l'attribut « Terme central » de la classe « CI Simple ». Ces attributs sont des modificateurs du terme central.

Exemple 1 : dans le cas où la contre-indication est une hyperkaliémie (un résultat de laboratoire, contre-indication de classe « FindingInvesti »), l'attribut QuantitativeMod permet de spécifier une valeur limite définissant l'hyperkaliémie.

Exemple 2 : dans le cas où la contre-indication est une chirurgie du crâne récente (une procédure thérapeutique, contre-indication de classe « Procedure »), l'attribut TemporalMod permet de spécifier un délai précisant ce qui est entendu comme chirurgie récente.

La réalisation de ce modèle a permis à ses auteurs de construire une base de connaissances sur les contre-indications des médicaments. La connexion de cette base de connaissances avec un dossier patient est rendue possible par l'utilisation d'une terminologie reconnue comme la CIM-10 ou la SNOMED. La définition de ce modèle constitue également une proposition pour la standardisation des RCP, la syntaxe de ces textes n'étant pas contrainte.

3.2 Modèle des « Indications »

Le modèle des « indications » des médicaments, développé par *Duclos C et al*[141], constitue le deuxième modèle construit à partir d'une analyse syntaxique d'une rubrique des RCP. Ce modèle se distingue du précédent par la méthodologie utilisée. En effet, le modèle des contre-indications résulte d'une analyse manuelle des RCP, alors que le modèle des indications est secondaire à une analyse morpho-syntaxique réalisée à l'aide d'un analyseur automatique.

On entend par indication, les pathologies et/ou les situations cliniques où l'utilisation d'un médicament a fait la preuve de son efficacité, au terme des différents essais cliniques réalisés.

Pour leur analyse, *Duclos C et al* ont utilisé l'analyseur NOMINO® développé par le centre ATO du département de linguistique de l'Université du Québec à Montréal (UQAM)[10]. Cette analyse a été réalisée sur un corpus de textes constitué par le regroupement de la rubrique « indications » du RCP de 3 876 médicaments. Le corpus initial est constitué de 152 847 mots.

L'analyse a permis de mettre en évidence 2 778 mots différents et 2 syntagmes « marqueurs » d'information important : « proposé dans » et « utilisé dans ». L'étude a ainsi permis de mettre en évidence, par l'expérience, une syntaxe reconnue par l'AFSSAPS pour indiquer le niveau de preuve d'une indication. Un médicament « proposé dans » indique un médicament dont l'action pharmacologique dans la pathologie citée, a été démontrée mais pas l'action clinique. Un médicament « utilisé dans » indique un médicament dont ni l'action pharmacologique ni l'action clinique n'ont été démontrées dans l'indication citée.

L'analyse des candidat-termes proposés par NOMINO® a permis de mettre en évidence les concepts du domaine et ainsi de construire un modèle orienté objet des indications des médicaments (figure 11).

---

[10] http://www.ling.uqam.ca/ato/

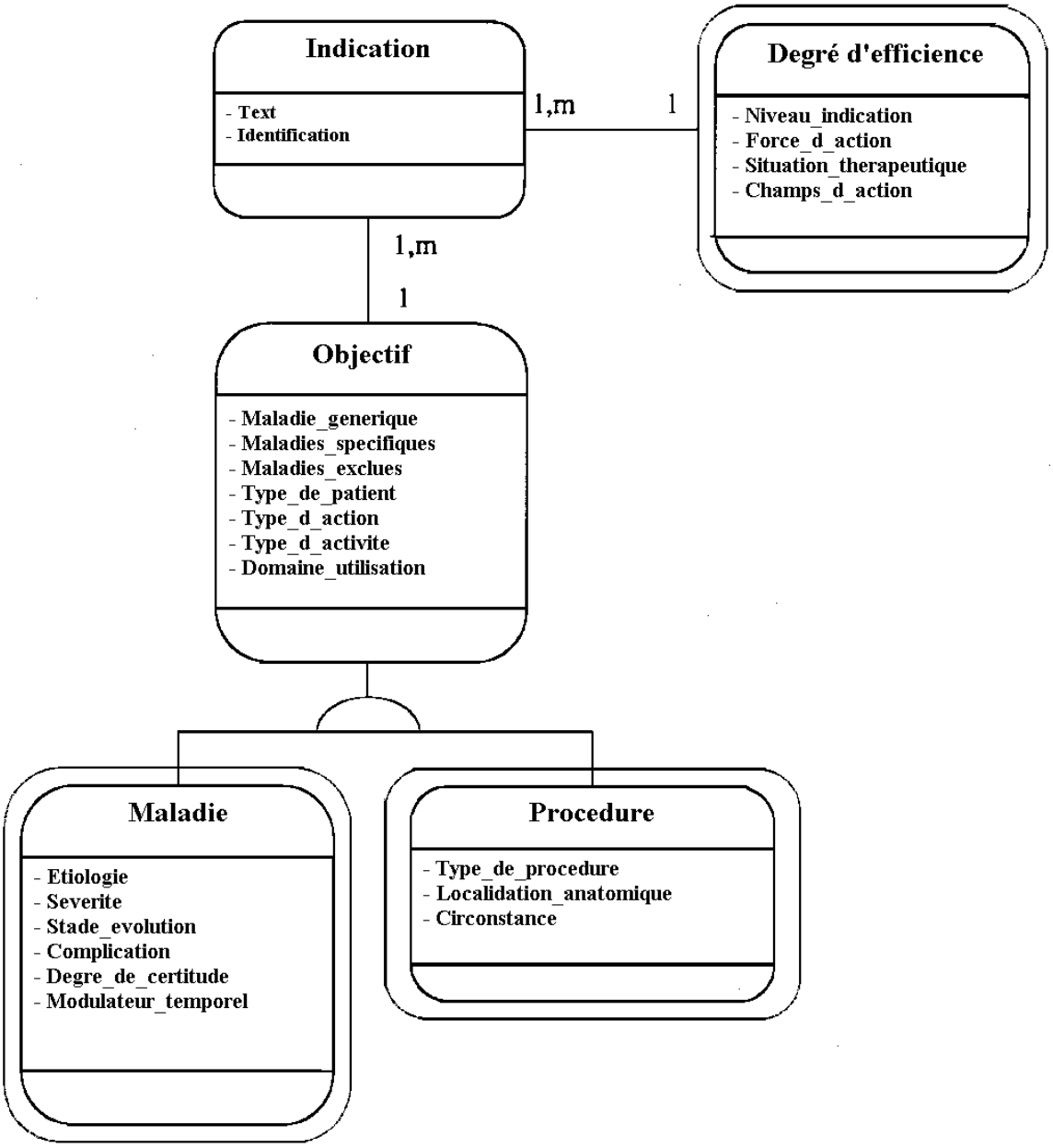


Figure 11 : modèle des indications des médicaments selon Duclos C et al[141].

Le modèle proposé repose sur 3 classes dont une peut être spécialisée en 2 sous-classes.

La classe principale est la classe « Indication » contenant deux attributs : « Text » et « Id-I ». Ces deux attributs contiennent respectivement le texte de l'indication en texte libre et l'identification de l'indication.

La classe « Degree of efficiency » permet de définir le niveau de preuve de l'indication. Elle possède 4 attributs : « Level of indication », « Strength of action », « Therapeutic situation »

et « Action field ». Ces 4 attributs contiennent respectivement : l'efficacité du médicament dans cette indication codée à l'aide de 3 expressions (« Indiqué dans », « Proposé dans », « Utilisé dans »), la force d'action du médicament dans l'indication (traitement curatif ou traitement associé), la situation thérapeutique d'utilisation dans l'indication (traitement de première, deuxième ou dernière intention), le champ d'action (traitement local ou général).

La classe « Objective » permet de spécifier les objectifs d'une indication. Elle possède 7 attributs : « Generic disease », « Specific disease », « Excluded disease », « Type of patient », « Type of action », « Type of activity », « Domain of use ». Ces attributs permettent respectivement de spécifier : les maladies traitées, des précisions sur les maladies traitées, les pathologies non traitées, les patients couverts par l'indication (enfants, adultes, sujets âgés, etc.), le type d'action (préventive, curative, symptomatique), l'action pharmacologique, le domaine d'utilisation du médicament (hôpital ou médecin de ville).

La classe « objective » est spécialisée en deux sous-classes : « Disease » et « Procedure ». Cette spécialisation permet de prendre en compte le fait qu'un médicament puisse avoir des propriétés thérapeutiques ou être utilisé à des fins de diagnostique.

La sous-classe « Disease » possède 6 attributs : « Etiology », « Severity », « Progression », « Complication », « Degree of certainty », « Temporal modulator ». Ces attributs spécifient respectivement : la cause de la maladie objet de l'indication, la sévérité de la pathologie traitée, le stade de progression de la maladie, les complications de la maladie, le degré de certitude du diagnostic à partir duquel l'indication est reconnue, une indication temporelle.

La sous-classe « Procedure » possède 3 attributs : « Type of procedure », « Anatomic locus » et « Circumstance ». Ces attributs spécifient respectivement : le type de procédure (anesthésie, radiologie, etc.), la partie du corps objet de la procédure et les circonstances de réalisation de la procédure.

Comme celui des contre-indications, le modèle des indications permet de construire une base de connaissances sur les indications des médicaments. Ce modèle peut aussi être proposé pour la rédaction de la rubrique « indications » du RCP des médicaments.

3.3 Modèle de la « Pharmacocinétique »

Le troisième modèle construit à partir des connaissances présentes dans les RCP, a été publié en 2003 par *Duclos-Cartolano C et al*. Ce modèle permet de représenter les connaissances relatives à la pharmacocinétique des médicaments[142].

La pharmacocinétique est définie comme étant la science du devenir des molécules médicamenteuses depuis leur administration jusqu'à leur élimination de l'organisme. Cette science étudie notamment les variations de concentrations plasmatiques des médicaments.

Pour construire ce modèle, *Duclos-Cartolano C et al* ont suivi un plan d'étude en deux étapes[142].

La première étape était une approche « top-down ». Cette approche a consisté en une extraction manuelle de concepts fondamentaux de la pharmacocinétique, à partir d'ouvrages de référence du domaine. Elle a permis de construire un modèle préliminaire contenant les concepts fondamentaux du domaine de la pharmacocinétique (figure 12).

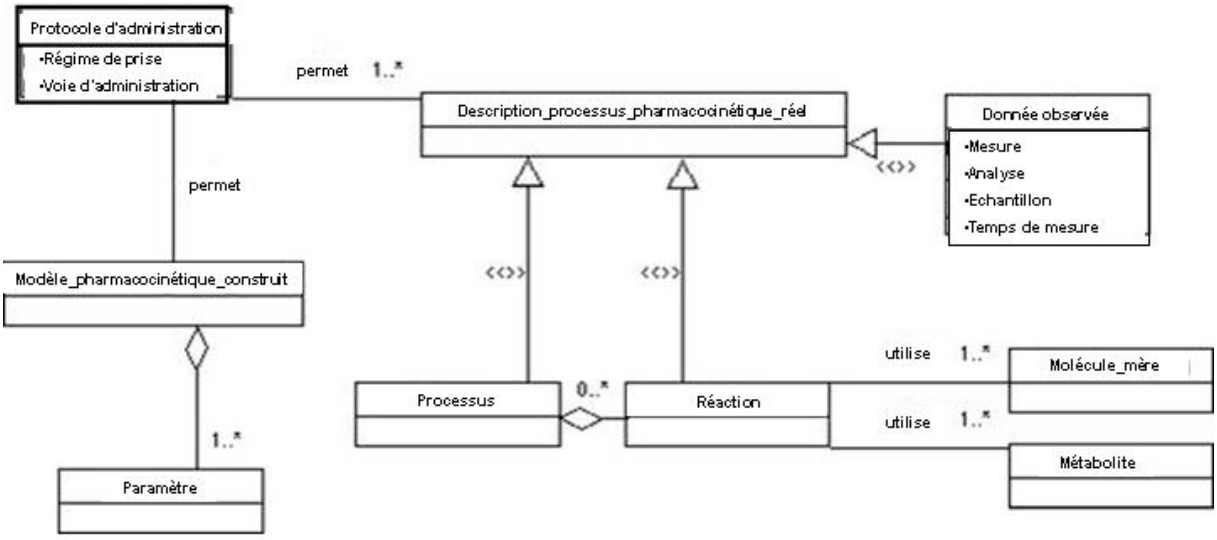


Figure 12 : modèle préliminaire de la pharmacocinétique selon Duclos-Cartolano et al[142].

Ce modèle s'articule autour de 3 classes principales : *Adminsitration_Protocol*, *Pharmacokinetics_model_building* et *Real_Pharmacokinetics_Process_Description*.

La classe « *Pharmacokinetics_model_building* » spécifie le modèle mathématique décrivant la variation de la concentration plasmatique du médicament.

La classe « *Administration_Protocol* » spécifie les modalités d'administration du médicament dont la pharmacocinétique instancie le modèle. Elle permet notamment de préciser la dose administrée et la voie d'administration (orale, injectable, etc.).

La classe « *Real_Pharmacokinetics_Process_Description* » permet de modéliser chaque phase de la cinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) du médicament.

Dans la deuxième partie de leur travail, *Duclos-Cartolano C et al* ont utilisé une approche « bottom up » reposant sur une étude morpho-syntaxique[142]. Cette étude morpho-syntaxique repose sur l'analyse d'un corpus de plus de 300 000 mots, composé de rubriques « pharmacocinétique » extraites de 1 950 RCP, à l'aide de l'analyseur syntaxique LEXTER®[139, 143, 144]. L'analyse morpho-syntaxique a individualisé 17 520 candidat-termes dont 3 132 apparaissent au moins 3 fois et 222 apparaissent plus de 100 fois dans le corpus. A partir de ce lexique, *Duclos-Cartolano C et al* ont réalisé une description sémantique puis une normalisation sémantique pour obtenir les concepts du domaine de la pharmacocinétique dans le contexte des RCP (tableau 11).

Tableau 11 : groupes sémantiques des candidats termes du domaine de la pharmacocinétique[142].

Regroupement des concepts	**Fréquence**	**Exemples de candidats termes**
Regroupements spécifiques de la pharmacocinétique		
Regroupements des candidats termes relatifs à l'administration		
Voie	2610	Voie orale, voie intramusculaire, perfusion
Dose	1717	Dose
Forme	179	comprimé
Regroupements des candidats termes relatifs à un processus		
Libération	133	Libération
Absorption	1335	Absorption, résorption
Distribution	1936	Distribution, fixé, fixation, accumulation, fixation aux proteines plasmatiques, diffusion
Métabolisme	2352	Métabolite, métaboliser, premier passage hépatique
Elimination	2854	Elimination, éliminer, excréter, excretion
Regroupements des candidats termes relatifs à des données d'observation		
Mesures	3860	Taux plasmatique, concentration plasmatique, pic sérique
Regroupements des candidats termes relatifs à des paramètres		
Paramètre	2858	Demi-vie, biodisponibilité, clairance
Regroupements non-spécifiques de la pharmacocinétique		
Quantification	1563	Bas, haut, élevé, majeur
Variation	1442	Augmenter, modifier, décroitre, varier
Activité	727	Actif, inactif
Population	628	Adulte, âgée, enfant, volontaire sain
Vitesse	517	Lente, rapide
Pathologies	202	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique

En dernier lieu, *Duclos-Cartolano C et al* ont construit un modèle orienté objet de la pharmacocinétique (figure 13).

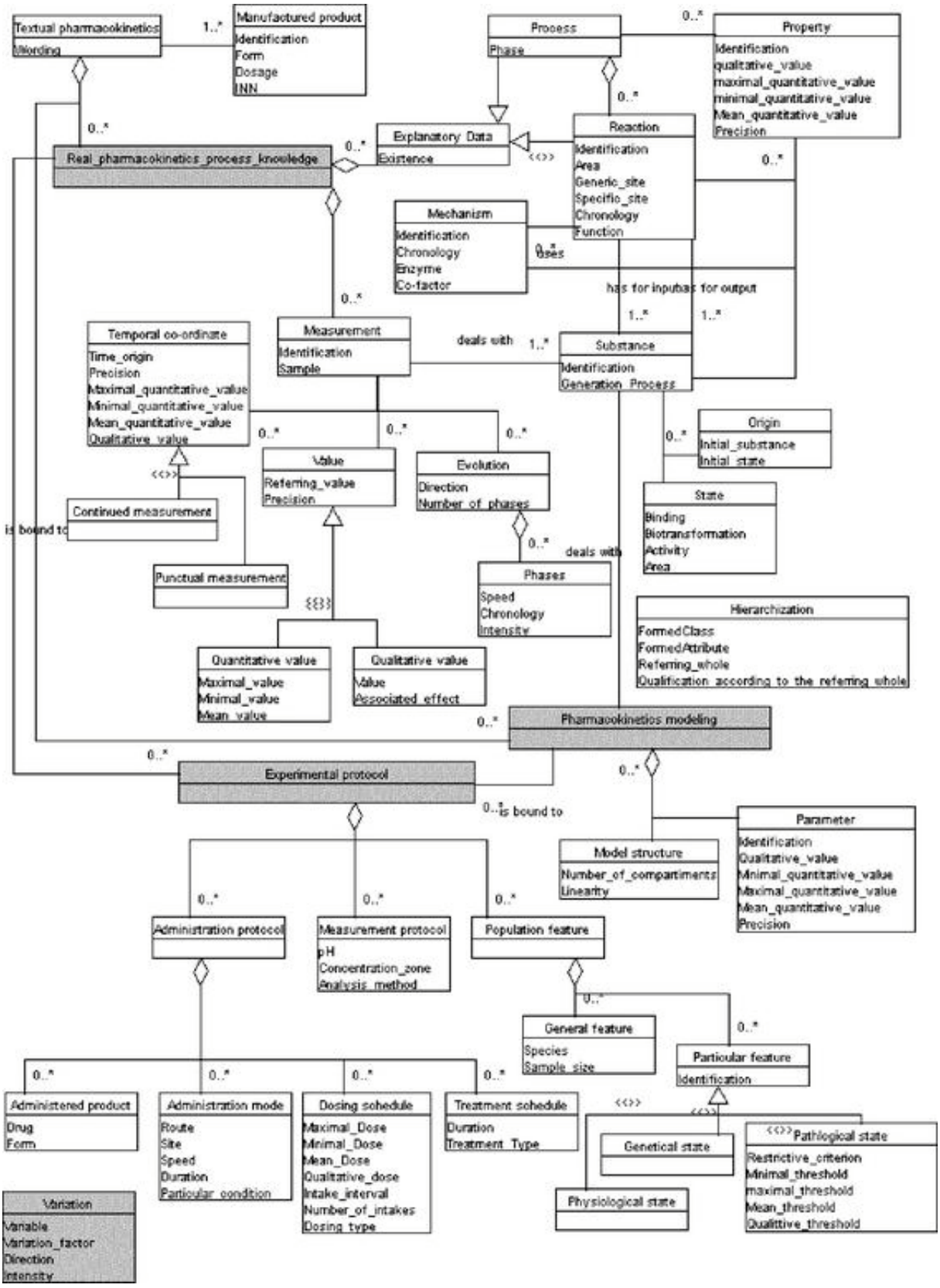


Figure 13 : modèle de la pharmacocinétique selon Duclos-Cartolano C et al[142].

Ce modèle fut instantié avec 100 rubriques « pharmacocinétique » extraites de RCP. A la suite de ces instantiation, la complétude a été évaluée à 89% et l'absence de distortion de l'information à 98%.

3.4 Modèle du « Spectre d'activité des antibiotiques »

Le dernier modèle construit à partir de l'analyse des RCP a également été publié par *Duclos C et al* [145] en 2004. Ce modèle permet de modéliser le spectre d'activité des antibiotiques : il est défini pour toutes les molécules antibiotiques. Ce spectre présente la sensibilité (sensible, intermédiaire, résistant) des agents infectieux bactériens à un antibiotique donné. C'est sur ce spectre et sur la pharmacocinétique des molécules que s'appuie un médecin pour choisir l'antibiotique le mieux adapté à un état pathologique infectieux.

Comme celui des contre-indications, ce modèle a été construit à la suite d'une analyse syntaxique manuelle de texte. Les auteurs ont également procédé à une analyse quantitative des phénomènes syntaxiques repérés. Les textes analysés étaient les RCP, les recommandations de *l'European Medicines Agency* (EMEA), l'agence européenne du médicament, et les recommandations de la *Federal Drug Administration* (FDA), l'agence américaine du médicament, en matière d'antibiothérapie. *Duclos C et al* ont, dans un premier temps, isolé les concepts du domaine (tableau 12).

Tableau 12 : concepts du domaine du spectre d'activité des antibiotiques

Concepts généraux	**Concepts spécifiques**	**Recomandations européennes**	**Recommandationde la FDA**	**RCP**
Propriétés générales	Classification	Oui	Oui	Oui
	Mode d'action	Oui	Oui	Oui
	Code ATC	Non	Non	Oui
Modalités de contrôle	Profil de sensibilité	Oui	Oui	Oui
	Profil de résistance	Oui	Oui	Oui
	Diamétre d'inhibition	Non	Oui	Non
	Concentration minimale inhibitrice	Oui	Oui	Oui
	Souches testées	Non	Oui	Non
Sensibilité	Espèces sensibles	Oui	Oui	Oui
	Espèces intermédiaires	Oui	Oui	Oui
	Espèces résistantes	Oui	Oui	Oui
	Microorganismes aérobies gram-positifs	Oui	Oui	Oui
	Microorganismes aérobies gram-négatifs	Oui	Oui	Oui
	Microorganismes anaérobies	Oui	Oui	Oui
	Autres microorganismes	Oui	Oui	Oui
	Prévalence des résistances acquises	Oui	Non	Oui
	Bactéries gram négatif	Non	Non	Oui
	Bactérries gram positif	Non	Non	Oui
	Gram et respiration non spécifiés	Non	Non	Oui
	Efficacité clinique	Oui	Oui	Oui
Autres informations	Occurrence de résistance croisée	Oui	Non	Oui
	Antibiotiques pour lesquels des résistances croisées sont décrites	Oui	Non	Oui
	Mécanisme de résistance	Oui	Non	Oui
	Niveau de résistance	Non	Non	Oui
	Fréquence des mutations	Non	Non	Oui
	Conditions d'émergence	Non	Non	Oui

Selon Duclos-Cartolano C et al[145].

Dans un deuxième temps, *Duclos C et al* ont organisé ces concepts dans le but d'obtenir un modèle structurant la sensibilité d'un germe à un antibiotique (figure 14).

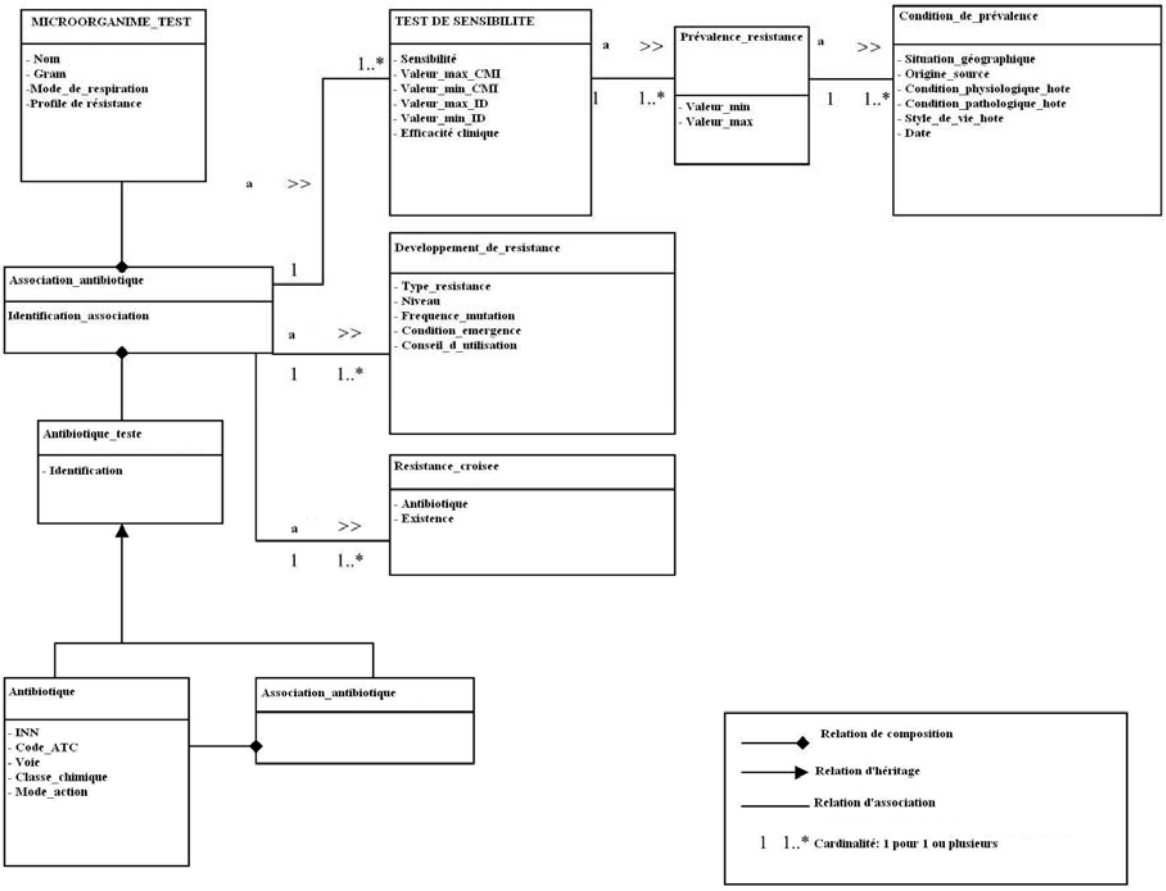


Figure 14 : modèle du spectre d'activité des antibiotiques selon Duclos C et al[145].

Ce modèle contient 10 classes : Tested_organism, ATB_Organism_Association, Tested_Antibiotic, Antibiotic, Antibiotic_Association, Susceptibility_test, Resistance_Development, Cross_Resistance, Resistance_prevalence, Prevalence_condition.

