

■ Revues générales

L'IA pour résoudre les problèmes liés à la pharmacothérapie : le projet AVICENNE dans les anti-thrombotiques

RÉSUMÉ : Un système avancé d'aide à la décision pour sécuriser les traitements anti-thrombotiques chez les patients hospitalisés, appelé AVICENNE, est implanté depuis 2018 au sein du groupe hospitalier de territoire (GHT) Sud Lorraine avec le soutien de l'agence régionale de santé Grand Est. Cet article présente les résultats d'une étude conduite auprès de deux établissements publics (1 700 lits) ayant mis en place AVICENNE et ayant enregistré 6 432 alertes en 24 mois dont 31 % sur des anti-thrombotiques.

Ce système et l'échange médico-pharmaceutique qui en résulte sont des barrières de sécurité dans la prise en charge médicamenteuse des patients. La modélisation de situations comprenant des problèmes liés à la pharmacothérapie (PLP) dans le domaine des anti-thrombotiques est incontournable.



E. DUFAY¹, A. POTIER²

¹ Centre hospitalier de LUNÉVILLE.

² Centre hospitalier régional universitaire de NANCY.

■ Contexte

En France, les trois enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) ont eu pour but de mesurer la survenue des événements indésirables graves (EIG) liés au processus de soins ; la part des événements jugés évitables y est évaluée [1, 2]. Aucune diminution significative du taux d'EIG n'est observée entre les enquêtes.

Ces enquêtes ont également restitué la part des EIG associés aux médicaments. Dans ENEIS 2004 et 2009, plus des 2/3 d'entre eux sont jugés évitables. Dans ENEIS 2019, plus de la moitié le sont.

L'iatrogénie médicamenteuse représente un coût humain et économique considérable : jusqu'à 30 000 décès et 130 000 hospitalisations par an [3]. D'après Legrain *et al.*, elle s'avère 3 fois

plus fréquente et plus sévère après 65 ans ; elle représente 10 % des hospitalisations du sujet âgé et 20 % après 80 ans [4].

Les données nationales sont confortées par les synthèses récurrentes de l'OMS et les publications internationales qui démontrent le caractère mondial du problème [5, 6].

Par ailleurs, la France est un pays développé ayant une forte proportion de dépenses pharmaceutiques qui représentent 13,3 % des dépenses de santé [7]. Les prescriptions semblent fréquemment non conformes aux recommandations de l'autorisation de mise sur le marché ou aux données acquises de la science [CNAM 2022]. Paradoxalement la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé est une des organisations les moins bien sécurisées en regard

Revue générale

de l'utilisation de produits considérés comme dangereux (HAS –Certifications 2000, 2004, 2007, 2010 et 2014). Quant aux activités de pharmacie clinique, elles s'implantent lentement et insuffisamment dans nos établissements de santé.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions est l'une des activités de pharmacie clinique : c'est une barrière sécuritaire pour les patients et les professionnels de santé, et une obligation réglementaire en France [8]. Un des buts de cet acte est la recherche de PLP, définis comme des événements ou circonstances impliquant un traitement médicamenteux qui interfèrent réellement ou potentiellement avec l'atteinte des objectifs de santé ciblés [9]. Le corollaire de leur recherche est le signalement au prescripteur, *via* une intervention pharmaceutique, des conduites à tenir pour optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients.

En permettant la résolution rapide de problèmes, l'intelligence artificielle (IA) offre une opportunité unique pour améliorer la qualité du service public [10]. L'IA est d'abord et avant tout un ensemble d'outils numériques au service de l'humain. L'implantation de systèmes avancés d'aide à la décision pharmaceutique (SADP) est la porte d'entrée retenue dans le projet AVICENNE (Algorithmes dont l'utilisation est Valorisée par l'Informatisation de la démarche Clinique EN pharmacie clinique).

Le but d'AVICENNE est de renforcer la prestation des pharmaciens cliniciens auprès des médecins pour améliorer la pertinence de leurs prescriptions [11].