Les classes « Antibiotic » et « Antibiotic_Association » dérivent de la classe « Tested_Antibiotic ».

Dans un troisième temps, *Duclos C et al* ont utilisé ce modèle pour marquer/baliser le texte de 103 RCP extraits du dictionnaire des médicaments VIDAL®. Les textes ainsi marqués ont été soumis à un algorithme d'extraction automatique pour construire une base de connaissances.

L'analyse de la base de connaissances a permis de constater que l'algorithme d'extraction était assez performant avec un taux de rappel de 97,9%, un taux de perte d'information estimé à 2,1%, une pertinence de 96,2% et un taux de bruit estimé à 3,8%.

Comme pour les travaux précédents, ce modèle permet de construire une base de connaissances du domaine dont sont issus les textes ayant servi à sa conception.

3.5 Synthèse des modèles réalisés

Les différents modèles réalisés par les équipes du laboratoire d'informatique médicale de l'hôpital Cochin (Paris) et du laboratoire d'informatique médicale et de bioinformatique (LIM&BIO) démontrent qu'il est possible de construire des modèles à partir de l'analyse des textes des RCP. Les modèles construits selon cette méthodologie ont permis d'encoder des bases de connaissances. L'acquisition de connaissances se révèle donc efficace pour modéliser les connaissances relatives au médicament et n'induit pas une perte d'information trop importante lors de l'instantiation des connaissances dans les modèles qu'elle a permis de construire.

Cependant, les RCP contiennent encore des rubriques qui n'ont pas fait l'objet d'une modélisation. La rubrique « interactions médicamenteuses » fait partie de ces connaissances qui n'ont pas encore été modélisées.

D'autres sources de connaissances comme le thésaurus des IAM de l'AFSSAPS n'ont pas bénéficié d'une formalisation des connaissances qu'ils contiennent.

4. Représentation des connaissances sur les IAM

4.1 Introduction

L'analyse de la littérature nous a permis de mettre en évidence que le principal reproche fait aux systèmes à base de rappels/alertes, est leur trop grande sensibilité au bruit. En revanche, elle a mis en évidence que les médecins sont demandeurs vis-à-vis de ces systèmes à base de rappels/alertes (« reminders ») qu'ils soient capables de leur proposer des options de gestion du risque et/ou de monitoring.

Par conséquent, l'amélioration des systèmes de détection des IAM passe par l'ajout de la capacité à produire des informations en matière de gestion/monitoring des IAM. L'ajout de cette fonctionnalité implique que ces systèmes aient accès à une base de connaissances sur les IAM.

L'un de nos objectifs durant notre thèse a donc été de modéliser les connaissances sur les IAM.

4.2 Méthodes

Les théories de l'ingénierie des connaissances expliquent que les connaissances d'un domaine sont contenues dans les textes traitant de ce domaine, et qu'il est possible de construire des ontologies et des modèles à partir de ces textes. Ces artéfacts informatiques permettent ainsi de mettre à la disposition des systèmes informatiques, des connaissances, qui a l'origine sont sous forme textuelle, donc non utilisables par les dits systèmes. Dans le domaine des médicaments, l'analyse syntaxique a permis de construire avec succès des modèles relatifs aux indications, aux contre-indications et à la pharmacocinétique des médicaments, ainsi qu'un modèle relatif au spectre d'activité des molécules antibiotiques.

A la suite de ces études ayant permis de modéliser les connaissances présentes dans les RCP, nous avons décidé d'utiliser les mêmes méthodologies pour construire un modèle des IAM.

Pour cela, dans une première partie nous avons adopté une approche « botton-up ». Nous avons construit une « pseudo-ontologie » sous la forme d'une hiérarchie de concepts, en réalisant une étude morpho-syntaxique d'un corpus de texte du domaine des IAM à l'aide d'un logiciel d'analyse syntaxique. Cette étude a permis d'extraire une liste de candidat-termes. En tant que pharmacien, expert du domaine du médicament, nous avons retenu dans la liste issue de l'analyse morpho-syntaxique les candidat-termes relatifs aux concepts du domaine des IAM. Pour cette étape de validation, nous avons été notre propre expert du domaine et avons utilisé une interface logicielle dédiée. Pour finir, nous avons effectué un engagement ontologique destiné à hiérarchiser les concepts du domaine, à l'aide du logiciel d'édition d'ontologie PROTEGE®, developpé par l'université de médecine de Stanford[11].

---

[11] http://protege.stanford.edu

La deuxième partie a été réalisée selon une approche « top-down ». Nous sommes partis de textes de référence dans le domaine des IAM. Ces textes ont été analysés de manière manuelle pour tenter de mettre en lumière un modèle évident.

La combinaison des résultats de ces deux étapes nous a permis de construire un modèle orienté objet du concept d'IAM. Ce modèle constitue un résultat pratique de cette partie de notre thèse.

4.3 Matériel

4.3.1 Texte de référence pour l'approche top-down

Le référentiel de l'AFSSAPS des IAM constitue la référence officielle française dans le domaine des IAM jugées comme cliniquement significatives. C'est ce référentiel que nous avons choisi d'étudier pour notre approche « top-down ».

4.3.2 Corpus

Le corpus pour l'analyse morpho-syntaxique a été obtenu en fusionnant dans un seul fichier, l'ensemble des fiches d'IAM contenues dans la base de données THERIAQUE®.

Elle contient des informations sur l'ensemble des médicaments disponibles en France, quel que soit leur statut (médicaments avec autorisation de mise sur le marché (AMM), médicament sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et leur disponibilité (médicaments disponibles en pharmacie de ville, médicaments de la réserve hospitalière).

L'information contenue dans la base de données est le reflet exact des informations supervisées par l'AFSSAPS. Elle contient notamment l'ensemble des informations contenues dans le RCP de chaque médicament. Dans le domaine des IAM, la base de données THERIAQUE® contient le référentiel publié par le GTIAM de l'AFSSAPS, ainsi que des informations provenant d'autres sources, permettant de préciser les informations de ce référentiel.

Nous avons construit notre corpus à partir de la table contenant les textes de ce référentiel. En conséquence, nous considérons que le corpus est constitué par le référentiel de l'AFSSAPS.

4.3.3 Analyseur morpho-syntaxique

Pour l'analyseur syntaxique, notre choix s'est porté vers le logiciel SYNTEX associé au module d'analyse distributionnelle UPERY développés par *D Bourigault*.

En effet, nous avons effectué notre travail dans un laboratoire travaillant avec l'Equipe de Recherche en Syntaxe & Sémantique (ERSS) UMR 5610 CNRS de l'université de Toulouse où travaille *D Bourigault*, d'autre part la suite SYNTEX-UPERY a été spécifiquement développée dans le but de permettre l'extraction et la modélisation de connaissances à partir de ressources textuelles.

4.3.4 Interface de validation : TERMONTO

TERMONTO est un logiciel développé spécifiquement comme une interface de visualisation du réseau de dépendance produit par SYNTEX-UPERY. Cette interface permet de visualiser les candidat-termes proposés par l'analyseur syntaxique, ainsi que les coefficients d'analyse distributionnelle calculés pour chaque candidat-terme par le module UPERY.

Les candidat-termes peuvent être analysés globalement, ou bien l'utilisateur peut demander à ne visualiser que certains des candidat-termes choisis selon leur catégorie grammaticale, le lemme qui les compose, leur fréquence d'apparition dans le corpus analyse, etc. (figure 15).

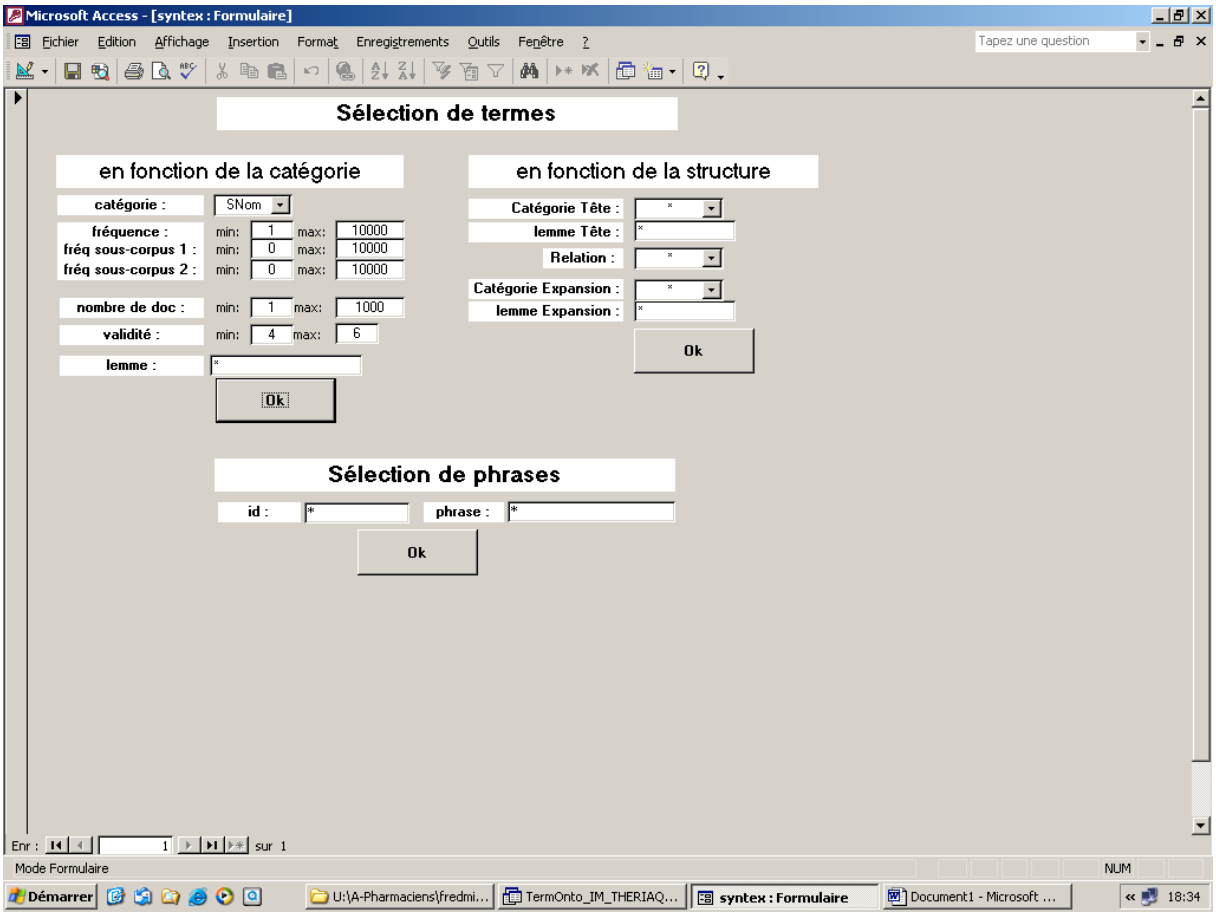
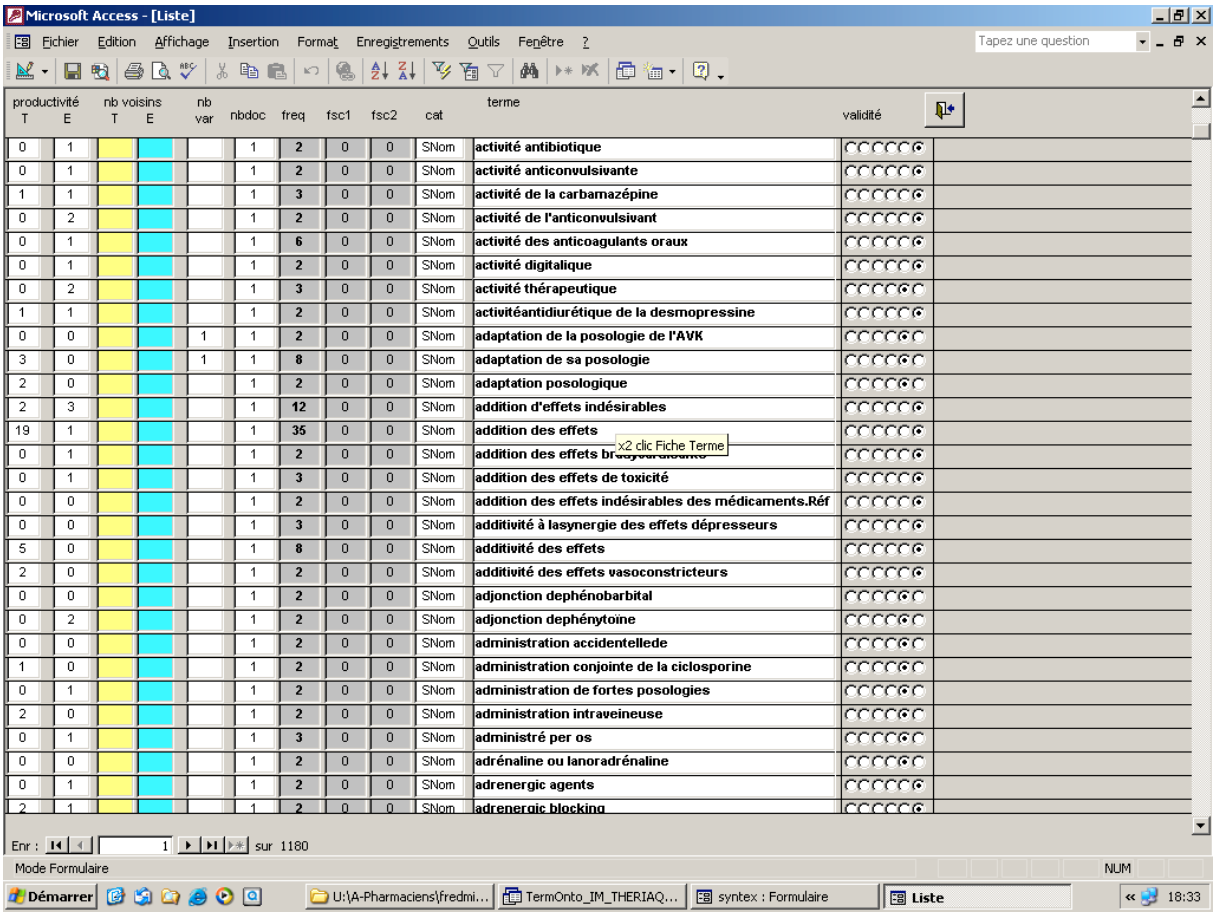


Figure 15 : Formulaire d'entrée de l'interface de TERMONTO.

Cette interface permet d'attribuer à chaque candidat-terme un critère de validité compris entre 1 et 6 (figure 16).



Microsoft Access - [Liste]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ?

productivité T	productivité E	nb voisins T	nb voisins E	nb var	nbdoc	freq	fsc1	fsc2	cat	terme	validité
0	1				1	2	0	0	SNom	activité antibiotique	
0	1				1	2	0	0	SNom	activité anticonvulsivante	
1	1				1	3	0	0	SNom	activité de la carbamazépine	
0	2				1	2	0	0	SNom	activité de l'anticonvulsivant	
0	1				1	6	0	0	SNom	activité des anticoagulants oraux	
0	1				1	2	0	0	SNom	activité digitalique	
0	2				1	3	0	0	SNom	activité thérapeutique	
1	1				1	2	0	0	SNom	activitéantidiurétique de la desmopressine	
0	0			1	1	2	0	0	SNom	adaptation de la posologie de l'AVK	
3	0			1	1	8	0	0	SNom	adaptation de sa posologie	
2	0				1	2	0	0	SNom	adaptation posologique	
2	3				1	12	0	0	SNom	addition d'effets indésirables	
19	1				1	35	0	0	SNom	addition des effets	
0	1				1	2	0	0	SNom	addition des effets br	
0	1				1	3	0	0	SNom	addition des effets de toxicité	
0	0				1	2	0	0	SNom	addition des effets indésirables des médicaments.Réf	
0	0				1	3	0	0	SNom	additivité à lasynergie des effets dépresseurs	
5	0				1	8	0	0	SNom	additivité des effets	
2	0				1	2	0	0	SNom	additivité des effets vasoconstricteurs	
0	0				1	2	0	0	SNom	adjonction dephénobarbital	
0	2				1	2	0	0	SNom	adjonction dephénytoïne	
0	0				1	2	0	0	SNom	administration accidentellede	
1	0				1	2	0	0	SNom	administration conjointe de la ciclosporine	
0	1				1	2	0	0	SNom	administration de fortes posologies	
2	0				1	2	0	0	SNom	administration intraveineuse	
0	1				1	3	0	0	SNom	administré per os	
0	0				1	2	0	0	SNom	adrénaline ou lanoradrénaline	
0	1				1	2	0	0	SNom	adrenergic agents	
2	1				1	2	0	0	SNom	adrenergic blocking	

x2 clic Fiche Terme

Enr : 1 sur 1180

Mode Formulaire NUM

Démarrer U:\A-Pharmaciens\fredmi... TermOnto_IM_THERIAQ... syntex : Formulaire Liste 18:33

Figure 16 : formulaire de validation des candidats – termes de l'interface TERMONTO.

La signification de ce critère est déterminée à chaque analyse par l'expert. Il peut permettre de spécifier l'appartenance du candidat-terme à un axe conceptuel de l'analyse.

TERMONTO permet de naviguer dans le réseau de dépendance produit par l'analyse morpho-syntaxique et l'analyse distributionnelle.

4.3.5 Editeur d'ontologie : PROTEGE®

Tout engagement ontologique nécessite d'être capable d'organiser et de hiérarchiser les concepts et les relations mis en évidence par l'expert lors de son analyse des candidat-termes produits par l'analyse morpho-syntaxique.

Pour faciliter ce travail, notre choix s'est porté sur l'éditeur d'ontologie PROTEGE® (figure 17) développé par le laboratoire d'informatique médicale de l'université médicale de Stanford[12].

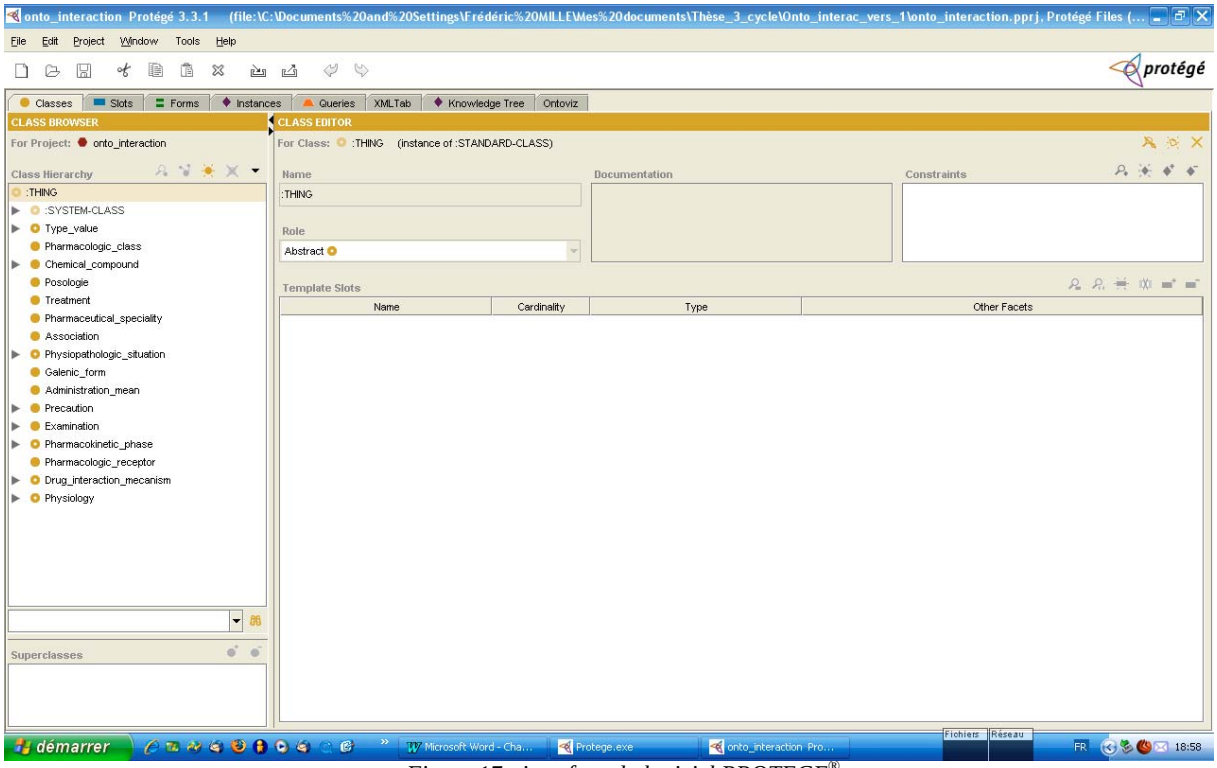


Figure 17 : interface du logiciel PROTEGE®.

PROTEGE® offre de nombreuses fonctionnalités notamment les outils de visualisation. Cet éditeur offre en plus la possibilité d'enregistrer au format OWL (Ontology Web Language), langage créé en 2001 par le *World Wide Web Consortium* (W3C) pour la manipulation des ontologies[13]. Cette fonctionnalité permet d'espérer une bonne portabilité de notre travail vers d'autres applications en leur permettant de faire des inférences. En dernier lieu, cet éditeur est téléchargeable librement et soutenu par une communauté dynamique de développeurs de fonctionnalités complémentaires.

---

[12] http://protege.stanford.edu/

[13] http://www.w3.org/2004/OWL/

4.4 Résultats

4.4.1 Analyse morpho-syntaxique

La base de données THERIAQUE® contient 1 053 notices d'IAM. La fusion de l'ensemble de ces notices nous a permis de constituer un corpus de 87 707 mots.

Après avoir procédé à l'analyse de ce corpus, le logiciel SYNTEX-UPERY propose 22 650 candidat-termes dont 9 393 apparaissent au moins deux fois dans le corpus. Parmi ces 9 393 candidat-termes, nous avons pu dénombrer 3 150 syntagmes nominaux, 51 syntagmes adjectivaux, 751 syntagmes verbaux, 3 775 noms, 336 adjectifs, 61 participes-passés et 164 verbes.

4.4.2 Validation

L'interface de validation TERMONTO permet de définir pour chaque candidat-terme un critère de validité compris entre 1 et 6. A la suite d'une première « analyse de surface » de la liste des candidat-termes et en nous fondant sur notre expertise de pharmacien, nous avons décidé de retenir 6 axes conceptuels pour l'analyse de la liste : « pharmacologie et pharmacocinétique », « galénique, principe actif et posologie », « physiopathologie », « physiologie », « autres termes du domaine », « autre ».

Le premier axe permet de regrouper les termes relevant du devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique) et de son mécanisme d'action (pharmacologie – pharmacodynamie). Le deuxième axe contient les termes relatifs au médicament (composition et forme pharmaceutique) et à ces modalités d'administrations (posologie). Le troisième axe est relatif à la physiopathologie : les maladies et les symptômes (signes cliniques). Le quatrième axe est dédié aux termes de la physiologie du corps. Le cinquième axe contient des termes du domaine des IAM mais qui ne peuvent être attribués à un autre axe.

En tant qu'expert, nous avons individualisé 2 657 termes repartis en 1 349 syntagmes nominaux, 1 071 noms et 237 adjectifs. La projection de ces termes dans les axes conceptuels définis précédemment permet d'obtenir la répartition suivante (tableau 13).

Tableau 13 : répartition des termes-candidats.

Axe conceptuel	Syntagmes nominaux	Noms	Adjectifs	Total
Pharmacologie et pharmacocinétique	647	215	69	931
Galénique, principe actif et posologie	383	532	21	936
Physiopathologie	150	103	29	282
Physiologie	58	79	51	188
Autres	111	142	67	320

Nous avons surtout utilisé SYNTEX comme un étiqueteur de concepts, bien qu'il offre d'autres possibilités comme le repérage de syntagmes verbaux.

4.4.3 Engagement ontologique-hiérarchie de concepts

Nous avons normalisé la liste des termes retenus lors de l'étape de validation pour aboutir à une liste 888 concepts. Ces concepts ont été hiérarchisés.

Un nombre important des concepts de cette hiérarchie sont des principes actifs et des classes thérapeutiques.

4.4.4 Approche top-down

Dans chaque monographie, une IAM est définie comme une paire de protagoniste « A+B ». Les protagonistes peuvent être une substance active ou une classe thérapeutique.

La monographie est structurée en 4 parties (figure 18) : association, nature du risque et mécanisme, niveau de contrainte, conduite à tenir.

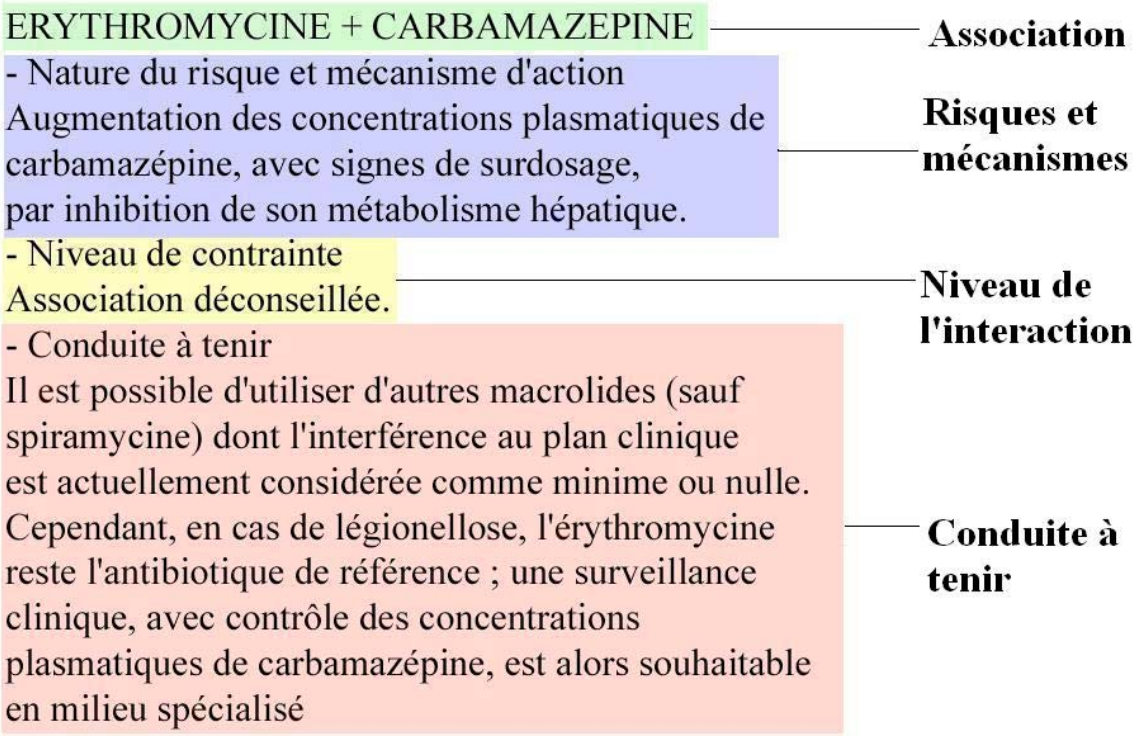


Figure 18 : structuration d'une monographie d'interaction médicamenteuse.

La partie association indique les deux médicaments susceptibles d'entraîner une interaction médicamenteuse s'ils sont associés chez un patient.

Le risque de l'interaction médicamenteuse peut être une majoration des effets indésirables d'un ou des deux protagonistes de l'interaction, une diminution ou une majoration de l'effet thérapeutique de l'un ou des deux protagonistes de l'interaction.

La conduite à tenir indique des recommandations à mettre en œuvre pour éviter et/ou surveiller les effets de l'interaction médicamenteuse.

L'AFSSAPS définit 4 niveaux de contrainte pour les IAM recensées dans son référentiel :

- « Contre-indication » : ce niveau est retenu pour les associations présentant une ou plusieurs des conditions suivantes : risque potentiel grave ou imprévisible, existence d'une alternative à l'association, inutilité de l'association. Ce niveau présente un caractère absolu et ne doit donc pas être transgressé.
- « Association déconseillée » : ce niveau décrit des associations devant être évitées mais pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable dans certaines situations. On parle de contre-indication relative. Elles imposent une surveillance stricte du patient.

- « Précaution d'emploi » : ces associations sont possibles, à condition que soient respectées les précautions citées dans la monographie.
- « A prendre en compte » : le risque d'interaction est réel mais aucune précaution particulière ne peut être donnée. L'interaction résulte le plus souvent d'une addition des effets indésirables des deux protagonistes de l'association.

Cette première méthode permet de construire un modèle préliminaire contenant 6 classes (figure 19).

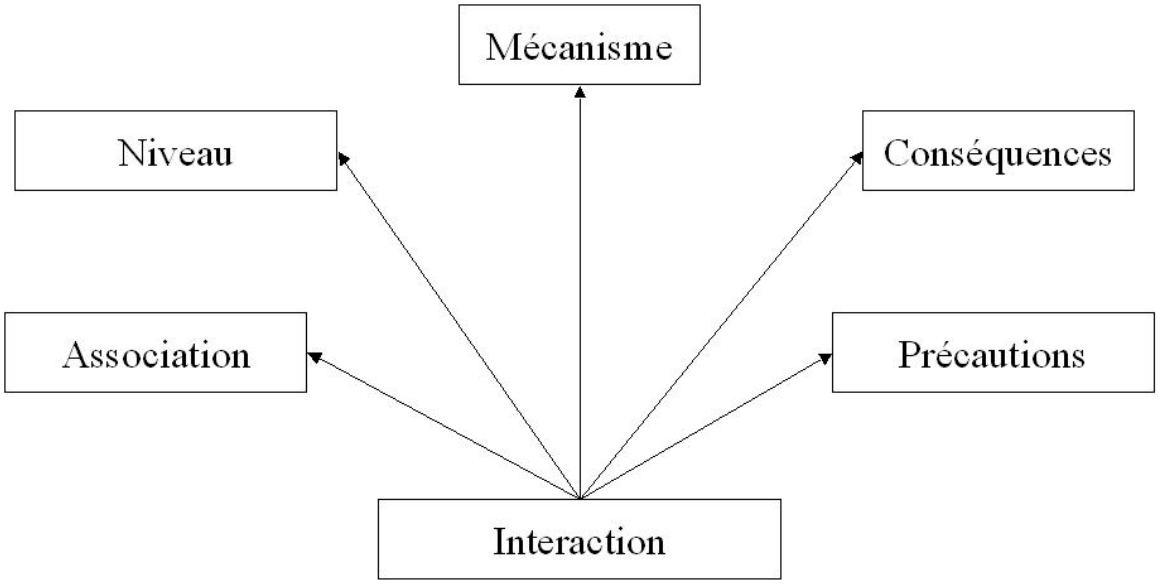


Figure 19 : modèle préliminaire des IAM.

La classe principale est l'IAM proprement dite qui se composent de 5 classes : l'association, le niveau de contrainte, le mécanisme, les conséquences et les précautions.

4.4.5 Modèle orienté-objet

Le modèle obtenu par l'approche « top-down » est insuffisant pour prétendre pouvoir structurer l'ensemble des connaissances sur les IAM, présentes dans le référentiel de l'AFSSAPS. Il n'a pas un niveau de détail suffisant pour modéliser le mécanisme, les conséquences ou les précautions à mettre en place pour prévenir une interaction médicamenteuse.

Toutefois, il donne un schéma général du domaine des IAM.

L'engagement ontologique permet de compléter la structure générale obtenue par l'approche « top-down » et de modéliser les éléments qui ne sont pas modélisés par cette approche « top-down ». Il permet notamment de préciser la composition et les relations.

Le modèle obtenu en combinant les deux approches contient 6 classes reliées à la classe principale « Interaction » (figure 20).

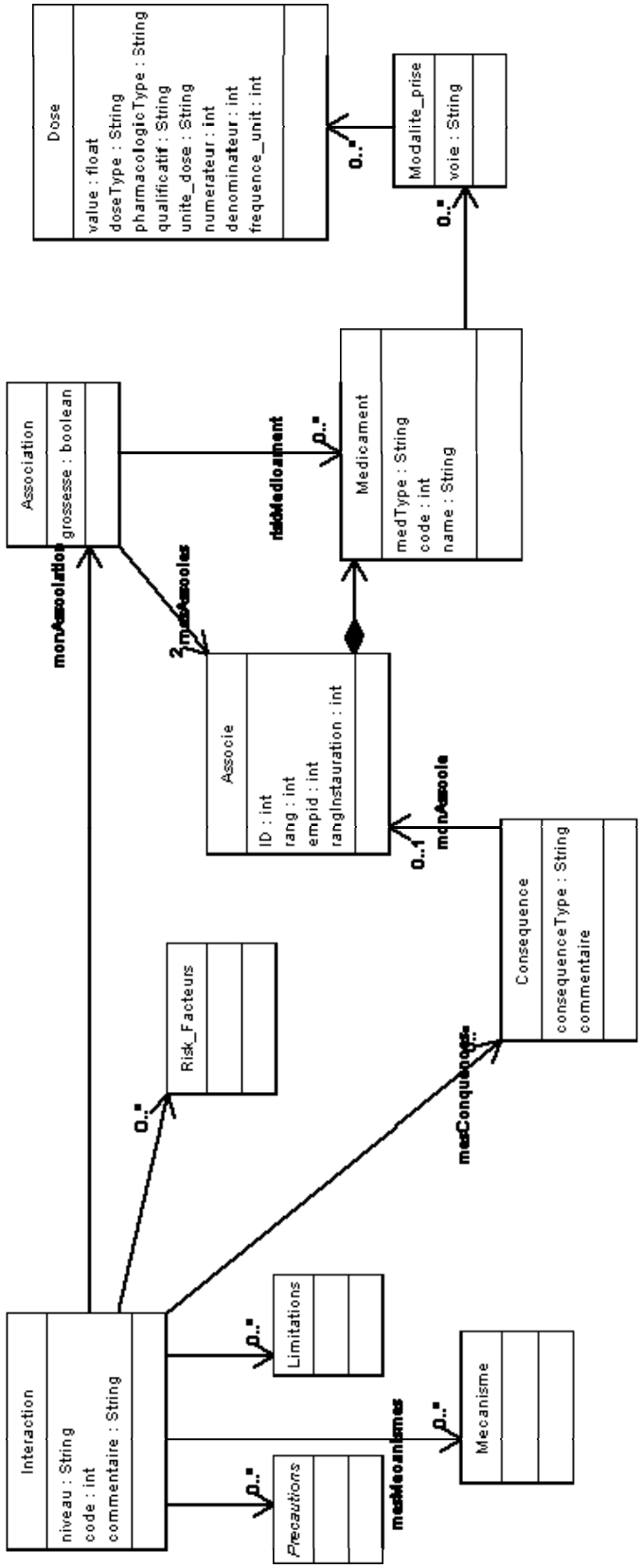


Figure 20 : modèle des IAM.

Ce modèle permet de constater qu'une interaction médicamenteuse implique une association de médicaments. Elle possède un mécanisme, entraîne des conséquences, nécessite des précautions. Elle est plus problématique si certains facteurs de risques sont présents. Néanmoins, elle devient secondaire si certaines limitations sont présentes chez un patient.

A chacune des 6 classes présentées dans ce modèle principal, on peut associer un modèle permettant de définir chacune de ces classes.

4.4.5.1 Modèle des précautions

Cette classe permet de préciser les recommandations à mettre en œuvre pour éviter et/ou surveiller les effets de l'interaction médicamenteuse (figure 21).

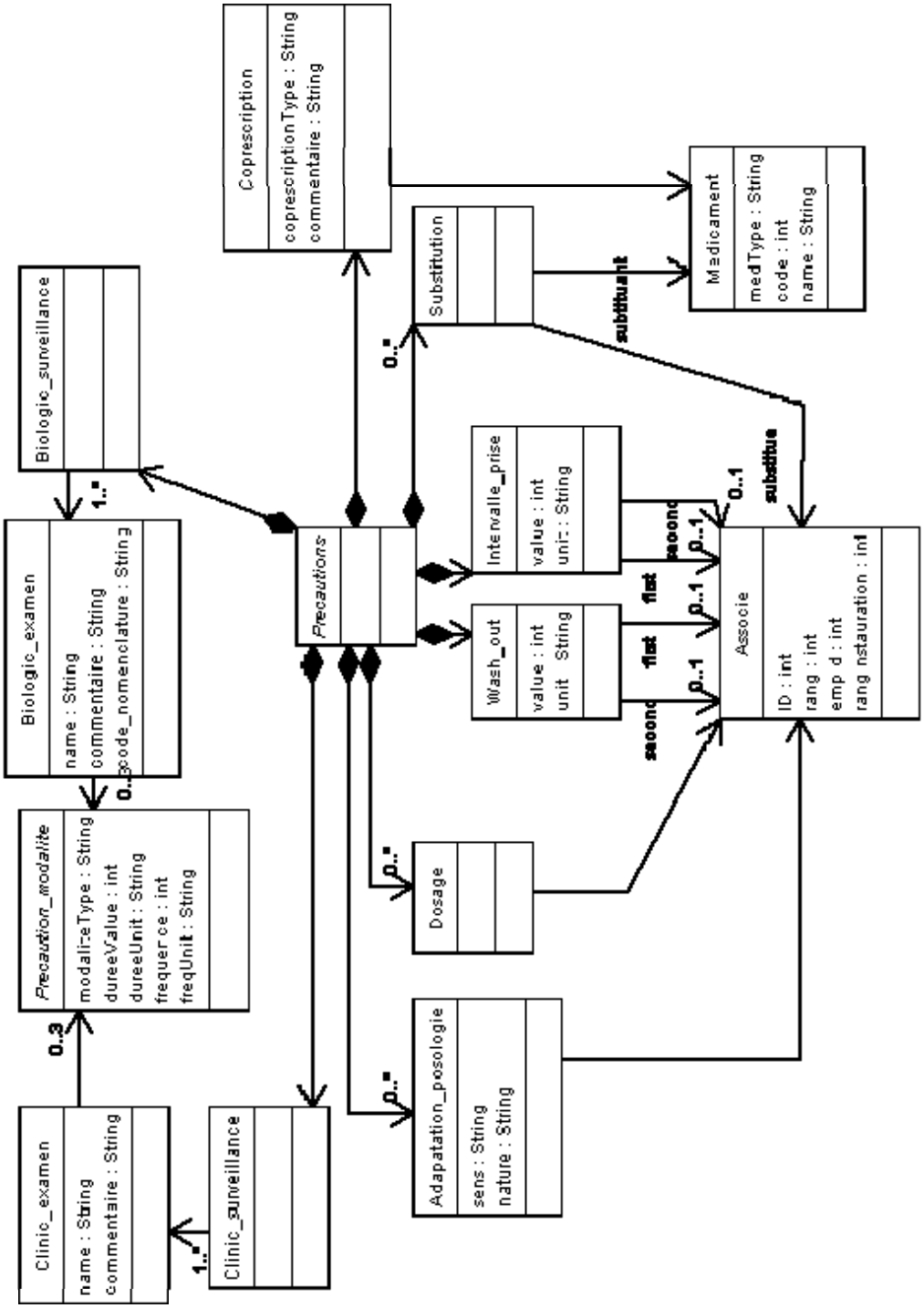


Figure 21 : modèle des précautions d'emploi.

Les précautions d'emploi d'une interaction médicamenteuse sont composées d'une ou plusieurs recommandations à mettre en place. Ces recommandations peuvent être : la réalisation d'un dosage plasmatique d'un ou des deux médicaments impliqués dans l'interaction, des adaptations posologiques, le respect d'une fenêtre thérapeutique (« wash-

out ») entre l'arrêt d'un des médicaments et le début du traitement par l'autre médicament, le respect d'un intervalle de prise entre les deux médicaments, la substitution d'un médicament par un autre n'entraînant pas d'interaction médicamenteuse, la prescription d'un autre médicament (coprescription), la mise en place d'une surveillance clinique et/ou biologique sous la forme d'examens biologiques et/ou cliniques.

Le « wash-out » et l'intervalle de prise sont deux recommandations distinctes.

Le « wash-out » implique que les deux médicaments ne sont pas administrés le même jour. Il est destiné à permettre à un médicament d'être totalement éliminé de l'organisme du patient, avant que le traitement par le second médicament ne soit mis en place. Un wash-out se mesure en jours.

Un intervalle de prise implique que les deux médicaments peuvent être administrés le même jour mais à des horaires différents. Un intervalle de prise est mesuré en heures.

Les examens de biologie médicale et les examens cliniques sont réalisés selon des modalités présentées dans le diagramme suivant (figure 22).

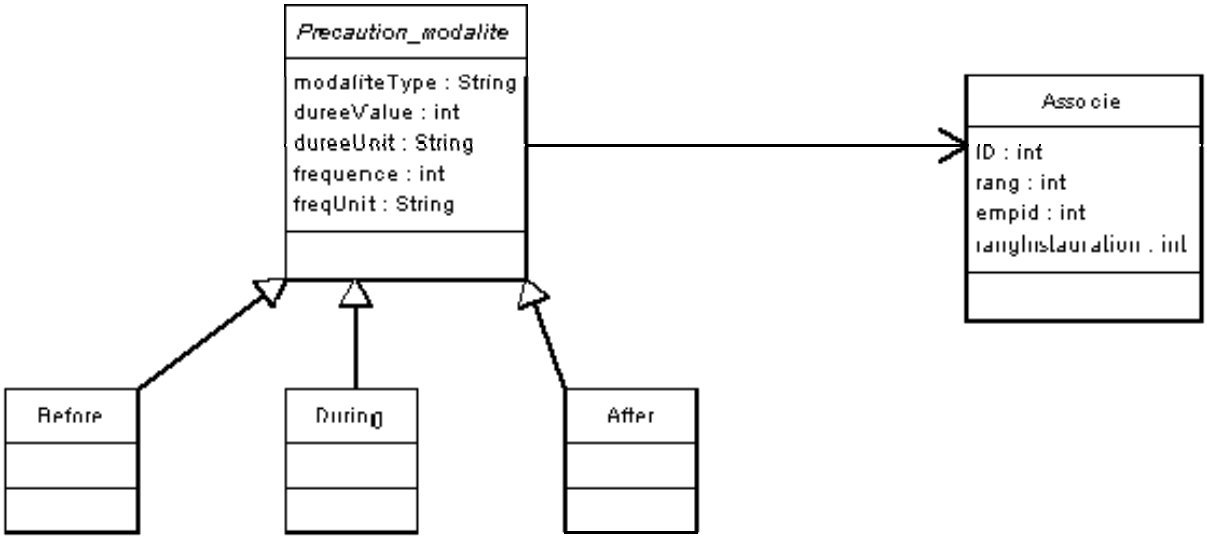


Figure 22 : modèle des modalités de réalisation des examens.

Les examens de biologie médicale et les examens cliniques recommandés pour la surveillance d'une interaction médicamenteuse, sont réalisés selon une fréquence qui peut varier dans le temps. Ils peuvent être réalisés aussi bien durant l'association des deux médicaments à risque, mais également avant que l'association ne soit prescrite, comme après l'arrêt de l'association.

4.4.5.2 Modèle des mécanismes

Une interaction médicamenteuse peut avoir un ou plusieurs mécanismes (figure 23).

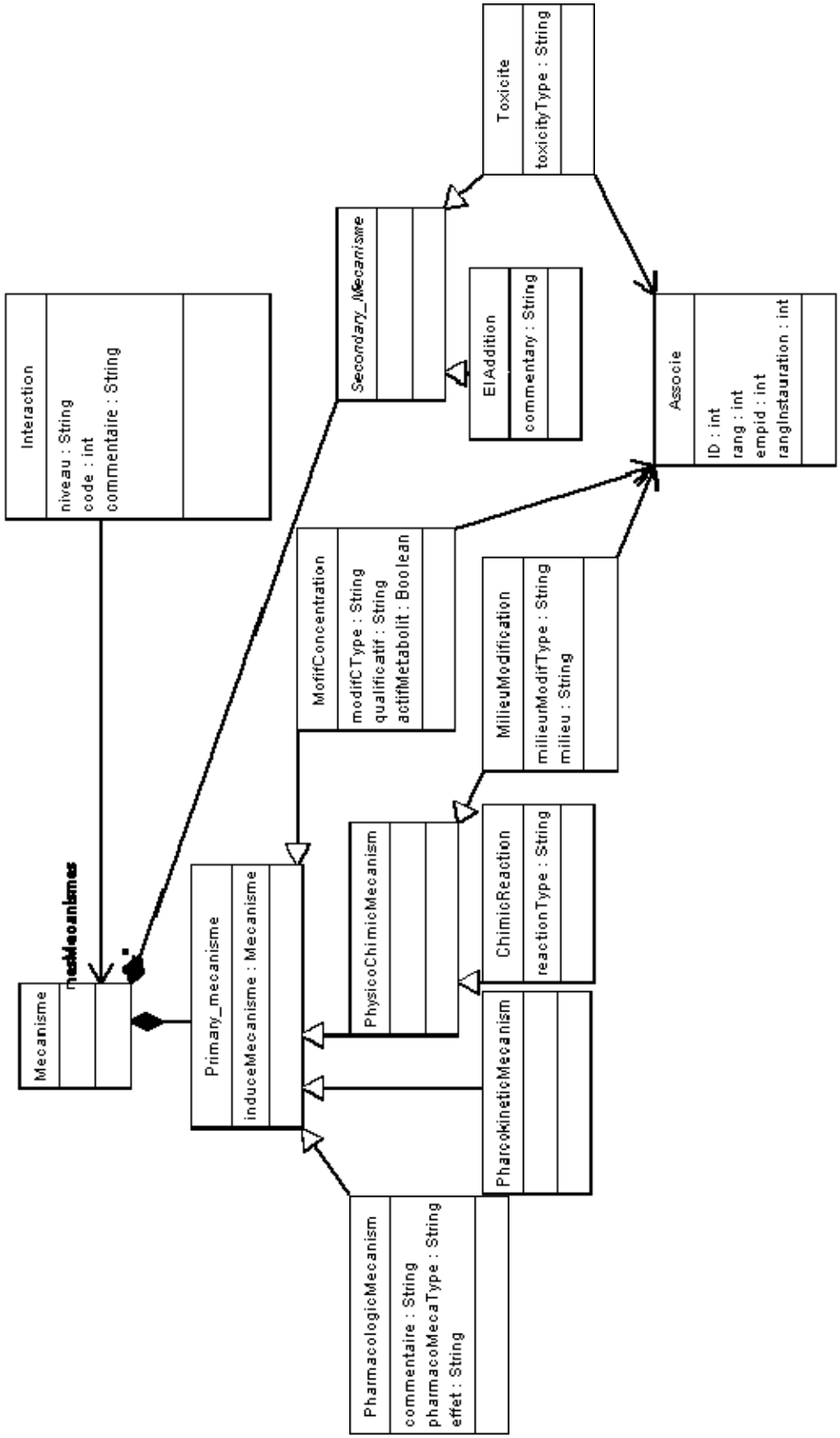


Figure 23 : modèle des mécanismes.

Un mécanisme peut se décomposer en deux types de mécanisme : primaire ou secondaire.

Les mécanismes primaires sont des mécanismes résultant de l'action d'un des deux médicaments sur la pharmacologie/pharmacocinétique de l'autre médicament. Ces mécanismes primaires peuvent être pharmacologiques ou pharmacocinétiques. Ils peuvent aussi être une réaction chimique ou procédé du changement des caractéristiques physico-chimiques d'un compartiment de l'organisme (milieu gastrique, urine, etc.) ou consister en la modification de la concentration plasmatique d'un des deux médicaments. Les mécanismes primaires peuvent induire un autre mécanisme (InduceMecanisme).

Les mécanismes secondaires sont une addition des effets indésirables des deux médicaments ou l'apparition d'une toxicité. Ils n'induisent pas un autre mécanisme.

Les mécanismes primaires de nature pharmacocinétique peuvent être de plusieurs types (figure 24).

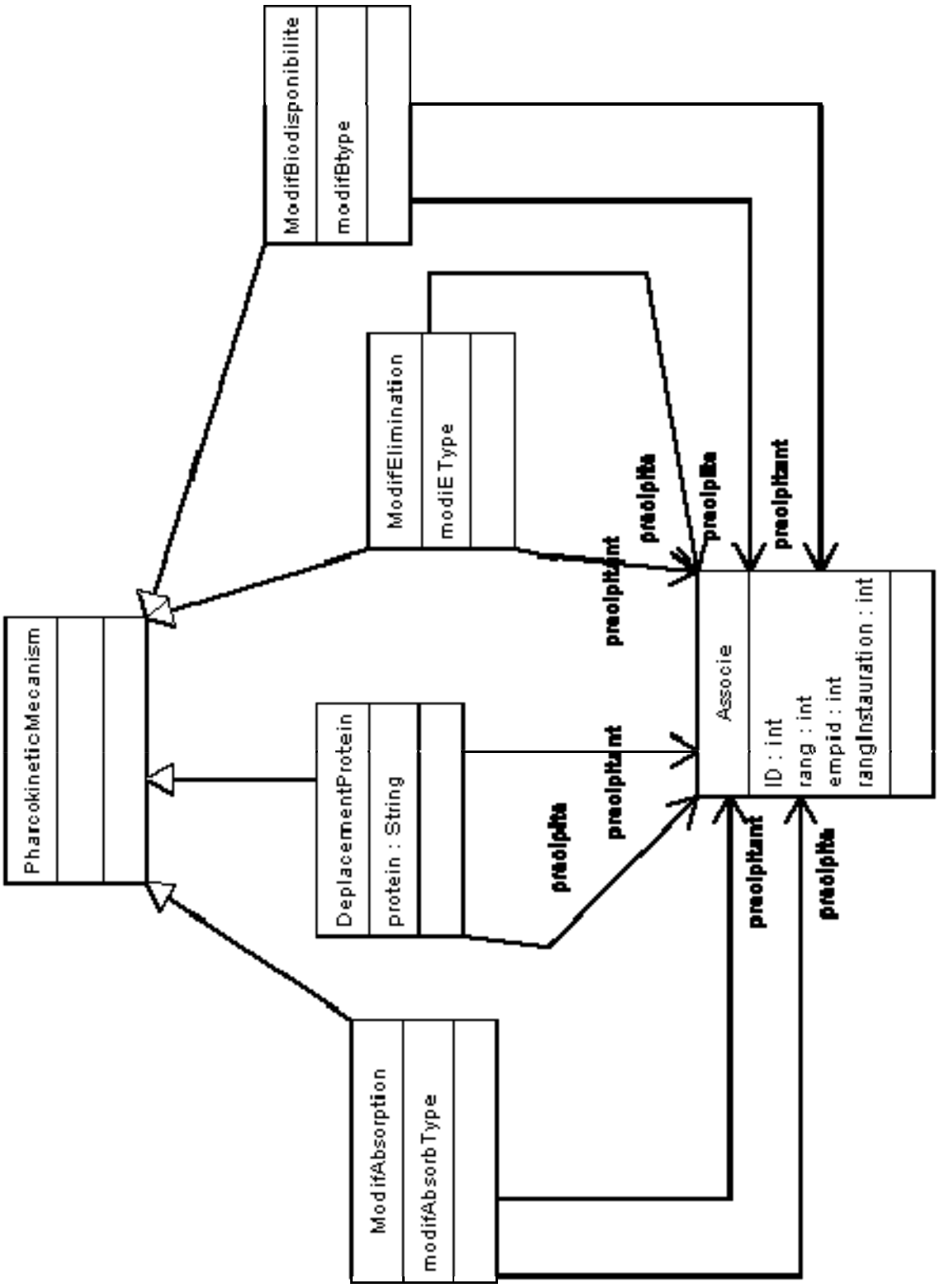


Figure 24 : modèle des mécanismes pharmacocinétiques.

Les mécanismes pharmacocinétiques correspondent à une modification de la pharmacocinétique d'un des deux médicaments. Cette modification peut intervenir à différents points de cette cinétique. En conséquence, on distingue respectivement les modifications de d'absorption, de biodisponibilité, de fixation aux protéines plasmatiques (étape de distribution du médicament) et d'élimination.

Les modifications de l'élimination peuvent elles-mêmes, être de plusieurs types (figure 25).

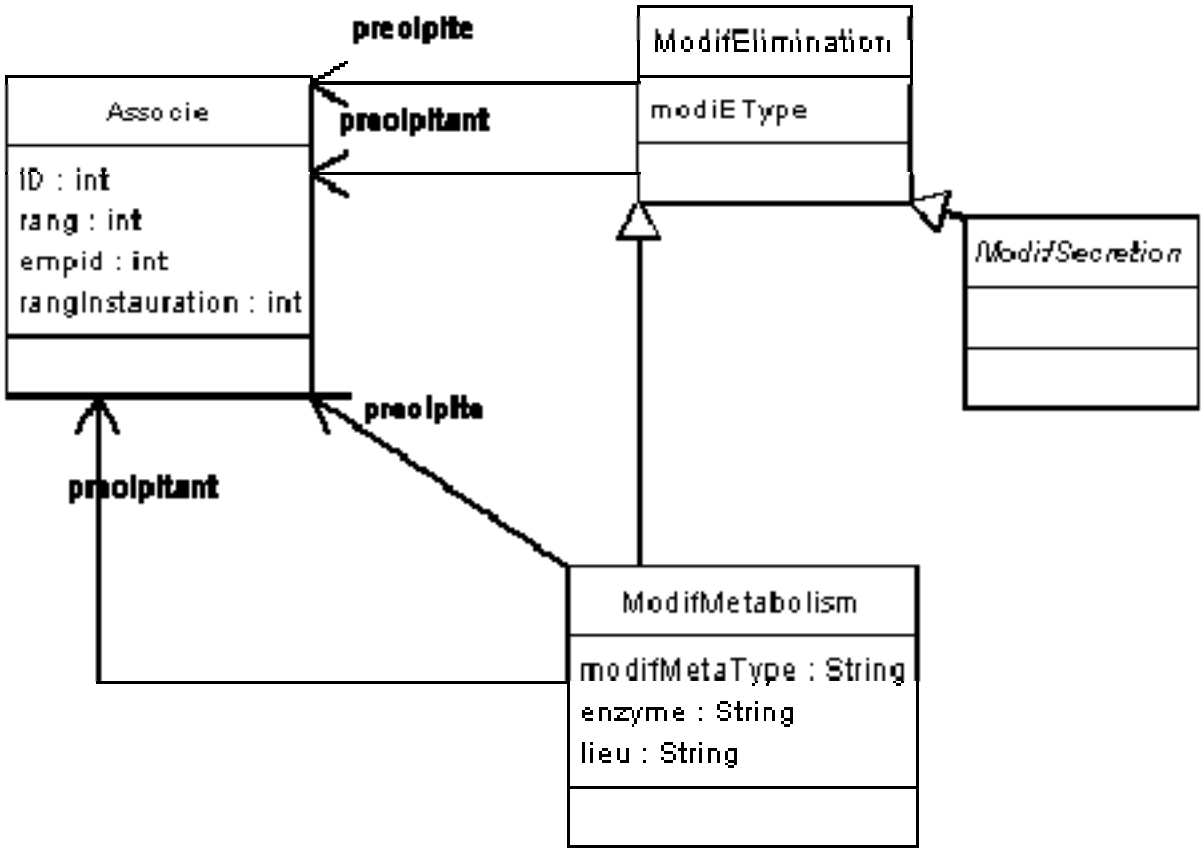


Figure 25 : modèle des modifications de l'élimination.

Les modifications de l'élimination peuvent être des modifications du métabolisme des médicaments ou des modifications de la sécrétion des médicaments.

Les modifications du métabolisme procèdent par induction ou inhibition d'une enzyme.

Les modifications de sécrétion peuvent aussi être de plusieurs types (figure 26).

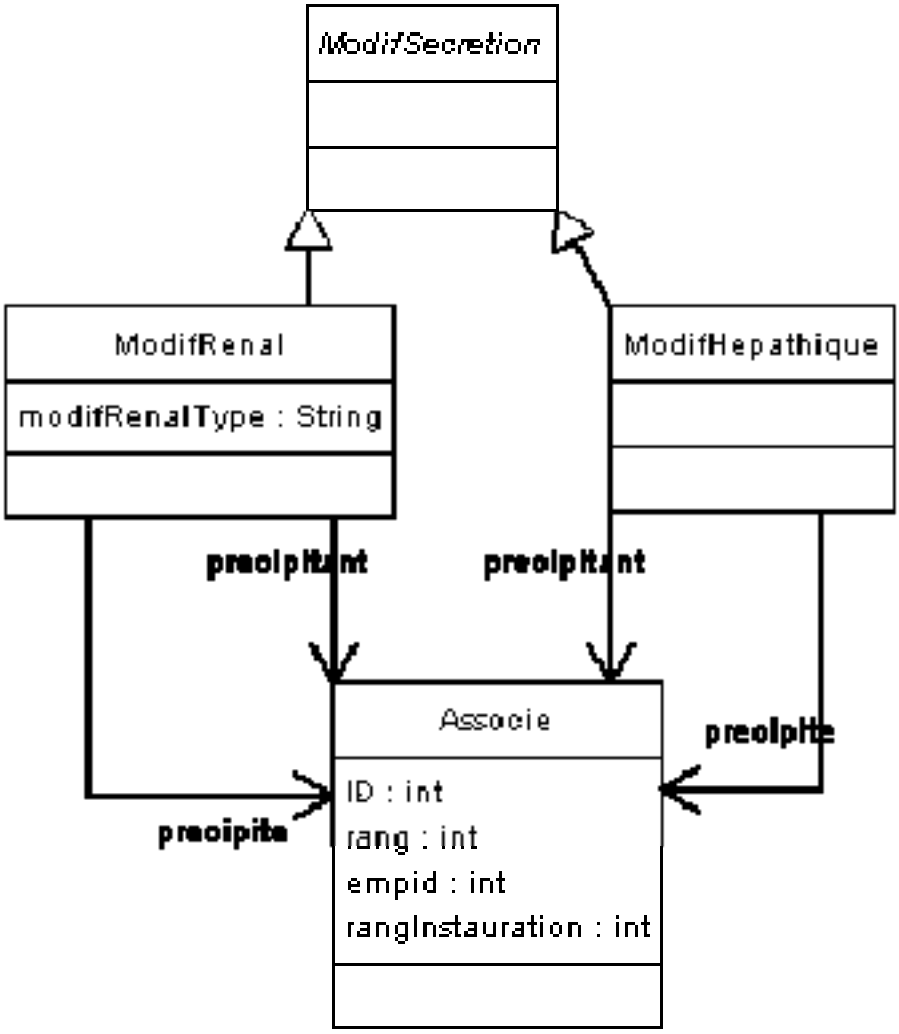


Figure 26 : modèle des modifications de la sécrétion des médicaments.

Les modifications de la sécrétion peuvent être des modifications de la sécrétion hépatique *via* la bile ou des modifications de la sécrétion urinaire *via* le rein.

4.4.5.3 Modèle des limitations

L'existence de certaines conditions fait que le bénéfice d'une association de médicaments chez un patient est plus important que le risque que cette association fait courir du fait de l'interaction. Ces conditions, appelées limitations dans notre modèle, sont constituées de différentes classes (figure 27).

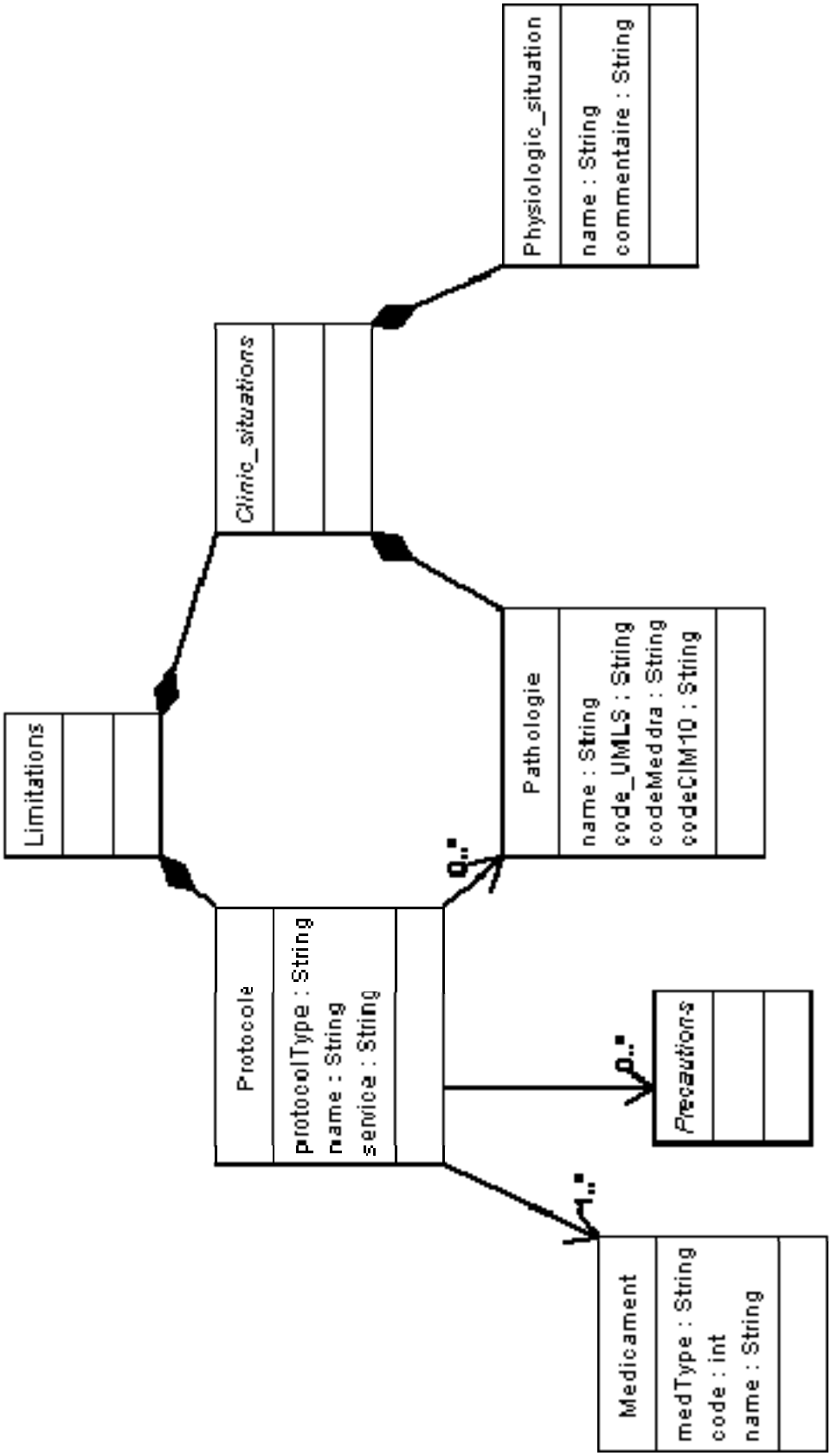


Figure 27 : modèle des limitations d'une interaction médicamenteuse.

Elles sont constituées de protocoles et de situations cliniques.

Un protocole est définit comme étant l'association de divers médicaments utilisés pour traiter une pathologie. Ce protocole prévoit diverses précautions pour son utilisation.

Les situations cliniques sont constituées de pathologies et de situations cliniques (grossesse, classe d'âge, etc.).

4.4.5.4 Modèle des facteurs de risques

Les facteurs de risques d'une interaction sont définis comme étant les situations cliniques où les effets de l'interaction sont plus importants pour le patient.

Ces facteurs de risque se composent de différentes classes (figure 28).

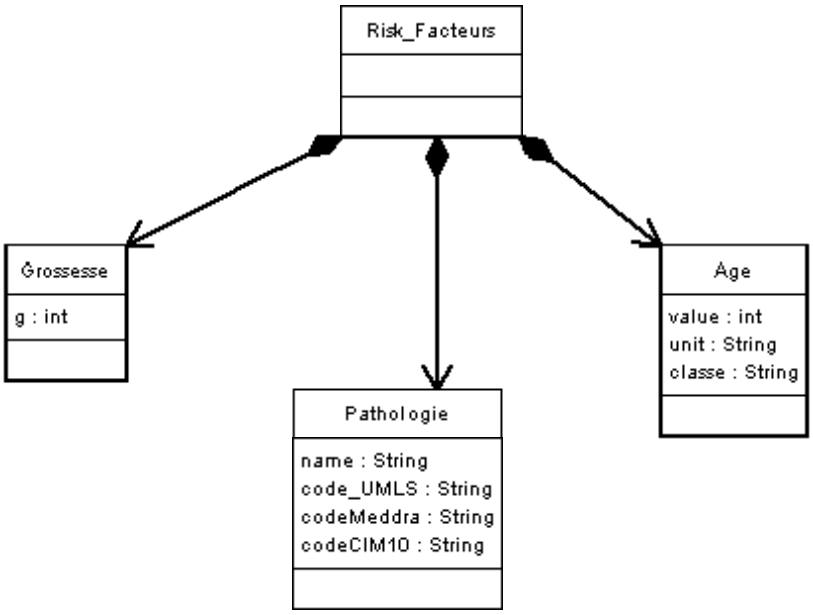


Figure 28 : modèle des facteurs de risques d'une interaction médicamenteuse.

Les facteurs de risques peuvent être une grossesse en cours, l'appartenance à certaines classes d'âge ou des pathologies.

4.4.5.5 Modèle des conséquences

Une interaction médicamenteuse peut entrainer une ou plusieurs conséquences (figure 29).

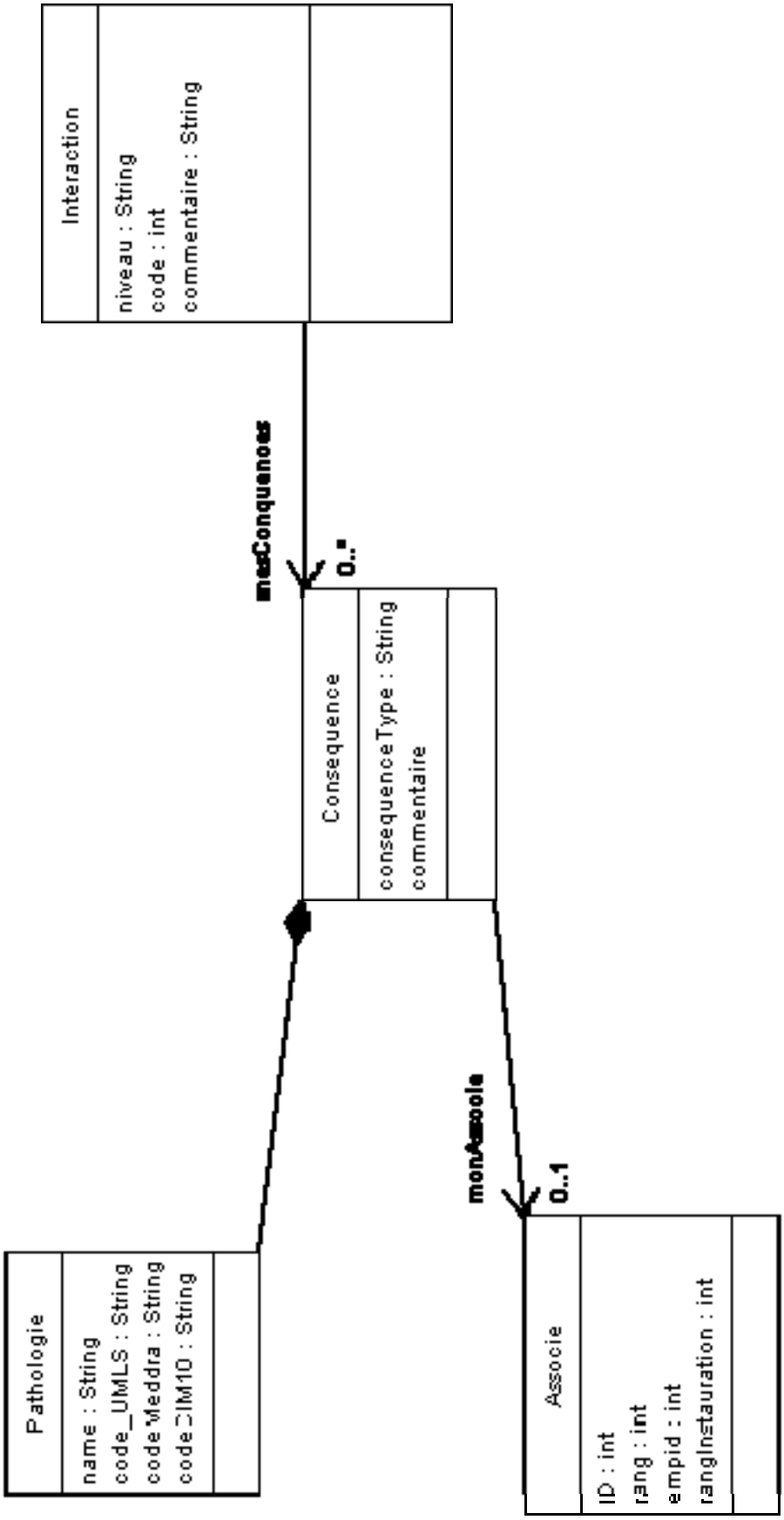


Figure 29 : modèle des conséquences d'une interaction médicamenteuse.

On distingue trois types de conséquence : augmentation ou diminution de l'effet thérapeutique, apparition d'effet indésirable pouvant entrainer différentes pathologies. Elle possède un lien vers le médicament dont l'effet thérapeutique est modifié ou dont les effets indésirables se manifestent.

4.5 Discussion / conclusion

Nous avons construit un modèle de l'interaction médicamenteuse en utilisant deux techniques reconnues de l'ingénierie des connaissances. Ce modèle vient s'ajouter aux autres modèles relatifs aux propriétés des médicaments et notamment ceux construits à partir de l'analyse de textes concernant les médicaments.

Les deux méthodes utilisées sont complémentaires : l'approche « top-down » a permis d'obtenir la structure générale, complétée dans un deuxième temps par l'approche « bottom-up ».

Néanmoins, nous n'avons pas exploité l'ensemble des possibilités qu'offre l'analyseur syntaxique SYNTEX. Nous l'avons essentiellement utilisé comme un étiqueteur de concepts, alors qu'il se base également sur les autres catégories grammaticales de la langue française. De ce fait, nous nous sommes privés des possibilités qu'offre SYNTEX pour le repérage des relations existant entre les concepts.

Dans cette étude, nous avons été notre propre expert pour la validation des candidat-termes proposés par l'analyseur syntaxique. Cette méthodologie de validation a probablement facilité la mise en évidence de concepts-clé du domaine et les relations existant entre ces concepts. Elle a probablement facilité également l'organisation des concepts. Néanmoins, cette méthodologie de validation a probablement empêché la mise en évidence de concepts et de relations moins évidents mais qui à l'usage peuvent se révéler être intéressants pour la construction d'une véritable ontologie, artéfact informatique dédié à la réalisation d'inférences.

En effet, le fait que nous soyons notre propre expert nous a peut être empêché de définir de manière plus formelle les concepts. Une définition plus formelle des concepts aurait probablement amené à définir d'autres concepts et d'autres relations moins évidents lors de l'étape de validation mais essentiels pour donner son caractère formel à une ontologie.

Pour ces raisons, il aurait été intéressant de travailler avec un ontologue totalement novice dans le domaine du médicament, mais apte à nous faire préciser une définition formelle de chaque concept.

Le modèle que nous avons construit constitue un point de départ pour la construction de bases de connaissances sur les IAM, utilisables par les systèmes informatisés. Il permet de compléter le domaine de la modélisation des connaissances sur le médicament.

Il peut également être proposé comme un modèle pour la rédaction des monographies des IAM. En effet, comme nous l'avons montré dans notre modélisation « top-down », le texte des monographies bien que découpé en 4 parties n'a pas permis de construire à lui seul notre modèle. Sa structuration est faible comme celle des RCP. De ce fait, il est possible qu'il existe une disparité de précision entre les monographies.

En dernier lieu, comme les modèles des indications, des contre-indications et du spectre des antibiotiques (section 3), ce modèle peut servir à construire une base de connaissances.

Chapitre 6 : Acquisition des connaissances

Dans ce chapitre nous avons tout d'abord réalisé un état de l'art sur les techniques d'acquisition des connaissances. Nous présentons notamment les approches documentaires permettant d'acquérir des connaissances hétérogènes contenues dans les textes, comme celles présentes dans les guides de bonnes pratiques cliniques. Dans un deuxième temps, nous présentons une approche documentaire que nous avons développée pour l'acquisition des connaissances relatives aux IAM.

Une revue de la littérature (chapitre 4 section 2.1) nous a appris que les utilisateurs des systèmes de détection des IAM expriment le souhait que ces systèmes puissent leur proposer des modalités de surveillance des interactions détectées. Ils souhaitent également que ces systèmes puissent leur proposer des alternatives lorsqu'une interaction médicamenteuse est détectée. Cela suppose que ces systèmes aient accès à des connaissances relatives aux IAM, formalisées sous la forme d'une base de connaissances.

Dans le chapitre précédent, nous avons effectué une étude sur la représentation des connaissances relatives aux IAM, afin d'obtenir un modèle de représentation de ces connaissances. Dans ce chapitre, nous allons effectuer l'acquisition des connaissances à l'aide de ce modèle de représentation. L'objectif est d'obtenir une base de connaissances encodée sous un format utilisable par un système informatique.

1. Acquisition des connaissances : état de l'art

Le nombre de méthodes thérapeutiques et diagnostiques est en augmentation permanente. Cette augmentation a pour conséquence une variabilité importante dans les pratiques cliniques car les médecins sont face à une masse d'informations et de connaissances en perpétuelle augmentation.

Pour palier cette variabilité qui peut être préjudiciable aux patients (risques d'erreurs et/ou de traitements sub-optimaux), le concept d'*evidence base medecine (EBM)* ou médecine fondée sur les preuves, tend à se développer. L'EBM passe par l'adoption et l'édition de guides de bonnes pratiques, précisant pour des situations cliniques données, la démarche thérapeutique

et diagnostique à adopter. L'objectif de ces recommandations est de suggérer aux médecins la meilleure stratégie pour leurs patients.

L'édition des guides de bonnes pratiques pose le problème de leur diffusion, de leur compréhension et de leur adoption par les médecins. Malgré leur caractère synthétique (synthèse des connaissances existantes), ces guides représentent une masse importante d'informations à intégrer pour le médecin. Ils peuvent également présenter des ambiguïtés, des imprécisions, une incomplétude. Leur consultation peut donc être chronophage pour le médecin.

Pour palier ces limites, la mise sous une forme électronique de ces guides et leur inclusion dans des systèmes d'aide à la décision sont proposées. L'utilisation de guides de bonne pratique sous forme d'artefacts informatiques posent alors deux questions : l'encodage des connaissances sous une forme utilisable par les systèmes informatisés, et la méthode d'intervention de ces systèmes (à la demande de l'utilisateur ou sous forme de rappels/alertes).

Au niveau de l'encodage des guides de bonnes pratiques, on dénombre deux familles de méthodes : les approches à base de connaissances et les approches documentaires.

Les approches centrées sur les connaissances ont pour objectifs de décrire le processus décisionnel contenu dans un guide de bonne pratique. Elles permettent de représenter les aspects temporels et conditionnels de la recommandation, en utilisant différents formalismes : syntax arden, GLIF, ProForma, EON, etc.

Les approches documentaires utilisent le document lui-même comme support de modélisation. Elles se développent grâce à l'utilisation du langage eXtensible Markup Language (XML) et reposent sur le balisage des connaissances directement dans le texte des recommandations. Cet encodage présente plusieurs avantages. Il évite à la recommandation encodée de perdre en expressivité et donc de perdre de l'information durant la phase d'encodage. Ensuite, le balisage du texte permet d'enrichir le texte en données pertinentes. Les techniques documentaires permettent également d'encoder des données difficilement formalisables comme celles de la médecine. En dernier lieu, cette méthodologie peut constituer une première étape avant la conversion des recommandations dans d'autres formats de représentation comme les règles de décisions.

Le meilleur représentant des approches documentaires est le modèle *Guideline Elements Model*[146] (GEM) développé par l'université médicale de Yale, nous pouvons aussi citer *Hypertext Guideline Markup Language* (HGML).

Le modèle GEM, au travers d'une Document Type Definition (DTD)[14] définit plus de 100 éléments organisés en 9 groupes principaux. Ce modèle constitue une référence pour la représentation des guides de bonnes pratiques. A ce modèle est associé GEM-cutter qui est une interface pour l'encodage des guides au format GEM. Cette interface permet notamment de diminuer la charge cognitive de l'expert effectuant l'encodage (figure 30).

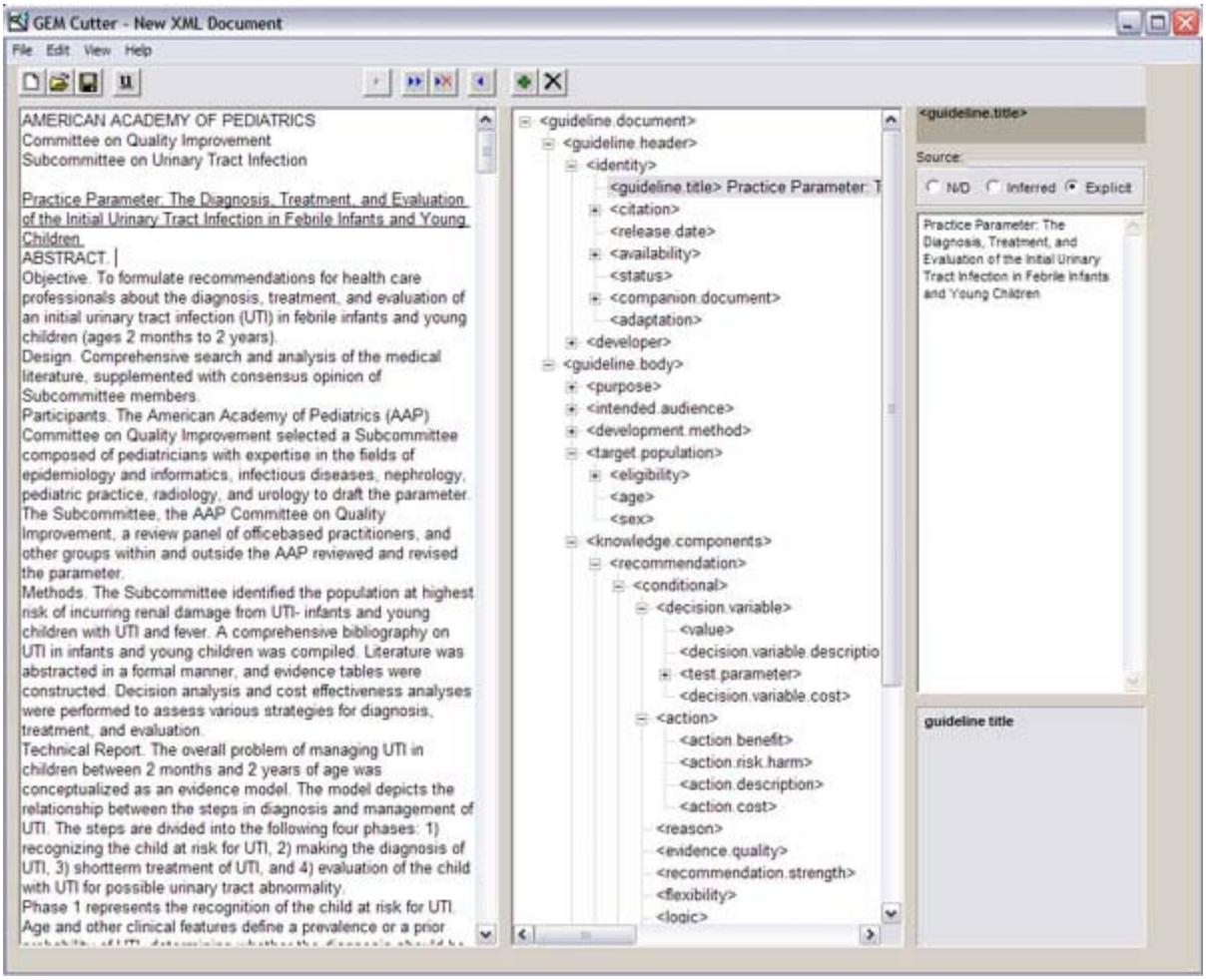


Figure 30 : interface GEM-Cutter.

[14] La Document Type Definition (DTD), ou Définition de Type de Document, est un document permettant de décrire un modèle de document XML.

L'utilisation de GEM-Cutter facilite l'encodage du texte de chaque recommandation.

L'encodage d'une recommandation passe par 4 étapes. La première étape est l'atomisation, c'est à dire l'identification des concepts élémentaires de la recommandation (variables de décision, actions). Lors de cette étape, on peut également procéder à la traduction de ces concepts dans une terminologie reconnue (SNOMED, CIM-10, etc.). La deuxième étape est la spécification des variables qualitatives sous une forme quantitative, c'est la désabstraction. La troisième étape est la désambiguïsation permettant de bien spécifier le sens des variables de décision pour qu'il n'y ait qu'une seule interprétation possible. La dernière étape est la complétion, c'est à dire l'ajout de données pour que toutes les situations cliniques soient prises en compte.

L'encodage des recommandations en suivant les 4 étapes énoncées précédemment permet de préserver l'ensemble de l'information contenue dans les textes. Ces méthodes présentent néanmoins quelques problèmes comme une variabilité en fonction du manipulateur qui l'effectue.

2. Acquisition des connaissances sur les guides de bonnes pratiques : état de l'art

Les approches documentaires permettent de structurer le contenu hétérogène des guides de recommandations afin de faciliter leur traduction ultérieure dans un formalisme manipulable par les systèmes informatisés.

Bien que les approches documentaires aient été développées outre atlantique, des expériences de formalisation des recommandations françaises utilisant ces approches ont réussi.

2.1 OncoDoc

OncoDoc est un projet ayant débuté en 1997, mené par la mission recherche en sciences et technologies de l'information médicale, de l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP)[36].

Ce projet repose sur le développement d'un système d'aide à la décision utilisant les approches documentaires, dans le domaine de la prise en charge du cancer du sein. Il s'articule autour d'une base de connaissances sur la prise en charge du cancer et sur une suite logicielle utilisant cette base de connaissances (figure 31).

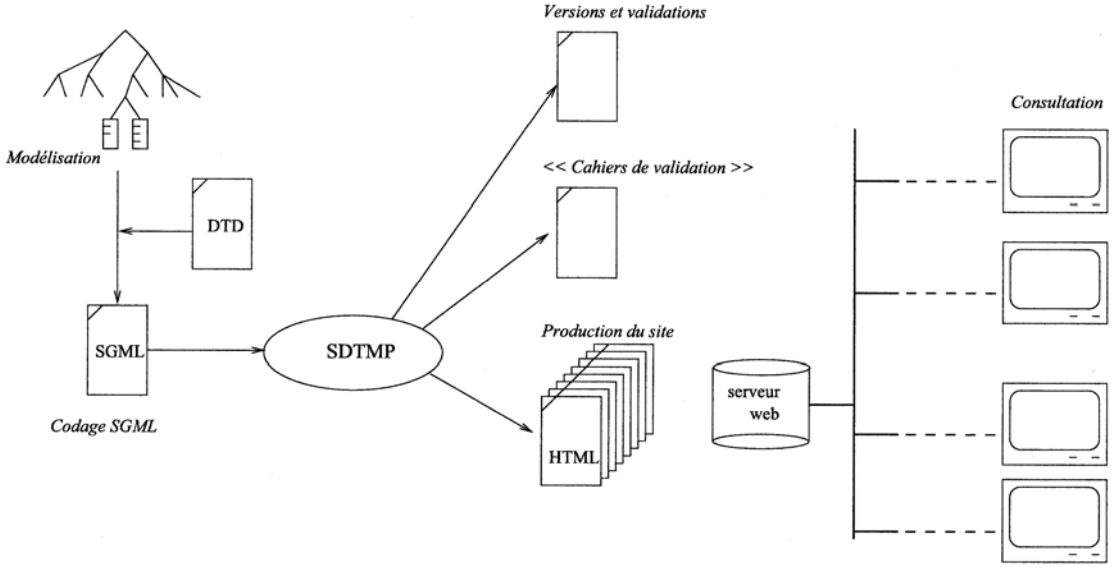


Figure 31 : organisation du projet OncoDoc.

La base de connaissances a été développée après une analyse des recommandations sur la prise en charge du cancer su sein. Cette analyse a permis de mettre en évidence les critères de décision présents dans les recommandations, ainsi que les actions prévues. A partir de cette identification, un arbre de décision a été construit puis encodé au format SGML[15], en respectant des règles définies dans une DTD.

SDTMP (Sgml Decision Tree Manager Programs) est la suite logicielle utilisant la base de connaissances. Elle utilise des scripts Perl, Tcl, Cost, HTML++ et génère des pages HTML permettant l'accès à la base de connaissances sous la forme de pages Web.

Ces deux éléments obtenus à la suite du projet OncoDoc permettent de mettre à la disposition des médecins un site Web pour parcourir la base de connaissances, donc les recommandations en fonction du patient à traiter. Le fonctionnement de ce système est fondé sur les demandes de l'utilisateur. C'est l'utilisateur qui fait le choix d'utiliser le système lorsqu'il estime qu'il est en difficulté devant un cas (figure 32).

[15] Standard Generalized Markup Language (langage normalisé de balisage généralisé-SGML) est un langage de description à balises. XML, norme servant à décrire des documents structurés, a été créé à partir de SGML. Il s'agit en fait d'une version simplifiée et plus adaptée au Web.

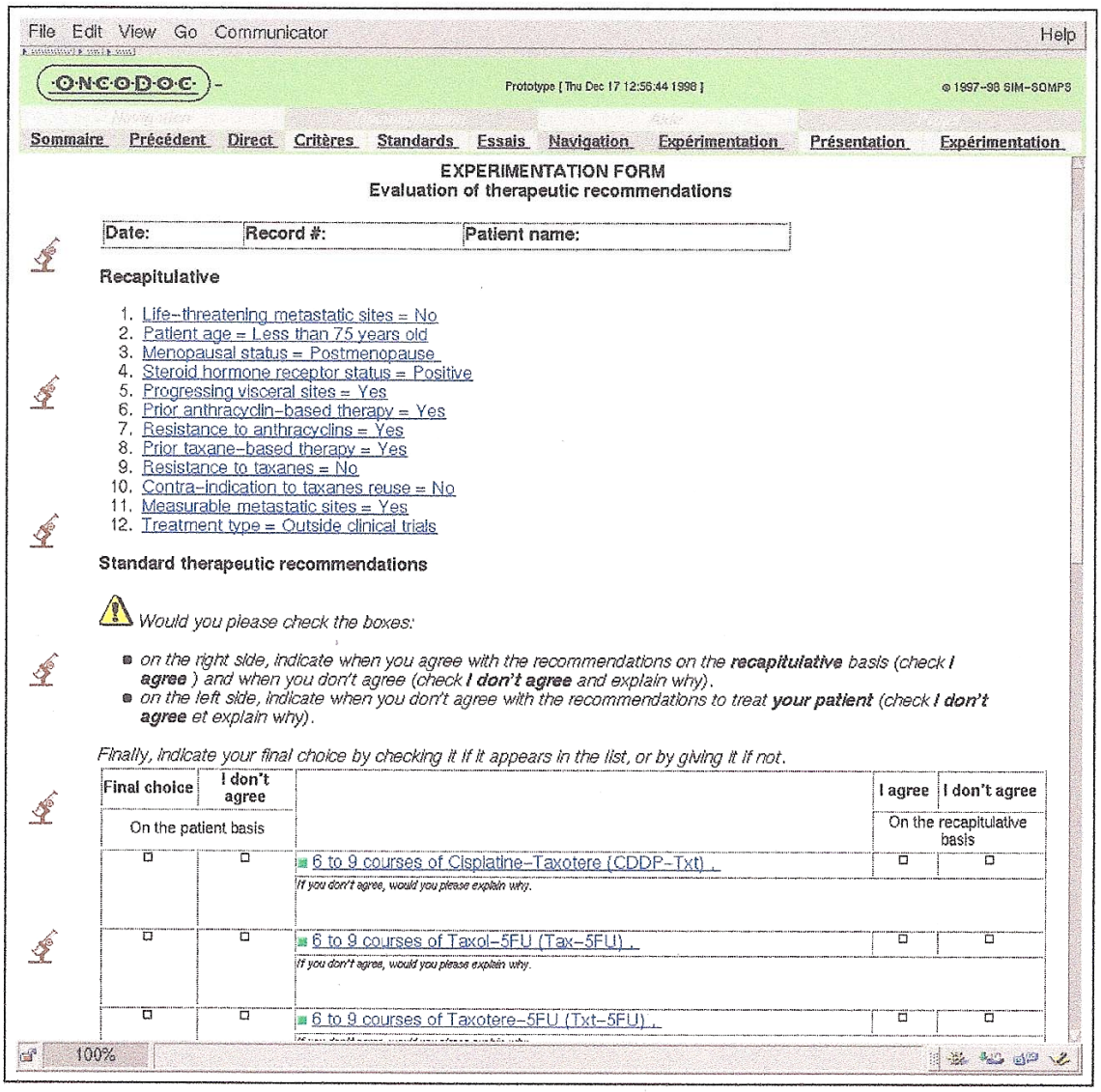


Figure 32 : site web OncoDoc.

Deux évaluations du site web ont mis en évidence une augmentation du taux de conformités avec les recommandations sur la prise en charge du cancer du sein. Ces études avaient un design d'étude avant-après mise en place du système.

La première mise en situation du logiciel a eu lieu à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif). Elle a mis en évidence une augmentation de la compliance de 61% avant l'utilisation du système à 85% après son utilisation. Dans 31% des cas, les médecins ont fait le choix de modifier leur décision, après utilisation du système[36].

La deuxième mise en situation effectuée à l'hôpital Tenon (Paris) a montré une compliance passant de 79% à 93% après l'utilisation du système[147].

L'approche documentaire permet donc la mise en place d'un système pour la consultation des guides de bonnes pratiques, permettant un meilleur respect des recommandations par les médecins.

2.2 ASTI

ASTI est un projet initié durant l'année 2000, afin d'élaborer un système d'aide à la prescription à l'intention des médecins généralistes reposant sur les guides de bonnes pratiques[148, 149]. Le projet fut initialement développé à partir des recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle, puis étendu aux recommandations sur la prise en charge du diabète.

Contrairement au projet OncoDoc, le système ASTI possède deux modes de fonctionnement.

Un mode est appelé « mode critique » dans lequel le système fonctionne en tâche de fond et contrôle que la prescription du médecin est conforme au guide des bonnes pratiques.

L'autre mode est appelé « mode guidé », dans ce mode de fonctionnement, l'utilisateur navigue dans la base de connaissances pour trouver la stratégie thérapeutique la mieux adaptée au patient.

Le fonctionnement du système ASTI repose sur une base de connaissances structurée sous la forme d'un arbre de décision à deux niveaux. Le premier est le niveau « clinique » qui permet de caractériser la situation clinique du patient. Le deuxième est le niveau thérapeutique qui à partir de la situation clinique du patient, propose la meilleure stratégie thérapeutique suivant le rang de traitement nécessaire (traitement de première intention, traitement de deuxième ligne, etc.).

Le système ASTI a pour originalité de présenter les deux modes de fonctionnement possibles pour les systèmes d'aide à la stratégie thérapeutique. Cette originalité a permis de réaliser une comparaison des deux modes quant à leur accueil par les médecins utilisateurs. Le « mode critique » est préféré pour les cas simples alors que le « mode guidé » est préféré pour les cas plus complexe[150, 151].

3. Acquisition des connaissances sur les interactions médicamenteuses

3.1 Introduction

Les médecins réclament que les systèmes à base de rappels/alertes plutôt qu'une simple alerte, soient capables de leur indiquer des moyens de gestion des risques et des alternatives therapeutiques. Ceci implique que ces systèmes disposent des connaissances adaptées.

Les monographies d'IAM contiennent des informations nécessaires aux systèmes à base de rappels/alertes. Elles indiquent des associations médicamenteuses à risques qui parfois ne doivent pas être réalisées. Elles précisent également des facteurs de risques pour les patients, ainsi que des conduites à tenir pour éviter et/ou surveiller les effets de l'IAM.

La formulation des monographies indique de manière explicite les associations qu'il convient de ne pas réaliser. Les monographies contiennent également des recommandations pour surveiller ces associations lorsqu'elles sont mises en place par les médecins.

En conséquence, elles peuvent être considérées comme des recommandations et nous proposons d'utiliser les méthodes documentaires pour construire une base de connaissances à partir des monographies d'IAM.

L'objectif à ce stade de notre travail est par conséquent de construire une base de connaissances sur les IAM. Le résultat pratique est une base de connaissances validée sur les IAM.

3.2 Matériel et méthodes

Nous avons utilisé les méthodes documentaires pour construire une base de connaissances. Ces méthodes consistent à utiliser le texte des recommandations comme support de la modélisation et à marquer dans le texte les informations importantes.

Ce balisage implique de disposer d'un jeu de balises XML permettant de marquer dans le texte les informations et d'une interface pour réaliser ce balisage des textes.

Notre travail s'est déroulé en 4 étapes : définition du jeu de balises, développement d'une interface pour le balisage, constitution de la base de connaissances, validation de la base de connaissances.

3.2.1 Définition du jeu de balises

Les méthodes documentaires recommandent le balisage des textes à l'aide de balises XML.

XML[16] est un langage de balisage générique proposé par le W3C. La syntaxe XML permet de structurer une grande variété de contenus par définition de langages de balisages spécifiques, car son « langage » (vocabulaire et grammaire) peut être redéfini. La plupart des composants d'un document XML peuvent être représentés par un arbre. La définition d'un langage utilisant la syntaxe XML peut se faire au travers de fichiers appelés Schéma-XML, utilisant eux aussi la syntaxe XML.

Dans le domaine des méthodes documentaires, l'utilisation de la syntaxe XML permet de définir la sémantique du texte situé entre les balises. L'utilisation de ces méthodes pour construire une base de connaissances relatives aux IAM, revient à définir au travers d'un schéma-XML, la sémantique d'un jeu de balises XML.

Pour définir ce schéma XML, nous avons repris le modèle des IAM que nous avons présenté précédemment. A partir de chacune des classes/concepts présents dans ce modèle, nous avons défini une balise XML avec notamment des attributs dont les valeurs sont prises dans des classifications reconnues (CIM-10, MedDra, UMLS). L'utilisation de ces codes doit permettre d'assurer une communication avec le dossier du patient.

3.2.2 Développement d'une interface de saisie

La structuration des recommandations à l'aide de balises XML est un processus complexe car elle peut nécessiter une analyse en profondeur du texte avant son encodage. Une variation peut être observée entre les personnes effectuant cet encodage[152].

Pour alléger ce processus et réduire le travail de l'expert réalisant le codage, nous avons développé un éditeur de fichier XML utilisant le modèle. Cet éditeur repose sur un système de fenêtres multiples présentant à l'utilisateur le texte à encoder et le fichier en cours de rédaction sous un format plus lisible pour lui.

Le développement a été réalisé en utilisant la technologie JAVA[17] qui est à la fois un langage de programmation informatique orienté objet et un environnement d'exécution ou plateforme, proposés par Sun Microsystem®. Le langage Java a la particularité principale d'être très facilement portable sur plusieurs systèmes d'exploitation. C'est l'environnement d'exécution qui garantit la portabilité des applications développées en Java. Les applications Java peuvent

---

[16] http://www.w3.org/TR/xml11/

[17] http://java.sun.com

être exécutées sur tous les systèmes d'exploitation pour lesquels a été développée une plate-forme. Notre choix s'est porté sur cette technologie pour cette portabilité et pour le fait qu'elle et les interfaces de développement l'utilisant sont libres de droits pour leur utilisation.

3.2.3 Validation de la base de connaissances

Nous avons fait l'hypothèse que deux causes peuvent expliquer une non-conformité de la base de connaissances. Une cause est le modèle qui peut être inadapté pour structurer l'information. L'autre source de non-conformité est l'éditeur qui peut induire une variabilité entre les utilisateurs. En conséquence, nous avons évalué le modèle et la variabilité induite par l'éditeur de fichiers XML.

3.2.3.1 Validation du modèle

Dans le but d'évaluer le modèle, nous avons fait l'hypothèse qu'un modèle inadapté pour structurer l'information entraîne une perte d'information au moment de l'encodage. En conséquence, nous avons évalué la perte d'information observée à la suite de l'encodage.

Pour cela, deux échantillons de fichiers XML ont été créés par tirage au sort et évalués par deux évaluateurs (Dr C Schwartz (CS) et Dr S Roy (SR), pharmaciens) travaillant indépendamment. Les évaluateurs ont procédé par comparaison du contenu du fichier XML avec le texte original de la monographie.

D'abord, chaque fichier a été évalué dans sa globalité par une note comprise entre 0 (il n'y a aucune correspondance entre le contenu du fichier XML et la connaissance du texte original) et 10 (l'ensemble de la connaissance du texte original est trouvé dans le fichier XML). Puis chaque fichier a été évalué par section. Chaque section a fait l'objet d'une note comprise entre 0 (il n'y a aucune correspondance entre l'information contenue dans la section et l'information contenue dans le texte original) et 3 (il y a une correspondance parfaite entre l'information contenue dans la section et le texte original).

A partir de ces évaluations, nous avons calculé la moyenne pour l'évaluation sur l'ensemble des fichiers et sur l'évaluation par section. Nous avons procédé au même calcul après stratification sur l'évaluateur pour mettre en évidence une différence de point d'appréciation entre les évaluateurs. La recherche de cette différence s'est fait par une comparaison des moyennes à l'aide d'un test t avec un seuil de signification fixé à 5%.

3.2.3.2 Evaluation de la variabilité induite par l'éditeur

Dans le but d'évaluer la variabilité inter-utilisateurs, nous avons fait l'hypothèse qu'un éditeur induisant une variabilité inter-utilisateurs se traduit par des différences entre une même monographie encodée par deux utilisateurs différents.

En conséquence, nous avons construit par tirage au sort un échantillon de 30 monographies. Chaque monographie de cet échantillon a été encodée à l'aide de l'éditeur de fichier XML par 2 évaluateurs (C Bousquet et C Duclos, pharmaciens). Les 2 évaluateurs ont travaillé de manière indépendante.

Nous avons procédé pour chaque fichier XML encodé, à l'analyse qualitative et quantitative des balises XML utilisées.

La comparaison entre les deux évaluateurs a été réalisée selon deux méthodes :

- Nous avons comparé le nombre moyen de balises utilisées par les deux évaluateurs en utilisant un test de comparaison des moyennes sur séries appariées, avec un seuil de signification fixé à 5% ;
- Nous avons calculé le pourcentage des balises communes utilisées par les deux évaluateurs.

3.3 Résultats

3.3.1 Définition du schéma XML

XML Schéma est un langage de description de format de document XML permettant de définir la structure d'un document XML, il permet de définir un jeu de règles et les contraintes associées qui seront utilisées, pour savoir si une instance de document est valide par rapport à ce même jeu de règles et contraintes.

Notre schéma XML a été construit à partir du modèle des IAM et permet de spécifier les contraintes auxquelles les fichiers XML doivent répondre pour être conformes au modèle que nous avons défini précédemment.

Ce schéma définit 72 balises pour spécifier une arborescence composée de 6 branches. Ces 6 branches sont les 6 classes principales du modèle que nous avons présenté précédemment :

- "Risk_association" : cette branche permet de spécifier les protagonistes de l'interaction, ainsi que les situations cliniques dans lesquelles l'interaction se produit. Ces situations

sont encodées avec des balises spécifiques. L'encodage des protagonistes se fait à l'aide de balises spécifiques permettant de coder leur identité (principes actifs, classes thérapeutiques), leur voie d'administration et les posologies.

- "Mechanism" : cette branche permet de définir les mécanismes de l'interaction qui sont de 6 types : pharmacologique, pharmacocinétique, physico-chimique, modification de la concentration plasmatique, addition des effets indésirables, toxicité. Ces mécanismes peuvent s'imbriquer, autrement dit un mécanisme peut entrainer un autre mécanisme. Par exemple, un mécanisme pharmacocinétique peut induire une modification de la concentration plasmatique.
- "Risk_factors" : cette branche permet de spécifier les situations physiopathologiques pour lesquelles l'interaction est plus dangeureuse pour le patient. Ces situations sont encodées avec des balises spécifiques.
- "Conséquences" : cette branche permet de spécifier les conséquences de l'IAM. Ces conséquences peuvent être de 3 types : effets indésirables, majoration de l'effet thérapeutique, diminution de l'effet thérapeutique. Chaque conséquence peut occasionner un(e) ou plusieurs pathologie(s) / symptôme(s). Ces pathologies sont encodées avec des balises spécifiques.
- "Precaution_for_use" : cette branche permet de spécifier dans des balises adaptées, les précautions à respecter pour détecter / surveiller / prévenir les effets occasionnés par l'IAM. Chaque précaution est encodée à l'aide d'une balise adaptée à son type (surveillance biologique, surveillance cliniques, dosage plasmatique, intervalle de prise, wash-out, substitution, ajout de médicaments).
- "Limitations" : cette branche permet de spécifier les situations physiologiques et/ou physiopathologiques dans lesquelles le bénéfice de l'association est supérieur au risque de l'IAM. Comme pour les autres branches de l'arborescence, ces situations sont encodées avec des balises spécifiques.

Au sein de ces 6 branches principales, il est possible d'encoder les différentes informations présentes dans les monographies du thésaurus de l'AFSSAPS. Cet encodage est réalisé à l'aide de balises spécifiques à chaque type d'information.

Certaines balises possèdent des attributs sélectionnés dans des classifications françaises (Nomenclatures des actes de biologie médicale) et internationales (*Medical Dictionary for*

Regulatory Activities (MedDRA), classification internationale des maladies (CIM-10). L'utilisation de ces attributs est destinée à faciliter la connexion de la base de connaissances avec des systèmes d'aide à la décision médicale, notamment permettre des inférences à partir de cette base de connaissances et le dossier médical du patient.

Exemple d'inférence : Diurétiques épargneurs potassiques + inhibiteurs de l'enzyme de conversion : association déconseillée « sauf s'il existe une hypokaliémie » ⇒ Recherche d'une hypokaliémie chez le patient.

Exemple d'inférence : Ebastine + itraconazole : association déconseillée, risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital) ⇒ recherche d'une notion de QT allongé dans le dossier du patient.

3.3.2 X-DIE (XML Drug Interaction Editor) : un éditeur de fichier XML pour l'acquisition des connaissances relatives aux interactions médicamenteuses

Pour faciliter l'encodage des monographies sous la forme de fichiers XML, nous avons développé X-DIE. Ce développement a été réalisé en utilisant le langage Java.

L'interface de X-DIE, l'éditeur de fichier XML que nous avons développé, se présente sous la forme d'un système à 3 fenêtres (figure 33).

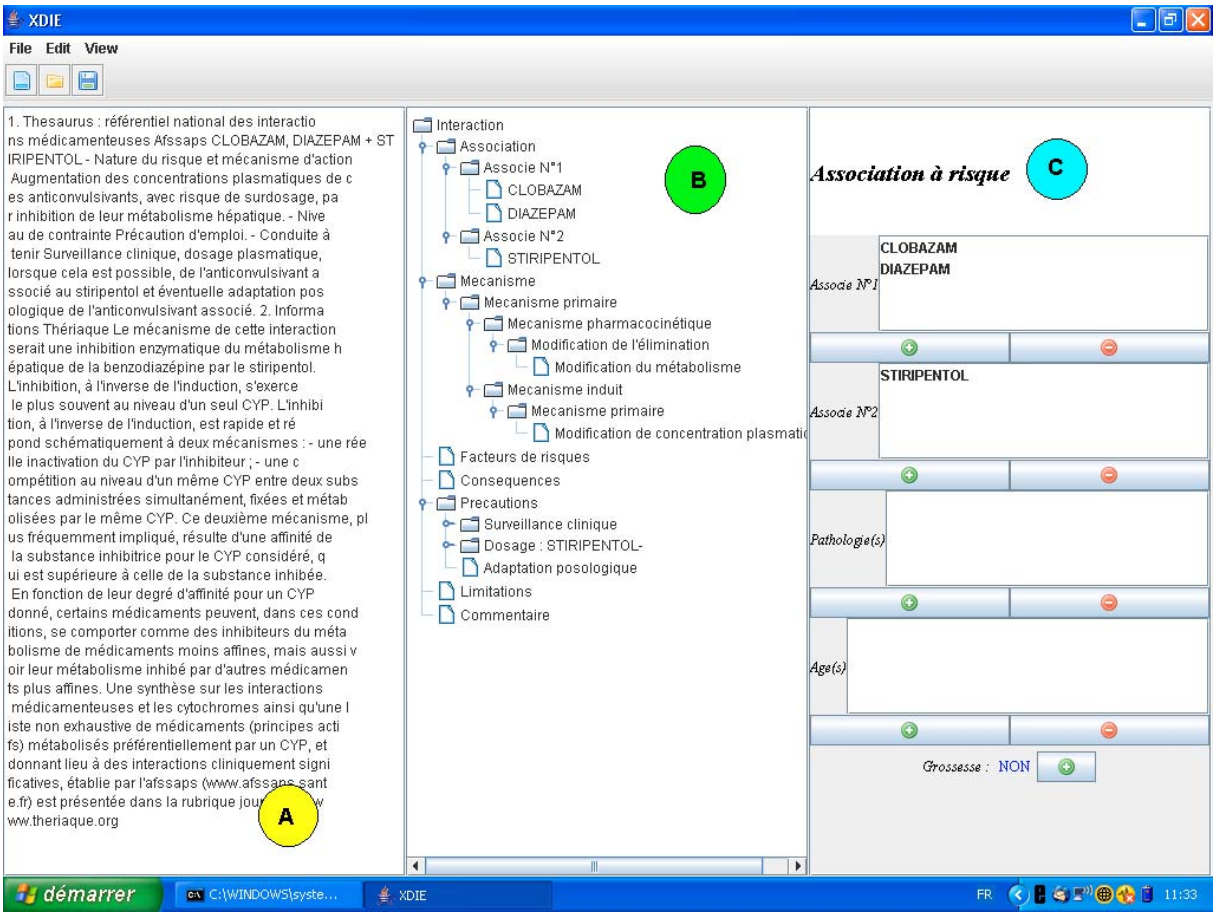


Figure 33 : X-DIE, éditeur de fichiers XML.

La fenêtre (A) présente le texte de la monographie de l'IAM.

La fenêtre (B) présente l'arborescence du fichier XML en cours d'écriture.

La fenêtre (C) permet la saisie par l'utilisateur des informations extraites du texte et interprétées comme étant pertinentes par l'utilisateur.

Pour l'aider dans le processus d'encodage, l'utilisateur dispose de deux fonctionnalités. Une fonctionnalité lui propose la liste des principes actifs / classes pharmacothérapeutiques / classes chimiques ayant un lien selon la base de données THERIAQUE®, avec la monographie en cours de visualisation. L'autre fonctionnalité permet à l'utilisateur de rechercher les codes de l'information en cours de saisie, dans les classifications usuelles (MEDdra, CIM-10, nomenclature des actes de biologie médicale).

La base de données THERIAQUE® dans sa version de juillet 2005 contient 1 056 monographies d'IAM. Nous avons encodé à l'aide de X-DIE 1 004 monographies, soit 96%.

Les monographies qui n'ont pas été encodées, correspondent à des IAM dont l'un des protagonistes n'est plus commercialisé.

3.3.3 Evaluation du modèle

66 fichiers XML ont fait l'objet d'une évaluation par deux experts travaillant indépendamment.

L'appréciation générale moyenne des fichiers a été calculée à 8,2. Conformément à l'échelle d'évaluation établie, cette note moyenne de 8,2 indique qu'il existe une couverture de l'information contenue dans les monographies satisfaisante par le modèle.

L'analyse selon les 6 axes du modèle (association, mécanisme, conséquences, précautions, facteurs de risques, limitations) met en évidence une note moyenne de 2,7 pour la rubrique « Risk association », 2,5 pour la rubrique « Mechanism », 2,6 pour la rubrique « Conséquences » et 2,2 la rubrique « Precaution for use ». Conformément à l'échelle d'évaluation établie, ces notes moyennes indiquent un bon recouvrement par les classes du modèle des rubriques correspondantes dans les monographies. Nous ne pouvons porter de jugement sur la capacité des classes « limitations » et « risk_factor », car le nombre de fichiers évalués contenant ces rubriques n'est pas assez important pour porter un jugement.

Ces bons indices de recouvrement se retrouvent si nous stratifions en fonction de l'expert ayant réalisé l'évaluation. Néanmoins, on peut constater une différence d'appréciation entre les deux opérateurs (tableau 14).

Nous constatons une différence statistiquement significative d'appréciation entre les deux experts, pour l'évaluation des rubriques « association » et « conséquences ». Il n'a pas été possible de quantifier cette différence.

Tableau 14 : évaluation du modèle.

	Evaluation d'ensemble		**Rubrique « Risk association »**		**Rubrique « Mechanism »**		**Rubrique « Consequences »**		**Rubrique « Precaution for use »**	
	Expert 1	Expert 2	Expert 1	Expert 2	Expert 1	Expert 2	Expert 1	Expert 2	Expert 1	Expert 2
Moyenne	8,2	8,3	2,6	2,9	2,7	2,3	2,9	2,3	2,1	2,4
Ecart-type	1,8	2,1	0,6	0,4	0,8	1,2	0,4	1,1	0,9	1,1
Effectif	32	34	32	34	32	34	32	34	32	34
Z_0	0,21		2,37*		1,60		2,98*		1,22	

** Résultat statistiquement significatif*

3.3.4 Evaluation de la variabilité inter utilisateurs

30 monographies ont été encodées indépendamment par les deux experts pharmaciens. Le nombre de balises utilisées pour chaque monographie et de balises communes aux deux experts est présenté dans le tableau 15.

Le test de comparaison des moyennes sur séries appariées pour le nombre de balises utilisées par les experts, donne une valeur t calculée égale à 6,3. Cette valeur est supérieure à la valeur t théorique de significativité de 5%. L'hypothèse nulle est donc rejetée. Il y a une différence significative du nombre de balises utilisées par les utilisateurs de X-DIE.

Le pourcentage des balises communes aux deux experts est de 86% avec un écart-type égal à 10. Le pourcentage le plus faible de balises communes est de 65%. Nous pouvons donc conclure qu'il y a une variabilité entre les utilisateurs mais que cette variabilité observée ne traduit pas une différence de sémantique entre les fichiers XML rédigés par les utilisateurs avec X-DIE.

Tableau 15 : variabilité inter-utilisateur.

Monographie	Expert 1 Nb de balises	Expert 2 Nb de balises	Différence	Balises communes	% de balises communes
N°1	17	18	1	13	76,5%
N°2	16	14	2	13	92,9%
N°3	17	18	1	13	76,5%
N°4	23	21	2	16	76,2%
N°5	19	10	9	7	70%
N°6	19	26	7	16	84,2%
N°7	17	26	9	15	88,2%
N°8	17	19	2	14	82,4%
N°9	18	16	2	15	93,8%
N°10	17	18	1	16	94,1%
N°11	25	27	2	25	100%
N°12	14	9	5	10	100%
N°13	13	21	8	11	84,6%
N°14	37	42	5	35	94,6%
N°15	16	25	9	13	81,3%
N°16	22	19	3	18	94,7%
N°17	34	33	1	28	84,8%
N°18	13	11	2	8	72,7%
N°18	16	19	3	11	68,8%
N°20	23	17	6	11	64,7%
N°21	18	15	3	14	93,3%
N°22	28	13	15	10	76,9%
N°23	28	10	18	10	100%
N°24	23	18	5	14	77,8%
N°25	16	12	4	11	91,7%
N°26	22	19	3	18	94,7%
N°27	17	16	1	14	87,5%
N°28	19	18	1	16	88,9%
N°29	17	10	7	10	100%
N°30	21	13	8	11	84,6%

3.4 Discussion / conclusion

Nous avons utilisé une approche documentaire pour construire une base de connaissances des IAM. Cette approche repose sur un modèle des IAM que nous avons présenté précédemment. Elle nous a amené à développer un logiciel permettant de rédiger à partir des monographies d'IAM, des fichiers XML dont la structure est valide par rapport à un schéma XML que nous avons spécifié.

Le logiciel permet de réduire la charge de travail de l'expert au moment de l'encodage. En effet, il présente à l'expert les champs qui doivent être renseignés. Le schéma XML permet de s'assurer que les fichiers XML sont conformes aux modèles que nous avons présentés précédemment.

Néanmoins, ces résultats présentent certaines faiblesses.

Tout d'abord, les connaissances encodées dans la base de connaissances sont les mêmes que celles ayant servi à l'étude morpho-syntaxique à l'origine du modèle. On ne peut donc pas être totalement affirmatif sur l'universalité du modèle. Il eut été souhaitable d'utiliser deux sources de connaissances : une source pour la création du modèle et une deuxième pour la création de la base de connaissances.

Ensuite, la saisie des connaissances à l'aide du logiciel X-DIE demeure encore trop manuelle. Elle fait encore appel à un travail intellectuel important de la part de l'expert chargé de l'encodage. Le processus d'encodage pourrait être facilité en incorporant à X-DIE des fonctionnalités de traitement des langues comme la reconnaissance d'opérateurs déontiques[153]. Cette fonctionnalité qui a déjà montré son utilité dans l'encodage des recommandations, permettrait de mettre en évidence dans le texte les connaissances présentes et devant être encodées[153]. Cette méthodologie permettrait notamment d'éviter la variabilité inter-utilisateur induite par l'utilisation de X-DIE. Dans l'attente de cette évolution, on peut proposer un processus de validation par un deuxième expert des fichiers XML rédigés avec X-DIE.

Bien qu'actuellement perfectible, notre travail constitue une base pour l'amélioration des systèmes de détection des IAM. Il démontre qu'il est possible de structurer l'information contenue dans les monographies d'IAM.

Pour toutes ces raisons, la structuration du thésaurus de l'AFSSAPS ou de tout autre référentiel sur les IAM, à l'aide du « framework » XML que nous avons développé, permettra d'améliorer les systèmes de détection des IAM. Elle permettra de remplacer les connaissances

statiques des systèmes actuels par des connaissances prenant en compte la pertinence clinique des IAM au regard du contexte clinique du patient.

Dans ce chapitre, nous avons acquis à partir de textes, les connaissances que nous avons modélisées dans le chapitre précédent. Dans le chapitre suivant, nous allons tester une hypothèse de faisabilité d'acquisition de connaissances à partir de données.

Chapitre 7 : Utilisation des techniques du « data-mining »

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats d'une étude analysant les attitudes des médecins face aux alertes émises par un système de détection des IAM. Nous présentons cette étude comme un préliminaire à l'utilisation des techniques du data-mining pour « apprendre » aux systèmes informatiques, les habitudes de prescription des médecins. L'application de ces techniques aux systèmes de détection des IAM a pour finalité de leur permettre d'adapter les modalités de présentation des alertes (alerte intrusive/non-intrusive) au médecin qui utilise le système.

1. Introduction

L'inactivation de certaines alertes a été proposée comme un moyen de diminuer le pourcentage d'alertes « overridées » par les utilisateurs.

L'inactivation d'une alerte peut être générale sur l'ensemble d'un hôpital. Mais, elle expose le patient au risque qu'une association à risque lui soit prescrite par un médecin qui n'a pas l'habitude de la manipuler[124].

L'inactivation peut aussi être « sélective », c'est-à-dire que chaque médecin a la possibilité d'inactiver des alertes en fonction de ses habitudes et de ces connaissances. L'inactivation sélective expose également le patient à des erreurs médicamenteuses. En effet, il apparaît que la plupart des erreurs de prescription résultent de la non-application d'un plan de soins connu de l'utilisateur. Il s'agit bien souvent d'une distraction de l'utilisateur au moment de prescrire[124]. De ce fait, ne pas signaler une interaction connue de l'utilisateur expose au risque qu'il ne prescrive pas une surveillance adéquate. L'alerte agit comme un rappel si l'utilisateur est distrait durant son travail.

De ces différentes considérations, il apparaît que l'inactivation n'est pas opportune pour des questions de sécurité du patient. Les alertes doivent être signalées. Néanmoins, elles ne doivent pas interrompre le travail des praticiens, si elles sont déjà connues de ceux-ci.

Dans le cadre de l'amélioration de la spécificité des systèmes de détection des IAM, la mise en place de moyens permettant d'adapter le mode de présentation des alertes en fonction de leur nature, constitue un objectif à étudier. Cette démarche s'inscrit dans la proposition exprimée par *Magnus D et al*[81] : « Apprendre aux systèmes informatiques, la façon de

prescrire des médecins ». Elle consiste à « apprendre » au système, les habitudes de prescription des médecins, pour qu'il adapte le mode de présentation des alertes. L'alerte est intrusive pour les associations que le médecin n'a pas l'habitude d'utiliser, elle est non intrusive pour les associations que le médecin a l'habitude d'utiliser.

2. Hypothèse

Le data-mining, aussi connu sous le nom de « fouille de données » ou encore « Extraction de Connaissances (ECD en français, KDD en Anglais) », a pour objet l'extraction d'un savoir ou de connaissances à partir de grandes quantités de données. Des systèmes de détection des IAM permettent d'enregistrer la réponse du médecin à une alarme. Les enregistrements peuvent donc être considérés comme une source de connaissances sur laquelle les techniques de fouille de données sont applicables.

Les différents services d'un hôpital ne traitent pas les mêmes pathologies. De ce fait, les médicaments et les protocoles utilisés dans les services sont différents. En conséquences, nous émettons l'hypothèse que les IAM détectées sont probablement différentes d'un service à un autre, avec pour corollaire qu'une même alerte n'entraîne pas la même réponse (annulation de la prescription ou non prise en compte de l'alerte/confirmation de la prescription), suivant le service où elle est détectée.

L'hypothèse que nous avons formulée permet d'individualiser deux variables (nature de l'alarme et service prescripteur) qui peuvent influencer une troisième variable (réponse donnée à l'alarme). La recherche d'un lien des deux premières variables avec la troisième rentre dans le champ d'application des techniques de fouille de données.

La mise en évidence d'un tel lien devrait permettre de proposer une méthode adaptant la forme d'une alerte en fonction du contexte (service) où la prescription est réalisée.

3. Etude préliminaire

3.1 Objectifs

L'objectif de cette étude est de tester l'hypothèse que nous avons présentée ci dessus. La nature des alertes entre les services peut être différente. Pour deux services où l'on observe les mêmes alertes, la réponse donnée par les cliniciens peut être différente.

Dans un premier temps, nous avons recherché s'il existe une différence de nature des IAM détectées, entre les services.

Dans un deuxième temps, nous avons déterminé si pour une même interaction médicamenteuse, il existe une différence de réponse des praticiens en fonction du service d'hospitalisation.

3.2 Matériel et méthodes

Nous avons constitué un échantillon à partir d'interactions détectées durant l'année 2006, à l'hôpital Robert Debré (Paris).

Pour chaque interaction médicamenteuse, nous avons déterminé sa nature (numéro d'ordre de sa monographie dans la base de données THERIAQUE®), le service où elle a été détectée et la réponse donnée par le médecin (annulation de la prescription/alerte non prise en compte).

Dans un premier temps, nous avons déterminé s'il existe une différence de nature des alertes signalées entre les différents services. La recherche de cette différence fut réalisée à l'aide d'un test du χ^2 avec un seuil de significativité fixé à 5%. Ce test de comparaison de plusieurs distributions observées est destiné à déterminer si la typologie des alertes signalées est comparable dans l'ensemble des services.

Dans un deuxième temps, nous avons pris les vingt premiers types d'alertes (en nombre) pour déterminer si le pourcentage d'alertes non prises en compte est comparable dans l'ensemble des services où ces alertes ont été émises. Cette comparaison de distributions observées fut réalisée à l'aide d'un test du χ^2 avec un seuil de significativité de 5%.

3.3 Résultats

Nous avons analysé un échantillon de 5 787 alertes signalées durant l'année 2006 et on constate un taux d'alertes non prises en compte de 71,5%. Ce taux est similaire avec les taux trouvés lors de nos précédentes études. Ces alertes correspondent à 155 fiches d'IAM décrites dans la base de données THERIAQUE®.

On constate une différente significative ($p<0,001$) entre les services, de nature des alertes.

Les résultats des tests de comparaison entre services, pour les vingt premiers types d'alertes sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 16 : les 20 premières IAM signalées par le système PCS®.

Numéro de fiche	**Combinaison médicamenteuse**	**Service**	**Nombre d'alertes**	**Taux d'alertes non prises en compte**	**χ^2**	**Résultat**
1538	Alcool – médicaments sédatifs (Association déconseillée)	Bloc opératoire	8	75%	41,84	P<0,001 Significatif
		Cardiologie	61	86,9%		
		Endocrinologie	10	80%		
		Gastro-entérologie	45	68,9%		
		Hémodialyse	1	100%		
		Hôpital de jour	1	100%		
		Hématologie	506	75,3%		
		Néphrologie	121	57,9%		
		Neurologie	14	50%		
		Néonatologie	41	86,5%		
		ORL	7	71,4%		
		Chirurgie orthopédique	49	55,1%		
		Pédiatrie	85	63,5%		
		Psychiatrie	53	83%		
		Réanimation	303	67,7%		
		Gynécologie	4	75%		
		Chirurgie viscérale	21	61,9%		
289	Hypokaliémiants – autres hypokaliémiants (Précaution d'emploi)	Bloc	6	50%	25,26	P<0,05 Significatif
		Cardiologie	24	58,3%		
		Endocrinologie	9	55,6%		
		Gastro-entérologie	152	75%		
		Gynecologie	5	40%		
		Hémodialyse	6	83,3%		
		Hôpital de jour chirurgie	1	100%		
		Hématologie	575	64,5%		
		Néphrologie	107	67,7%		
		Neurologie	31	67,7%		
		Néonatologie	5	60%		
		ORL	21	52,4%		
		Pédiatrie	43	58,1%		
		Réanimation	216	63%		

		Gynécologie	4	75%		
		Chirurgie viscérale	6	66,7%		
227	Diurétiques hypokaliémiants – diurétiques épargneurs potassiques (Précaution d'emploi)	Cardiologie	124	86,3%	18,92	P=0,008 Significatif
		Gastro-Entérologie	17	82,4%		
		Hématologie	9	77,8%		
		Néphrologie	2	50%		
		Neurologie	1	100%		
		Néonatalogie	63	66,7%		
		Pédiatrie	1	0%		
		Réanimation	31	61,3%		
1036	Aminosides – diurétiques de l'anse (Précaution d'emploi)	Cardiologie	25	56%	3,70	P=0,88
		Gastro-Entérologie	20	60%		
		Hémodialyse	2	50%		
		Hématologie	46	56,5%		
		Néphrologie	10	60%		
		Néonatologie	3	66,7%		
		Pédiatrie	1	100%		
		Réanimation	68	47,1%		
		Chirurgie viscérale	3	33,3%		
246	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion – diurétiques hypokaliémiants (Précaution d'emploi)	Cardiologie	116	88,8%	1,58	P=0,81
		Hématologie	13	84,6%		
		Néphrologie	12	83,3%		
		Néonatologie	1	100%		
		Réanimation	14	78,6%		
72	Aminosides – aminosides (Contre-indication)	Gastro-Entérologie	52	61,5%	5,93	P=0,65
		Gynécologie	10	50%		
		Hématologie	28	46,4%		
		Néphrologie	10	50%		
		Néonatologie	1	100%		
		Chirurgie orthopédique	4	75%		
		Réanimation	13	61,5%		
		Gynécologie	2	100%		
		Chirurgie viscérale	9	66,7%		
1653	Médicaments à effet antabuse – Alcool (Association déconseillée)	Bloc	1	100%	12,25	P=0,51
		Cardiologie	3	66,7%		
		Endocrinologie	4	50%		
		Gastro-Entérologie	14	57,1%		
		Hémodialyse	1	100%		

		Hématologie	16	62,5%		
		Néphrologie	15	73,3%		
		Neurologie	6	50%		
		Néonatalogie	5	20%		
		Chirurgie orthopédique	3	33,3%		
		Pédiatrie	16	43,8%		
		Réanimation	24	45,8%		
		Gynécologie	3	66,7%		
		Chirurgie viscérale	7	85,7%		
191	Fer – topiques gastro-duodénaux (Précaution d'emploi)	Cardiologie	10	90%	15,33	P=0,08
		Endocrinologie	1	100%		
		Gastro-Entérologie	20	69,2%		
		Néphrologie	2	0%		
		Neurologie	1	100%		
		Néonatologie	17	82,4%		
		Gynécologie	37	89,2%		
		ORL	3	66,7%		
		Pédiatrie	2	50%		
		Réanimation	6	83,3%		
147	Insuline-sulfamides hypoglycémiante-metformine – Glucocorticoïdes (Précaution d'emploi)	Endocrinologie	7	57,1%	10,94	P=0,14
		Gastro-Entérologie	4	50%		
		Hémodialyse	7	71,4%		
		Hématologie	41	87,8%		
		Néphrologie	13	84,6%		
		Néonatologie	2	100%		
		Pédiatrie	1	0%		
		Réanimation	37	73%		
553	Méthotrexate – triméthoprime (Contre-indication)	Hématologie	80	77,5%	6,0	P<0,05 Significatif
		Pédiatrie	20	50%		
699	Ciclosporine – nifédipine (Association déconseillée)	Hématologie	56	82,1%	0,92	P=0,63
		Néphrologie	28	89,3%		
		Réanimation	1	100%		
824	Fer – calcium oral (Précaution d'emploi)	Cardiologie	1	100%	2,55	P=0,77
		Gastro-Entérologie	26	88,5%		
		Néphrologie	41	82,9%		
		Neurologie	2	100%		
		Pédiatrie	9	88,9%		

		Réanimation	6	66,7%		
146	Glucocorticoïdes-Héparine (Précaution d'emploi) (Precaution d'emploi)	Hémodialyse	1	100%	5,07	P=0,28
		Hématologie	52	59,6%		
		Néphrologie	6	50%		
		Néonatologie	1	0%		
		Réanimation	12	83,3%		
98	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion – diurétiques épargneurs potassiques (Précaution d'emploi)	Cardiologie	40	82,5%	1,77	P=0,78
		Néphrologie	14	92,9%		
		Néonatologie	4	75%		
		Pédiatrie	2	100%		
		Réanimation	9	77,8%		
356	Médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes (sauf sultopride) – hypokaliémiants (Précaution d'emploi)	Bloc	1	0%	7,83	0,64
		Cardiologie	19	78,9%		
		Gastro-Entérologie	2	50%		
		Hémodialyse	1	100%		
		Hématologie	5	80%		
		Néphrologie	11	81,8%		
		Néonatalogie	3	100%		
		Pédiatrie	1	100%		
		Réanimation	16	68,8%		
		Gynécologie	1	100%		
		Chirurgie viscérale	4	50%		
933	AINS – AINS (Association déconseillée)	Bloc	13	30%	13,97	P=0,30
		Endocrinologie	1	0%		
		Gastro-Entérologie	1	100%		
		Urgence	1	0%		
		Néphrologie	5	20%		
		Neurologie	1	0%		
		Néonatologie	7	57,1%		
		Gynécologie	3	33,3%		
		ORL	2	100%		
		Chirurgie orthopédique	20	55%		
		Pédiatrie	4	50%		
		Réanimation	3	33,3%		
		Chirurgie viscérale	2	100%		
145	HBPM – héparine non fractionnée (Précaution d'emploi)	Cardiologie	4	100%	0,96	P=0,81
		Hémodialyse	2	100%		
		Néphrologie	51	90,2%		

		Neurologie	3	100%		
175	Anti-vitamines K – glucocorticoïdes (Precaution d'emploi)	Néphrologie	58	86,2%	0,32	P=0,57
		Neurologie	2	100%		
701	Lamotrigine – acide valproïque (Association déconseillée)	Neurologie	29	82,8%	1,47	P=0,91
		ORL	2	100%		
		Chirurgie orthopédique	1	100%		
		Pédiatrie	24	87%		
		Réanimation	3	100%		
		Gynécologie	1	100%		
898	Immunosuppresseurs – fluconazole (Précaution d'emploi)	HDJM	1	100%	7,84	P<0,05 Significatif
		Hématologie	50	90%		
		Néphrologie	8	87,5%		
		Gynécologie	1	0%		

Sur 20 types d'alertes étudiées, 5 présentent une différence statistiquement significative de traitement entre les services : association médicaments sédatifs – alcool, association de médicaments hypokaliémiants entre eux, association de diurétiques hypokaliémiants – diurétique hyperkaliémiants, association de méthotrexate – triméthoprime, immunosuppresseurs – fluconazole.

Un 5ème type est proche du seuil de significativité sans pour autant l'atteindre : association de sels de fer – topiques gastro-duodénaux.

Les deux résultats précédents soulignent la différence des alertes existant entre les services. Ils permettent également de constater qu'il peut y avoir une différence de traitement (annulation de la prescription, non prise en compte de l'alerte/la recommandation) suivant les services pour un même type d'alerte.

4. Discussion

L'étude qui précède permet d'appréhender l'hétérogénéité des alertes et de leur traitement entre les services.

L'existence de cette hétérogénéité ouvre des perspectives pour l'amélioration des systèmes de détection des IAM. Nous proposons que cette hétérogénéité soit transposée dans le traitement des IAM par les systèmes d'aide à la décision. En effet, les systèmes actuels fonctionnent tous sur le même principe ; ils comparent la liste des prescriptions actives d'un patient avec une

table de « mapping » pour éventuellement produire une alerte. Selon les systèmes, cette alerte peut être intrusive (sous la forme d'une boîte modale interrompant le travail de l'utilisateur et nécessitant une réponse de sa part), ou non intrusive (sous la forme d'un message ne nécessitant aucune action de l'utilisateur). Certains systèmes mélangent les formes d'alertes suivant la criticité de l'alerte. Mais quel que soit le mode d'action, les alertes sont présentées / traitées de manière homogène pour tous les services.

Nous proposons des modalités de présentation différentes suivant la nature de l'alerte et suivant le service prescripteur. Ainsi, dans un service n'ayant aucune antériorité dans l'utilisation de l'association à risques, objet de l'alerte, le signalement doit être intrusif. Le travail de l'utilisateur doit être interrompu pour que celui ci évalue bien le rapport bénéfice/risque d'une association qu'il n'a pas l'habitude d'utiliser. En revanche, dans un service ayant l'habitude plus ou moins régulière d'utiliser l'association, sujet de l'alerte, le message peut être non intrusif et prendre la forme d'un simple affichage ne nécessitant pas d'action de la part de l'utilisateur. A cet affichage simple, nous proposons d'adapter sa présentation (couleur, clignotement, etc.) suivant le niveau de criticité de l'alerte, la fréquence à laquelle ce type d'alerte a été signalée dans le service et avec laquelle le service est passé outre antérieurement.

Notre étude présente quelques faiblesses. Elle fut réalisée sur un seul système de prescription utilisé dans un seul hôpital, de surcroit pédiatrique. De plus, nous n'avons utilisé qu'un échantillon restreint d'alertes signalées. Néanmoins, elle permet de répondre de manière positive à des hypothèses valides dans n'importe quel autre centre hospitalier. Notre étude fut réalisée dans un hôpital pédiatrique, ce qui en restreint les conclusions. Cependant, cette restriction laisse entrevoir des perspectives qui peuvent être intéressantes si l'étude est réalisée dans un centre hospitalier pluridisciplinaire d'adultes. En dernier lieu, nous n'avons pas utilisé de véritables techniques de data-mining, notre méthodologie étant plus proche du domaine des statistiques que du domaine du data-mining.

Lors de cette étude, nous avons utilisé uniquement deux variables (l'association médicamenteuse et le service). Le dossier médical d'un patient contient une masse importante de données qui constituent autant de variables pour affiner l'analyse. La masse de ces données peut constituer une base pour l'utilisation des techniques du data-mining. L'utilisation de ces techniques a pour avantage d'être transposable et adaptable dans n'importe quelle structure hospitalière, chaque structure étant son propre témoin pour construire la base de règles qui alimentera son système de détection des IAM. Il est toutefois nécessaire que ces hôpitaux

disposent d’une base de cas pour créer leur base de règles. Ceci implique que tout système de détection des IAM puisse enregistrer les alertes qu’il a produites ainsi que les réponses de l’utilisateur.

Chapitre 8 : Perspectives

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté un aperçu des défauts des CDSS en général et des systèmes de détections des IAM en particulier. Cette description repose sur un état de l'art et la description des résultats obtenus par un système fonctionnant dans un CHU pédiatrique de l'AP-HP. Pour palier ces défauts, nous avons développé un algorithme et une méthode de construction de la base de connaissances nécessaires à son fonctionnement. Ces deux éléments ouvrent des perspectives pour l'amélioration des systèmes existant. Ils ne constituent pas pour autant des résultats définitifs.

Nous avons également émis l'hypothèse qu'il est possible d'adapter le mode de présentation des alertes, selon le service de soins où une interaction médicamenteuse est détectée. Cette adaptation repose sur la possibilité d'apporter au système des connaissances sur les « méthodes de prescription des médecins ».

Dans ce chapitre, nous présentons les limites et les perspectives de notre travail.

1. Les limites

L'algorithme que nous proposons fut construit à partir des défauts énoncés dans la littérature et de l'observation d'un système en fonctionnement dans un hôpital. Les défauts énoncés dans la littérature peuvent être considérés comme l'objet d'un consensus. Mais les défauts mis en évidence suite à l'observation du système utilisé par l'hôpital Robert Debré peuvent être discutés. En effet, il est peu probable qu'ils soient exhaustifs de l'ensemble des défauts des systèmes de détection des IAM. Il est possible que d'autres défauts soient identifiés à la suite de l'observation d'autres systèmes. Cette probable absence d'exhaustivité peut être expliquée par la population soignée à l'hôpital Robert Debré (population pédiatrique) et par les pathologies traitées. L'étude d'un autre hôpital pédiatrique traitant d'autres pathologies, de même que l'observation d'hôpitaux traitant des patients adultes peut amener à observer d'autres IAM. Des différences de livret thérapeutique peuvent entraîner des différences dans les IAM observées entre deux hôpitaux.

Nous notons également que notre travail est très orienté vers les systèmes de détection utilisés en milieu hospitalier. Il n'est pas certain que des résultats identiques auraient été obtenus si nous avions étudié un système utilisé en médecine de ville.

Comme nous l'avons expliqué dans la discussion relative à la création de notre base de connaissances sur les IAM (chapitre 6, section 3.4), les connaissances encodées sont les mêmes que celles ayant servi à la création du modèle des IAM. Bien que le modèle ait fait l'objet d'un processus de validation par deux experts pharmaciens, on ne peut exclure qu'il soit fortement dépendant du thésaurus de l'AFSSAPS ayant servi à sa création. A l'extrême, on peut poser l'hypothèse que ce modèle soit captif du référentiel de l'AFSSAPS. Le thésaurus de l'AFSSAPS est exhaustif des IAM reconnues par l'AFSSAPS et pour les médicaments commercialisés en France. Mais il n'est pas exhaustif de l'ensemble des IAM publiées dans la littérature. Pour toutes ces raisons et en l'absence d'évaluation, notre modèle ne peut prétendre être capable de modéliser l'ensemble des connaissances sur les IAM.

A ce problème qualitatif des informations présentes dans les bases de connaissances alimentant les systèmes de détection des IAM, il convient d'ajouter également un problème quantitatif. En effet, la littérature rapporte des évaluations faites sur des systèmes qui ne détectent pas des interactions pourtant signalées par les experts. Il s'agit ici d'un problème d'exhaustivité. Nous n'avons pas ce type de problème ni l'impact sur la sensibilité des systèmes de détection des IAM. Nous ne nous sommes attachés qu'aux problèmes de spécificité. Notre démarche s'explique par le fait que les systèmes utilisés en France disposent au minimum de l'information du thésaurus édité par l'AFSSAPS. Ce référentiel constituant une information opposable, les systèmes français doivent *a minima* tous le posséder.

Il nous apparaît également nécessaire de signaler que l'algorithme et la base de connaissances sont des résultats qui sont encore très théoriques, n'ayant pas encore démontré leur efficacité en terme de réduction du nombre des alertes non pertinentes et en terme d'acceptation par les utilisateurs. Ils n'ont pas encore fait l'objet d'une opérationnalisation dans un système fonctionnant en pratique médicale courante. Ce point est particulièrement important car l'opérationnalisation permet d'appréhender le temps d'exécution de l'algorithme. En effet, un temps d'exécution prolongé peut être néfaste en terme d'occupation des ressources machines mais surtout en terme d'acceptation du dispositif par les utilisateurs[39]. L'opérationnalisation permet également de déterminer si l'algorithme est capable de s'intégrer dans l'environnement complexe que constitue un système d'information hospitalier (SIH).

Nous n'avons traité que du module décisionnel des systèmes de détection des IAM. Ce module doit établir des interactions de deux types avec son environnement. Le premier type est de nature informatique : l'algorithme doit pouvoir recevoir des informations venant du CPOE et des informations venant du dossier patient. La première catégorie d'informations

permet d'effectuer une analyse de l'ordonnance, la deuxième d'effectuer une analyse du contexte clinique du patient. Nous n'avons pas traité des problèmes d'interface avec les autres éléments du SIH, ni du format d'échange des messages avec ces autres éléments du SIH. Le deuxième type d'interaction que le module doit établir, est celui des interactions avec les utilisateurs. Le module doit pouvoir signaler à l'utilisateur les IAM qu'il détecte. Il doit également être capable de recueillir la décision de l'utilisateur, en réponse (annulation de la prescription/non prise en compte de l'alerte, motif éventuel de non prise en compte de l'alerte, précautions demandées, etc.) à l'interaction médicamenteuse signalée. Nous n'avons pas traité de tous ces problèmes d'interaction homme-machine (IHM). Ces problèmes sont importants et une interface mal conçue peut être à l'origine de rejet du système de la part des utilisateurs. Cependant ils ne pouvaient être traités ici, car la conception des IHM constitue un champ d'étude très vaste, au croisement de sciences comme la psychologie, la sociologie et la linguistique. D'un point de vue sociologique, on peut citer le fossé existant entre les civilisations anglo-saxonnes respectueuses des procédures et des systèmes, et les civilisations latines cherchant à contourner voire détourner un système.

Bien que notre chapitre sur le data-mining ouvre des perspectives pour adapter les alertes aux habitudes de prescription des médecins, nous ne pouvons pas affirmer que nous avons réalisé une véritable étude de data-mining. En effet, nous n'avons pas utilisé une technique reconnue (réseau de neurones, techniques baysienne, raisonnement par cas, etc.) comme faisant partie du domaine du data-mining. La technique que nous avons utilisée s'approche plus du domaine des statistiques.

Pour finir, nous avons traité un seul type d'événements médicamenteux potentiels (les IAM) à une étape du circuit du médicament, parmi l'ensemble des événements médicamenteux potentiels ou avérés. Notre travail ne traite pas des autres catégories d'événements médicamenteux et des possibilités de prévention qu'offrent les techniques informatiques pour les prévenir. Nous ne traitons pas notamment d'une catégorie d'interaction médicamenteuse qui n'est pas décrite dans le référentiel de l'AFSSAPS : les incompatibilités physico-chimiques. Ce sont des interactions intervenant entre deux molécules lorsqu'elles sont mises en contact dans un même milieu. Elles interviennent au moment de l'administration des médicaments. Il est possible de les éviter en ne me mettant pas en contact les deux molécules dans le même dispositif d'administration (seringues injectable/orale, cuillère-mesure, pipette) deux molécules incompatibles. La prévention de la plupart des IAM s'effectue au niveau de l'étape de prescription du circuit et s'adresse aux médecins. En revanche, la prévention des

incompatibilités physico-chimiques a lieu au niveau de l'étape d'administration des médicaments, concerne le personnel infirmier et doit intervenir au moment même de l'administration des médicaments. Bien que nous n'ayons pas traité ce type d'interaction dans notre travail, nous pouvons proposer deux éléments de réflexion. Le premier est que les médicaments d'une prescription présentant une incompatibilité physico-chimique soient indiqués sur le MAR. Cette option suppose que la prescription soit réalisée à l'aide d'un CPOE et que celui-ci soit capable de générer le MAR. Cette première option est passive et simple à mettre en œuvre mais ne donne aucune assurance quant au respect des recommandations d'administration qu'elle propose. Elle ne modifie pas l'organisation du travail infirmier. La deuxième option est de signaler les incompatibilités au moment de l'administration « au lit du patient ». Elle suppose que le personnel infirmier dispose de terminaux mobiles à l'aide desquels il trace les administrations, potentiellement avec des codes barres (si les médicaments administrés en possèdent). Cette solution est active et permet d'éviter les erreurs « au lit du malade ». Elle est néanmoins plus complexe à mettre en œuvre et est susceptible de modifier l'organisation du travail infirmier, avec toutes les conséquences que cela peut entraîner en terme de rejet par les utilisateurs.

2. Les perspectives

2.1 Opérationnalisation informatique

A la suite de notre travail, nous avons obtenu un algorithme et un applicatif permettant de construire une base de connaissances nécessaire au fonctionnement de cet algorithme. Toutefois, nous n'avons aucune certitude quant à la capacité de ce couple (algorithme – base de connaissances) à améliorer la spécificité des systèmes de détection des IAM. De plus, une réflexion doit encore être menée sur la meilleure façon pour le système, de produire ses messages d'alarme et d'information. Il s'agit ici de répondre à des problèmes d'IHM. Cette étape d'opérationnalisation est indispensable pour pouvoir définitivement être affirmatif sur les améliorations apportées par notre travail.

2.2 Evaluation du caractère générique du modèle des interactions médicamenteuses

Comme nous l'avons indiqué précédemment, nous ne pouvons donner aucune certitude sur le caractère générique de notre modèle. Par conséquent, la réalisation d'une étude permettant de

vérifier ce point est indispensable. Pour cela, nous proposons de constituer une base de connaissances en encodant les informations provenant d'un autre référentiel, puis de faire valider cette base de connaissances selon la méthodologie utilisée dans le chapitre 6 section 3.2.3.1.

Cette évaluation du caractère générique de notre modèle nous semble indispensable. En effet, il n'est pas exclu que les informations contenues dans notre base de connaissances n'apportent aucune aide aux médecins au moment de la prescription. Dans cette hypothèse, il sera alors nécessaire d'utiliser un autre référentiel pour encoder une nouvelle base de connaissances, avec la nécessité que les données de ce référentiel instancient le modèle.

L'évaluation du caractère générique de notre modèle, nous semble être un préalable indispensable pour avoir l'assurance de pouvoir constituer rapidement une nouvelle base de connaissances, dans l'hypothèse où celle que nous avons encodée ne passerait pas l'épreuve de l'utilisation en routine.

2.3 Evaluation et amélioration de la base de connaissances

La base de connaissances que nous avons constituée, résulte de l'encodage de 1 004 monographies du référentiel de l'AFSSAPS, extraites de la base de données THERIAQUE®.

Nous avons essayé d'évaluer la pertinence clinique de l'information contenue dans cette base de connaissances. Pour cela, 989 fichiers XML ont fait l'objet d'une analyse reposant sur la recherche de certaines balises dans les fichiers.

On constate que 48% des monographies proposent une ou plusieurs précautions d'emploi :

- Surveillance biologique : 120 monographies
- Surveillance clinique : 278 monographies
- Intervalle de prise : 60 monographies
- Wash-out : 1 monographie
- Substitution : 7 monographies
- Dosage plasmatique : 108 monographies
- Adaptation posologique : 233 monographies
- Adjonction à la liste des médicaments déjà prescrits : 3 monographies

Il est nécessaire de préciser que les recommandations de surveillance clinique sont le plus souvent limitées à l'expression « Surveillance clinique ».

Il faut aussi constater que la proportion de fiches contenant une ou plusieurs recommandations est très variable suivant le niveau de contrainte. On constate ainsi que 83% des interactions de niveau « précautions d'emploi » proposent des recommandations contre seulement 24% pour les interactions de niveau « association déconseillée ».

13% des monographies modulent l'impact de l'interaction sur le patient :

- 13 monographies précisent des situations cliniques où l'interaction est plus délétère pour le patient. *Exemple : aminosides et organoplatines : association « à prendre en compte », addition des effets néphrotoxiques et/ou ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.*
- 57 monographies indiquent des doses seuil pour l'un des protagonistes de l'association, au-delà de laquelle on considère que l'interaction est cliniquement significative. *Exemple : Anti-vitamine K et vitamine E à dose supérieure à 500 mg/j*
- 19 monographies précisent des situations cliniques justifiant le recours à l'association malgré les effets indésirables secondaires à l'interaction. Dans ces situations, on peut considérer que le rapport bénéfice/risque est favorable au patient. *Exemple : interféron alfa et glucocorticoïdes : association « à prendre en compte », le risque d'inhibition de l'action de l'interféron alfa par les glucocorticoïdes par voie générale (à l'exception de l'hydrocortisone lorsqu'elle est employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) et dans certains cas par voies locales (intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) est à prendre en compte.*

La transcription du thésaurus de l'AFSSAPS en fichiers XML a permis de constituer une base de connaissances. Cette base de connaissances contient des éléments susceptibles d'augmenter l'efficience des systèmes d'aide à la décision l'utilisant. Les améliorations potentielles portent sur les recommandations qui peuvent être proposées au moment de la prescription, comme sur la modulation des alarmes qui peut être mise en place.

Il est nécessaire de vérifier si les connaissances contenues dans cette base peuvent apporter une information suffisante d'un point de vue aussi bien qualitatif que quantitatif. Cette évaluation ne peut se concevoir que lorsque l'opérationnalisation sera devenue effective, ce qui permettra alors de réaliser une enquête de satisfaction auprès des utilisateurs.

2.4 Application des techniques du data-mining

Pour réaliser l'étude sur l'adaptation des alertes aux habitudes de prescription des médecins, nous n'avons pas utilisé les techniques habituelles du data-mining.

En conséquence, nous pensons qu'il est souhaitable de réaliser une véritable étude de data-mining. Cette étude devra utiliser une des techniques reconnues du data-mining : raisonnement à partir de cas, algorithmes génétiques, arbre de décision, etc.

Le choix de la technique utilisée devra reposer sur une comparaison des caractéristiques (avantages, inconvénients, domaine d'application) des différentes techniques. Il s'appuiera également sur les données à étudier.

L'objectif de cette étude est d'obtenir à partir des réponses des médecins aux alertes relatives aux IAM et des caractéristiques de ces alertes, une base de connaissances/base de règles contenant les habitudes de prescription des médecins.

C'est sur cette base de connaissances/base de règles que le système pourra choisir les modalités de présentation (intrusive ou non-intrusive) des alertes.

Conclusion

Après l'euphorie suscitée par la mise en évidence des potentialités des systèmes de prescriptions informatisées associés ou non à des systèmes d'aide à la décision thérapeutique, nous sommes passés dans une phase de remise en cause de ces systèmes. En effet, s'ils sont prometteurs en termes d'amélioration de la sécurité du patient, leur impact n'est pas nul sur l'organisation du travail médical aussi bien individuel que collectif. Ces modifications sont parfois tellement importantes, qu'elles peuvent induire un phénomène de rejet de la part des utilisateurs.

Dans le domaine de l'aide à la décision médicale, il apparaît que les systèmes à base de rappels/alertes sont susceptibles d'interrompre de manière fréquente le déroulement du travail du clinicien. Ces interruptions ne sont jamais sans conséquences, lorsque l'interruption n'est pas pertinente selon les critères de jugement de l'utilisateur (recommandation non applicable, information déjà connue de l'utilisateur, etc.). Elles peuvent occasionner un rejet du système, voir une ignorance systématique des recommandations, phénomène décrit sous le nom de « wolf cry syndrom », pouvant aboutir à des erreurs médicamenteuses. Dans cette dernière hypothèse, l'utilisateur n'accorde aucun crédit à une recommandation pourtant pertinente, en réponse à une erreur qu'il est en train de commettre. La principale cause de non-pertinence des recommandations est la non-prise en compte du contexte clinique du patient. Ce phénomène de non-observance a été décrit avec les systèmes de détection des IAM.

Au travers d'une étude d'observation d'un système de détection des IAM utilisé de manière quotidienne dans un hôpital, nous avons mis en évidence les causes de non-pertinence (problème de dates d'administration effective des médicaments, existence de protocoles cliniques, etc.) des alertes produites par ce système. Ces critères s'ajoutent à ceux décrits dans la littérature et nous ont permis de proposer un algorithme de fonctionnement, qui nous l'espérons, sera plus efficient pour les systèmes. L'utilisation des techniques d'acquisition des connaissances à partir des textes nous a permis de proposer un modèle de connaissances sur les IAM, et une méthodologie d'acquisition des connaissances nécessaires au fonctionnement de l'algorithme que nous avons proposé. La méthodologie que nous avons développée nous a permis d'encoder une base de connaissances sur les IAM. Ces deux éléments (algorithme et base de connaissances) n'ont pas encore été opérationnalisés dans un prototype. Ils peuvent cependant constituer les fondations d'un système cohérent de détection des IAM. Par système

cohérent nous entendons un système produisant des alertes, uniquement lorsqu'une interaction médicamenteuse est avérée, et des recommandations permettant de gérer efficacement (surveillance clinique et para-clinique) l'association prescrite ou de proposer des alternatives à cette association.

A l'aide de techniques reconnues, nous proposons des éléments innovants pour l'amélioration des systèmes de détection des IAM.

D'autres hypothèses de travail restent encore à poser pour mettre à la disposition de ces systèmes d'autres connaissances et ainsi améliorer leur fonctionnement. L'extraction de connaissances à partir de données est l'une de ces pistes de recherche. L'enregistrement de la conduite tenue par les utilisateurs lorsqu'une interaction est signalée, peut constituer une source de connaissances à explorer. En effet, la spécialité médicale de l'utilisateur, le service, le patient et le médecin utiliseteur lui-même sont autant de variables qui peuvent influencer la réponse donnée à une alerte. La connaissance des valeurs de ces variables peut permettre de modifier le comportement ultérieur du système (production ou non de l'alerte, forme de l'intervention) et ainsi en améliorer l'efficience.

A côté des artéfacts informatiques que nous avons développés, il ne faut pas oublier les aspects cognitifs et organisationnels que nous avons trouvés dans la littérature et succinctement décrits dans la section 1 du chapitre 3. En effet, des études ont montré qu'un système mal intégré dans une organisation est voué à l'échec. De plus, les problèmes d'interface homme-machine ne doivent pas être ignorés pour que l'utilisateur soit capable de bien percevoir, interpréter et intégrer les informations qui lui sont données par le système.

L'existence de ces autres hypothèses de travail et les problèmes d'intégration dans l'organisation du travail hospitalier, nous encouragent à poursuivre nos recherches en développant des coopérations nécessaires.

Bibliographie

1. *To err is human: building a safer health system*. 1999, Committee on quality of health care in America: Institute of medicine: Washington (DC).
2. Oren E, Shaffer E, Guglielmo B. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60: 1447 - 58.
3. Mille F, *Drug-drug interactions epidemiology in a pediatric teaching hospital*, in Pharmacy. 2004, Université René Descartes (Paris V): Paris. p. 83.
4. Mille F, Bourdon O, Fontan J, Brion F, *Evaluation de la spécificité d'un système de détection automatisée des interactions médicamenteuses*, in Actualités en pharmacie & biologie cliniques - 13ème série, J Garnier, LM G, J Beaudeux, Editors. 2005, John Libbey Eurotext: Paris.
5. Leape L, Bates D, Cullen D. System analysis of adverse drug events. *JAMA*. 1995; 274: 35 - 43.
6. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E, *Dictionnaire Français de l'erreur médicamenteuse*. 1ère ed, Montry: Société Française de Pharmacie Clinique. 64p, 2005.
7. Thürmann P. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug safety*. 2001; 24: 961-68.
8. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee L, Pamer C. Restrospective analysis of mortalities associated with medications errors. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001; 58: 1835-41.
9. Kelly W. Potential risks and prevention, part 1: fatal adverse drug events. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001; 58: 1317-24.
10. Kelly W. Potential risks and prevention, part 2 : drug-induced permanent diseabilities. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001; 58: 1325-29.
11. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama*. 1995; 274: 29-34.
12. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Jama*. 1991; 266: 2847-51.
13. Holdsworth M, Fichtl R, Behta M, Raisch D, Mendez-Rico E, Adams A, Greifer M, Bostwick S, Greenwald B. Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*. 2003; 157: 60-5.
14. Kaushal R, Bates D, Landrigan C, McKenna K, Clapp M, Federico F, Goldmann D. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001; 285: 2114-20.
15. Imbs J, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac J, Bégaud B. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie*. 1999; 54: 21-7.
16. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, Hallisey R, Ives J, Laird N, Laffel G, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *Jama*. 1995; 274: 35-43.
17. Bates D. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000; 320: 788-91.
18. Bates D, Leape L, Cullen D, Laird N, Peterson L, Teich J, Burdick E, Hickey M, Kleefield S, Shea B, Vliet MV, Seger D. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA*. 1998; 280: 1311-6.
19. Teich J, Merchia P, Schmiz J, Kuperman G, Spurr C, Bates D. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch intern med*. 2000; 160: 2741 - 2747.
20. Guchelaar H, Kalmeijer M. The potential role of computerisation an information technology in improving prescribing in hospitals. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 83-7.
21. Fontan J, Maneglier V, Nguyen V, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals : computerized unit dose drug dispensing system versus stock distribution system. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 112-7.
22. Kuperman GJ, Gibson RF. Computer physician order entry: benefits, costs, and issues. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 31-9.
23. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004; 113: 59-63.
24. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *Jama*. 1998; 280: 1339-46.

25. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1409-16.
26. Bates D, Cohen M, Leape L, Overhage J, Shabot M, Sheridan T. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *JAMA*. 2001; 8: 299-308.
27. Raschke R, Gollihare B, Wunderlich T, Guidry J, Leibowitz A, Peirce J, Lemelson L, Heisler M, Susong C. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. *JAMA*. 1998; 280: 1317 - 20.
28. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12: 194-200.
29. Haumschild M, Ward E, Bishop J, Haumshild M. Pharmacy-based computer system for monitoring and reporting drug interactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1987; 44: 345-8.
30. Glassman P, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions : benefits and barriers to using automated alerts. *Med Care*. 2002; 40: 1161-71.
31. Breuillard N, *L'automatisation de la dispensation en milieu hospitalier : le modèle américain et son application en France*, in Pharmacy. 1999, Université René Descartes: Paris. p. 103.
32. Cohen E, Serour S, Zelovics M. L'automatisation en l'an 2000. *Pharmactuel*. 2000; 33: 164-7.
33. Slee A, Farrar K, Hughes D. Implementing an automated dispensing system. *The pharmaceutical journal*. 2002; 268: 437-8.
34. Mahoney CD, Berard-Collins CM, Coleman R, Amaral JF, Cotter CM. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 1969-77.
35. Van Gijssel-Wiersma DG, Van den Bemt PM, Walenbergh-van Veen MC. Influence of computerised medication charts on medication errors in a hospital. *Drug Saf*. 2005; 28: 1119-29.
36. Bouaud J, Seroussi B, Antoine EC, Zelek L, Spielmann M. A before-after study using OncoDoc, a guideline-based decision support-system on breast cancer management: impact upon physician prescribing behaviour. *Medinfo*. 2001; 10: 420-4.
37. Miller P, *Expert critiquing systems: practice-based medical consultation by computer*, New York: Springer-Verlag, 1986.
38. Clayton P, Hripcsak G. Decision support in healthcare. *Int J Med Inform*. 1995; 39: 59-66.
39. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *Bmj*. 2005; 330: 765.
40. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, Sam J, Haynes RB. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *Jama*. 2005; 293: 1223-38.
41. Nies J, Colombet I, Degoulet P, Durieux P. Determinants of success for computerized clinical decision support systems integrated in CPOE systems: a systematic review. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006: 594-8.
42. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, Classen DC, Bates DW. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007; 14: 29-40.
43. Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 785-92.
44. Seger AC, Jha AK, Bates DW. Adverse drug event detection in a community hospital utilising computerised medication and laboratory data. *Drug Saf*. 2007; 30: 817-24.
45. Ash JS, Gorman PN, Seshadri V, Hersh WR. Computerized physician order entry in U.S. hospitals: results of a 2002 survey. *J Am Med Inform Assoc*. 2004; 11: 95-9.
46. Ash JS, Bates DW. Factors and forces affecting EHR system adoption: report of a 2004 ACMI discussion. *J Am Med Inform Assoc*. 2005; 12: 8-12.
47. Couffon-Partant C, *Informatisation de la prescription dans les établissements de santé français*. 2001, Paris V: Paris.
48. Eslami S, Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients-A systematic review. *Int J Med Inform*. 2007.
49. Bates D, Miller E, Cullen D, Burdick L, Williams L, Laird N, Petersen L, Small S, Sweitzer B, Vliet MV, Leape L. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. *Arch intern med*. 1999; 159: 2553-60.

50. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, Hebert PM, Schainker EG, McLaughlin TJ, Bauchner H. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics*. 2008; 121: e421-7.
51. King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003; 112: 506-9.
52. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Despond M, Pugin D, Rivara-Mangeat C, Koch M, Vial M, Iten A, Lovis C. A risk analysis method to evaluate the impact of a Computerized Provider Order Entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc*. 2008.
53. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics*. 2007; 119: e77-85.
54. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Boyle D, Leape L. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc*. 1999; 6: 313-21.
55. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, Bentley TD, Teater P, Thomas A, Payne B, Ahmad A. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc*. 2002; 9: 529-39.
56. Eslami S, Abu-Hanna A, de Keizer NF. Evaluation of outpatient computerized physician medication order entry systems: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007; 14: 400-6.
57. Steele AW, Eisert S, Witter J, Lyons P, Jones MA, Gabow P, Ortiz E. The effect of automated alerts on provider ordering behavior in an outpatient setting. *PLoS Med*. 2005; 2: e255.
58. Taylor LK, Kawasumi Y, Bartlett G, Tamblyn R. Inappropriate prescribing practices: the challenge and opportunity for patient safety. *Healthc Q*. 2005; 8 Spec No: 81-5.
59. Galanter WL, Didomenico RJ, Polikaitis A. A trial of automated decision support alerts for contraindicated medications using computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2005; 12: 269-74.
60. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2741-7.
61. Abookire SA, Teich JM, Sandige H, Paterno MD, Martin MT, Kuperman GJ, Bates DW. Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system. *Proc AMIA Symp*. 2000: 2-6.
62. Hsieh TC, Kuperman GJ, Jaggi T, Hojnowski-Diaz P, Fiskio J, Williams DH, Bates DW, Gandhi TK. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. *J Am Med Inform Assoc*. 2004; 11: 482-91.
63. Koppel R. Defending computerized physician order entry from its supporters. *Am J Manag Care*. 2006; 12: 369-70.
64. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, Rochon PA. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2008; 23: 451-8.
65. Campbell EM, Sittig DF, Ash JS, Guappone KP, Dykstra RH. Types of unintended consequences related to computerized provider order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006; 13: 547-56.
66. Ash JS, Sittig DF, Poon EG, Guappone K, Campbell E, Dykstra RH. The extent and importance of unintended consequences related to computerized provider order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2007; 14: 415-23.
67. Ash JS, Sittig DF, Dykstra RH, Guappone K, Carpenter JD, Seshadri V. Categorizing the unintended sociotechnical consequences of computerized provider order entry. *Int J Med Inform*. 2007; 76 Suppl 1: 21-7.
68. Ash JS, Berg M, Coiera E. Some unintended consequences of information technology in health care: the nature of patient care information system-related errors. *J Am Med Inform Assoc*. 2004; 11: 104-12.
69. Horsky J, Zhang J, Patel VL. To err is not entirely human: complex technology and user cognition. *J Biomed Inform*. 2005; 38: 264-6.
70. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, Strom BL. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *Jama*. 2005; 293: 1197-203.
71. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, Hebert PM, Schainker EG, Landrigan CP. Medication errors related to computerized order entry for children. *Pediatrics*. 2006; 118: 1872-9.
72. Zhan C, Hicks RW, Blanchette CM, Keyes MA, Cousins DD. Potential benefits and problems with computerized prescriber order entry: analysis of a voluntary medication error-reporting database. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63: 353-8.
73. Wears RL, Berg M. Computer technology and clinical work: still waiting for Godot. *Jama*. 2005; 293: 1261-3.

74. Callen JL, Westbrook JI, Braithwaite J. The effect of physicians' long-term use of CPOE on their test management work practices. *J Am Med Inform Assoc*. 2006; 13: 643-52.
75. Weiner JP, Kfuri T, Chan K, Fowles JB. "e-Iatrogenesis": the most critical unintended consequence of CPOE and other HIT. *J Am Med Inform Assoc*. 2007; 14: 387-8; discussion 389.
76. Campbell EM, Sittig DF, Ash JS, Guappone KP, Dykstra RH. In reply to: "e-Iatrogenesis: The most critical consequence of CPOE and other HIT". *J Am Med Inform Assoc*. 2007.
77. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, Bayir H, Orr RA. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics*. 2005; 116: 1506-12.
78. Upperman JS, Staley P, Friend K, Benes J, Dailey J, Neches W, Wiener ES. The introduction of computerized physician order entry and change management in a tertiary pediatric hospital. *Pediatrics*. 2005; 116: e634-42.
79. Del Beccaro MA, Jeffries HE, Eisenberg MA, Harry ED. Computerized provider order entry implementation: no association with increased mortality rates in an intensive care unit. *Pediatrics*. 2006; 118: 290-5.
80. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp*. 2002: 602-6.
81. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*. 2002; 27: 377-82.
82. Ahearn MD, Kerr SJ. General practitioners' perceptions of the pharmaceutical decision-support tools in their prescribing software. *Med J Aust*. 2003; 179: 34-7.
83. Taylor LK, Tamblyn R. Reasons for physician non-adherence to electronic drug alerts. *Medinfo*. 2004; 11: 1101-5.
84. Ashworth M. Re: GPs' views on computerized drug interaction alerts. *J Clin Pharm Ther*. 2002; 27: 311-2.
85. Feldstein A, Simon SR, Schneider J, Krall M, Laferriere D, Smith DH, Sittig DF, Soumerai SB. How to design computerized alerts to safe prescribing practices. *Jt Comm J Qual Saf*. 2004; 30: 602-13.
86. Glassman PA, Belperio P, Simon B, Lanto A, Lee M. Exposure to automated drug alerts over time: effects on clinicians' knowledge and perceptions. *Med Care*. 2006; 44: 250-6.
87. Raebel MA, Carroll NM, Kelleher JA, Chester EA, Berga S, Magid DJ. Randomized trial to improve prescribing safety during pregnancy. *J Am Med Inform Assoc*. 2007; 14: 440-50.
88. Lerma Gaude V, Poveda Andres JL, Font Noguera I, Planells Herrero C. [Alerts system associated with computerized physician order entry: analysis and identification of improvement points]. *Farm Hosp*. 2007; 31: 276-82.
89. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2625-31.
90. Oppenheim MI, Vidal C, Velasco FT, Boyer AG, Cooper MR, Hayes JG, Frayer WW. Impact of a computerized alert during physician order entry on medication dosing in patients with renal impairment. *Proc AMIA Symp*. 2002: 577-81.
91. Peterson JF, Kuperman G, Shek C, Bates DW. Physician responses to life-threatening drug-drug interaction alerts. *J Gen Intern Med*. 2001; 16: 212.
92. Eslami S, Abu-Hanna A, de Keizer NF, de Jonge E. Errors associated with applying decision support by suggesting default doses for aminoglycosides. *Drug Saf*. 2006; 29: 803-9.
93. Seidling HM, Al Barmawi A, Kaltschmidt J, Bertsche T, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Detection and prevention of prescriptions with excessive doses in electronic prescribing systems. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 1185-92.
94. Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006; 13: 138-47.
95. Reason J. Human error: models and management. *Bmj*. 2000; 320: 768-70.
96. Spina JR, Glassman PA, Belperio P, Cader R, Asch S. Clinical relevance of automated drug alerts from the perspective of medical providers. *Am J Med Qual*. 2005; 20: 7-14.
97. Murphy JE, Forrey RA, Desiraju U. Community pharmacists' responses to drug-drug interaction alerts. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61: 1484-7.
98. Smith WD, Hatton RC, Fann AL, Baz MA, Kaplan B. Evaluation of drug interaction software to identify alerts for transplant medications. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 45-50.
99. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001; 41: 200-4.
100. Gaikwad R, Sketris I, Shepherd M, Duffy J. Evaluation of accuracy of drug interaction alerts triggered by two electronic medical record systems in primary healthcare. *Health Informatics J*. 2007; 13: 163-77.

101. Pham PA. Drug-drug interaction programs in clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 396-8.
102. Mishelevich D, Slyke DV. Application development system: The software architecture of the IBM Health Care Support/DL/I-Patient Care System. *IBM system journal*. 1980; 19: 478-504.
103. Mishelevich D, Slyke DV. The IBM Patient Care System: an overview of its software. *ACM SIGMIS Database*. 1980; 11: 64-75.
104. Rudnichi A, Brion F, Arnaud P, Lombrail Y, Aujard Y, Boisson A, Leglise J, Brodin M, *Prescription pharmaceutique informatisée dans PCS : principe et expérience*, in Informatique et médicaments, P Degoulet, M Fieschi, Editors. 1989, Springer - Verlag: Paris.
105. Husson M, Mangeot A, *THERIAQUE : Information sur le médicament et aide à la dispensation*, in Informatique & Santé, S- Velagre, Editor. 1989: Paris.
106. Amiel M, Husson M. The THERIAQUE database and information on side effects of drugs. *Therapie*. 1994; 49: 455-8.
107. Penning J, Samson B, Baxter A. Reversal of epidural morphine - induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. *Can J Anaesth*. 1988; 35: 599 - 604.
108. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants : comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs*. 2000; 60: 23-33.
109. *VIDAL 2008 - Le dictionnaire*, Paris: OVP - VIDAL, 2008.
110. Hansten P. Understanding drug-drug interactions. *Science & medicine*. 1998: 16-25.
111. Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 94-7.
112. Shabot MM. Ten commandments for implementing clinical information systems. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2004; 17: 265-9.
113. Goud R, Jaspers MW, Hasman A, Peek N. Subjective usability of the CARDSS guideline-based decision support system. *Stud Health Technol Inform*. 2008; 136: 193-8.
114. Zheng K, Padman R, Johnson MP, Diamond HS. Understanding technology adoption in clinical care: clinician adoption behavior of a point-of-care reminder system. *Int J Med Inform*. 2005; 74: 535-43.
115. Edmond ED, Al-Hamouz S, Tallis RC, Vellodi C. Determining drug-drug interactions and related effects on microcomputers. *Comput Biomed Res*. 1987; 20: 85-98.
116. Van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, Van der Pol WS, Leufkens HG. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci*. 2000; 22: 62-6.
117. Tamblyn R, Huang A, Taylor L, Kawasumi Y, Bartlett G, Grad R, Jacques A, Dawes M, Abrahamowicz M, Perreault R, Winslade N, Poissant L, Pinsonneault A. A Randomized Trial of the Effectiveness of On-Demand vs. Computer-Triggered Drug Decision-Support in Primary Care. *J Am Med Inform Assoc*. 2008.
118. Ko Y, Abarca J, Malone DC, Dare DC, Geraets D, Houranieh A, Jones WN, Nichol WP, Schepers GP, Wilhardt M. Practitioners' views on computerized drug-drug interaction alerts in the VA system. *J Am Med Inform Assoc*. 2007; 14: 56-64.
119. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76: 85-96.
120. Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y, Murphy JE, Armstrong EP, Skrepnek GH, Jones WN, Schepers GP, Nichol WP, Houranieh A, Dare DC, Hoey CT, Malone DC. Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. *Am J Manag Care*. 2007; 13: 573-8.
121. Bergk V, Gasse C, Schnell R, Haefeli WE. Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60: 595-602.
122. Krall MA, Sittig DF. Subjective assessment of usefulness and appropriate presentation mode of alerts and reminders in the outpatient setting. *Proc AMIA Symp*. 2001: 334-8.
123. Shah NR, Seger AC, Seger DL, Fiskio JM, Kuperman GJ, Blumenfeld B, Recklet EG, Bates DW, Gandhi TK. Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc*. 2006; 13: 5-11.
124. Van der Sijs H, Aarts J, Van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning off frequently overridden drug alerts: limited opportunities for doing it safely. *J Am Med Inform Assoc*. 2008.
125. Handler JA, Feied CF, Coonan K, Vozenilek J, Gillam M, Peacock PR, Jr., Sinert R, Smith MS. Computerized physician order entry and online decision support. *Acad Emerg Med*. 2004; 11: 1135-41.
126. Saleem JJ, Patterson ES, Militello L, Render ML, Orshansky G, Asch SM. Exploring barriers and facilitators to the use of computerized clinical reminders. *J Am Med Inform Assoc*. 2005; 12: 438-47.
127. Charlet J. *L'ingénierie des connaissances, entre science de l'information et science de gestion*. in Cerisy "Activité, connaissance, organisation". 2005.
128. Gruber T. A translation approch to portable ontology specifications. *Knowledge Acquisition*. 1993; 5: 199-220.

129. Bachimont B, *Engagement sémantique et engagement ontologique: conception et réalisation d'ontologie en ingénierie des connaissances*, in Ingénierie des connaissances, R Teulier, J Charlet, P Tchounikine, Editors. 2000, L'Harmattan: Paris.
130. Charlet J, *L'ingénierie des connaissances: developpements, résultats et perspectives pour la gestion des connaissances médicales*. 2002, Université Paris 6: Paris.
131. Charlet J, Zacklad M, Kassel G, Bourigault D, *Ingénierie des connaissances: évolutions récentes et nouveaux défis*, Paris: Eyrolles, 2000.
132. Condamines A, *Sémantique et corpus, quelles rencontres possibles ?*, in Sémantique et corpus, Lavoisier, Editor. p. 15-38.
133. Condamines A, *Aide à l'acquisition de connaissances par l'étude de terminologie*, in Acquisition et ingenierie des connaissances : Tendances actuelles, Cépadues, Editor. 1996, N Aussenac - Gilles , P Laublet , C Reynaud: Toulouse.
134. Bourigault D, Aussenac-Gilles N, Charlet J, *Construction de ressources terminologiques ou ontologiques à partir de textes: un cadre unificateur pour trois études de cas*, in Revue d'intelligence artificielle, Lavoisier, Editor. 2004. p. 87-110.
135. Bachimont B, *Corpus et connaissances: de l'extraction linguistique à la modélisation conceptuelle*, in Sémantique et corpus.
136. Bourigault D. *Upery: un outil d'analyse distributionnelle étendue pour la construction d'ontologies à partir de corpus*. in 9ème conférence annuelle sur le traitement automatique des langues (TALN 2002). 2002. Nancy.
137. Bourigault D, *Un analyseur syntaxique opérationnel: SYNTEX*, in Laboratoire CLLE-ERSS (UMR 5263). 2007, Toulouse-Le Mirail: Toulouse. p. 158.
138. Bourigault D, Fabre C, Frérot C, Jacques MC, Ozdowska S. *Syntex, analyseur syntaxique de corpus*. in 12èmes journées sur le traitement automatique des langues naturelles. 2005. Dourdan.
139. Bourigault D, Lépine P, *Utilisation d'un logiciel d'extraction de terminologie (LEXTER) en acquisition des connaissances*, in Acquisition et ingénierie des connaissances : tendances actuelles, C- Edition, Editor. 1996, N Aussenac - Gilles , P Laublet , C Reynaud: Toulouse.
140. Liu JH, Milstein C, Sene B, Venot A. Object-oriented modeling and terminologies for drug contraindications. *Methods Inf Med*. 1998; 37: 45-52.
141. Duclos C, Venot A. Structured representation of drug indications: lexical and semantic analysis and object-oriented modeling. *Methods Inf Med*. 2000; 39: 83-7.
142. Duclos-Cartolano C, Venot A. Building and evaluation of a structured representation of pharmacokinetics information presented in SPCs: from existing conceptual views of pharmacokinetics associated with natural language processing to object-oriented design. *J Am Med Inform Assoc*. 2003; 10: 271-80.
143. Bourigault D. *LEXTER, a terminology extraction software for knowledge acquisition from texts*. in 9th Knowledge Acquisition for Knowledge Based System Workshop (KAW'95). 1995. Banff - Canada.
144. Bourigault D. *Extraction et structuration automatique de terminologie pour l'aide à l'acquisition des connaissances à partir de textes*. in 9ème congrès reconnaissance des formes et intelligence artificielle. 1994.
145. Duclos C, Cartolano GL, Ghez M, Venot A. Structured representation of the pharmacodynamics section of the summary of product characteristics for antibiotics: application for automated extraction and visualization of their antimicrobial activity spectra. *J Am Med Inform Assoc*. 2004; 11: 285-93.
146. Shiffman RN, Liaw Y, Brandt CA, Corb GJ. Computer-based guideline implementation systems: a systematic review of functionality and effectiveness. *J Am Med Inform Assoc*. 1999; 6: 104-14.
147. Seroussi B, Bouaud J, Gligorov J, Uzan S. Supporting multidisciplinary staff meetings for guideline-based breast cancer management: a study with OncoDoc2. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007: 656-60.
148. Seroussi B, Bouaud J, Dreau H, Falcoff H, Riou C, Joubert M, Simon C, Simon G, Venot A. ASTI: a guideline-based drug-ordering system for primary care. *Stud Health Technol Inform*. 2001; 84: 528-32.
149. Seroussi B, Bouaud J, Chatellier G, Venot A. Development of computerized guidelines for the management of chronic diseases allowing to position any patient within recommended therapeutic strategies. *Stud Health Technol Inform*. 2004; 107: 154-8.
150. Bouaud J, Seroussi B, Falcoff H, Venot A. Design factors for success or failure of guideline-based decision support systems: an hypothesis involving case complexity. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006: 71-5.
151. Séroussi B, Bouaud J, Dréau H, Falcoff H, Venot A. *Modalités d'interaction avec des systèmes d'aide à la décision médicale par alerte ou à la demande pour délivrer des recommandations: une étude préliminaire dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension*. in IC'2004: 15èmes journées francophones d'ingénierie des connaissances. 2004. Lyon.

152. Karras BT, Nath SD, Shiffman RN. A preliminary evaluation of guideline content mark-up using GEM--an XML guideline elements model. *Proc AMIA Symp*. 2000: 413-7.
153. Georg G, Colombet I, Jaulent MC. Structuring Clinical Guidelines through the Recognition of Deontic Operators. *Stud Health Technol Inform*. 2005; 116: 151-6.

Liste des figures

Figure 1: classification des événements médicamenteux iatrogènes (EMI). 18
Figure 2: implantations de systèmes informatiques dans le circuit du médicament. 31
Figure 3 : typologie des conséquences des CPOE selon Ash JS et al[67]. 48
Figure 4 : classification des erreurs induites par les CPOE. 49
Figure 5 : processus de prescription et de prise de décision avec un système CPOE-CDSS selon Van der Sijs et al[94]. 56
Figure 6 : application l'approche « système » à l'utilisation des CDSS selon Van der Sijs et al[94]. 59
Figure 7 : fonctionnement actuel des systèmes de détection des IAM. 75
Figure 8 : algorithme proposé pour l'amélioration de la spécificité des systèmes de détection des IAM. 81
Figure 9 : algorithme de présentation des alertes. 83
Figure 10 : modèle des contre-indications des médicaments selon Liu JH et al[140]. 95
Figure 11 : modèle des indications des médicaments selon Duclos C et al[141]. 98
Figure 12 : modèle préliminaire de la pharmacocinétique selon Duclos-Cartolano et al[142]. 100
Figure 13 : modèle de la pharmacocinétique selon Duclos-Cartolano C et al[142]. 103
Figure 14 : modèle du spectre d'activité des antibiotiques selon Duclos C et al[145]. 106
Figure 15 : Formulaire d'entrée de l'interface de TERMONTO. 111
Figure 16 : formulaire de validation des candidats – termes de l'interface TERMONTO. 112
Figure 17 : interface du logiciel PROTEGE®. 113
Figure 18 : structuration d'une monographie d'interaction médicamenteuse. 116
Figure 19 : modèle préliminaire des IAM. 117
Figure 20 : modèle des IAM. 119
Figure 21 : modèle des précautions d'emploi. 121
Figure 22 : modèle des modalités de réalisation des examens. 122
Figure 23 : modèle des mécanismes. 123
Figure 24 : modèle des mécanismes pharmacocinétiques. 125
Figure 25 : modèle des modifications de l'élimination. 126
Figure 26 : modèle des modifications de la sécrétion des médicaments. 127
Figure 27 : modèle des limitations d'une interaction médicamenteuse. 128
Figure 28 : modèle des facteurs de risques d'une interaction médicamenteuse. 129
Figure 29 : modèle des conséquences d'une interaction médicamenteuse. 130
Figure 30 : interface GEM-Cutter. 135
Figure 31 : organisation du projet OncoDoc. 137
Figure 32 : site web OncoDoc. 138
Figure 33 : X-DIE, éditeur de fichiers XML. 146

Liste des tableaux

Tableau 1: types d'erreurs médicamenteuses. 23
Tableau 2: causes proximales d'erreurs dans l'utilisation des médicaments. 25
Tableau 3: répartition des causes proximales d'erreurs dans le circuit du médicament. 26
Tableau 4: classification des anomalies observées dans un circuit du médicament. 27
Tableau 5 : répartition des IAM détectées par PCS®. 65
Tableau 6 : taxonomie des IAM « overridée ». 66
Tableau 7 : niveau de contrainte et catégories des alertes « overridées ». 67
Tableau 8 : les erreurs d'information. 67
Tableau 9 : alertes justifiées. 69
Tableau 10 : spécifications pour l'amélioration des systèmes de détection des IAM. 80
Tableau 11 : groupes sémantiques des candidats termes du domaine de la pharmacocinétique[142]. 102
Tableau 12 : concepts du domaine du spectre d'activité des antibiotiques 105
Tableau 13 : répartition des termes-candidats. 115
Tableau 14 : évaluation du modèle. 148
Tableau 15 : variabilité inter-utilisateur. 150
Tableau 16 : les 20 premières IAM signalées par le système PCS®. 156

Résumé

Depuis plus de 30 ans, l'informatique est utilisée dans le domaine médical. Son utilisation tend à se généraliser depuis qu'elle est présentée comme un moyen permettant de réduire l'iatrogénie. Cependant, on assiste depuis le début des années 2000 à une augmentation du nombre d'études tempérant l'enthousiasme que ces systèmes suscitaient à l'origine.

En effet, il apparaît que leur implantation impacte l'organisation du travail médical et que les recommandations réalisées par les systèmes d'aide à la décision-Clinical Decision Support Systems (CDSS) ne sont pas toujours cliniquement pertinentes. Les conséquences de ces modifications/anomalies vont du rejet du système par les utilisateurs à une diminution de la sécurité du patient. Les systèmes de détection des interactions font partie des premiers CDSS ayant été mis au point. Ils sont également le sujet de critiques relatives à la non-pertinence de leurs interventions.

Dans ce contexte, nous avons essayé de proposer des modifications algorithmiques pour ces systèmes ainsi que les connaissances nécessaires à leur fonctionnement, dans le but d'améliorer la pertinence clinique de leurs recommandations. L'objectif de ce travail est de proposer un algorithme et la base de connaissances nécessaire à son fonctionnement, pour améliorer la spécificité des systèmes de détection des IAM. Ce travail couvre aussi bien la construction de l'algorithme que la modélisation et l'acquisition des connaissances nécessaire à son fonctionnement.

La méthodologie que nous avons suivie, est triple. Dans un premier temps, nous avons effectué une analyse des alertes signalées par un système de détection des IAM, utilisé dans un hôpital parisien. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les raisons motivant les utilisateurs pour passer outre les alertes produites par le système. A partir de cette étude, nous avons pu proposer un ensemble de spécifications et un algorithme répondant à ces spécifications.

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à la modélisation et à l'acquisition des connaissances relatives aux IAM. Cette deuxième étape fut réalisée en utilisant les techniques de l'ingénierie des connaissances et plus particulièrement les techniques de l'ingénierie documentaire. Le résultat pratique de cette deuxième étape est la base de connaissances sur les IAM et l'éditeur de fichiers XML ayant servi à l'encoder. Cet éditeur utilise le modèle que

nous avons développé grâce à une application des techniques d'extraction des connaissances à partir des textes.

En dernier lieu, nous avons recherché, au travers d'une étude descriptive, s'il existe un lien entre les alertes (association médicamenteuse), le service où l'alerte est signalée et la réponse (acceptation/rejet) de l'utilisateur. Il apparaît que l'existence de ce lien est probable, ce qui ouvre la voie à l'adaptation des alertes (intrusives/non intrusives) en fonction de l'utilisateur.

Les résultats théoriques que nous avons obtenus, nous encouragent à poursuivre nos recherches dans ce domaine, pour mettre en application l'algorithme et la base de connaissances que nous avons développés. Nous sommes également motivés pour étendre notre champ de recherche dans le domaine du data-mining, afin de permettre aux systèmes informatisés de connaître « les méthodes de prescription des médecins ».