La détection de problèmes liés aux anti-thrombotiques (AT) est analysée. Cette classe thérapeutique est la cible de l'étude présentée car elle prend une grande part dans l'iatrogénie liée aux médicaments [12]. C'est l'une des quatre classes thérapeutiques les plus impliquées dans l'iatrogénie du sujet âgé [13]. Chez le sujet insuffisant rénal,

les AT sont à l'origine de 34 % des effets indésirables, sachant que ces derniers ne représentent qu'une part (près de la moitié) des événements indésirables médicamenteux [14].

Méthode

L'étude concerne deux établissements publics de santé faisant partie du Groupe hospitalier de territoire (GHT) Sud Lorraine : le centre hospitalier de Lunéville et le centre hospitalier régional universitaire de Nancy, soit 1 700 lits. Tel un assistant thérapeutique, le SADP AVICENNE s'y implante fin 2018. Il associe simultanément à une base de connaissances progressivement formalisée sur le médicament, les données de santé structurées du patient et le logiciel PHARMACCLASS (Keenturtle) qui assure des fonctions de raisonnement logique et d'interopérabilité des données. Grâce à cette triangulation active, PHARMACCLASS émet des alertes lorsqu'il existe un risque lié aux médicaments chez un patient. Les alertes et leur traitement sont enregistrés en continu dans le logiciel PHARMACCLASS.

Les pharmaciens enrichissent la base de connaissances AVICENNE qui collige

des situations cliniques impliquant le médicament. En novembre 2021, elle comporte 175 situations modélisées dont 26 (14,9 %) concernent les principes actifs anti-thrombotiques (**fig. 1**). Elle intègre les dernières recommandations de pratique clinique issues de sociétés savantes internationales. Les algorithmes pharmaceutiques sont créés à partir d'informations officielles sur le médicament (Thériaque du Centre national hospitalier de l'information sur le médicament). Sont également prises en compte l'expérience clinique dans la résolution des problèmes liés à la pharmacothérapie ainsi que leur criticité : fréquence, gravité et probabilité de non-détection.

Chaque situation modélisée est structurée selon deux volets. Dans le volet 1, le PLP est caractérisé notamment par une dénomination, une référence issue de la classification de la Société française de pharmacie clinique [15], une conséquence clinique, un PLP, un ensemble d'éléments décisionnels reliés entre eux par des opérateurs mathématiques/logiques/temporels en logique de description et la règle informatique correspondante dans PHARMACCLASS élaborée selon un modèle computationnel défini. Ce 1^{er} volet aboutit aux alertes.

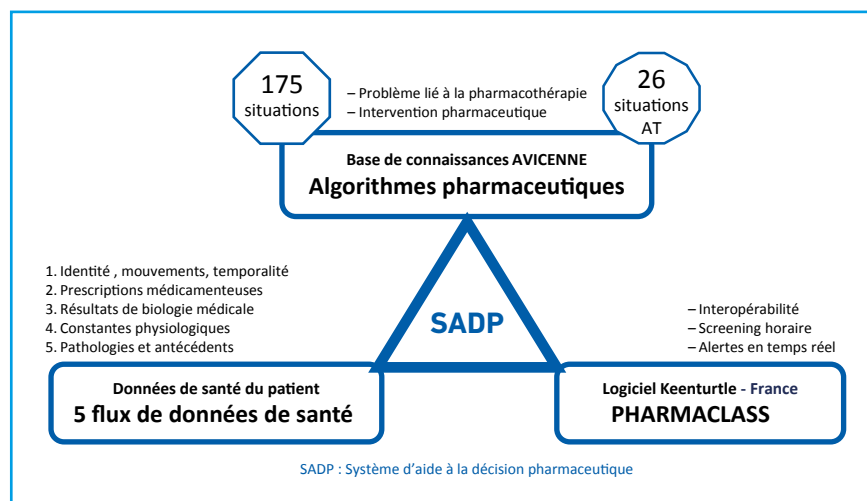


Fig. 1 : La triangulation active du SADP AVICENNE.

Le 2nd volet fait correspondre à chaque PLP des éléments d'appréciation complémentaires ainsi qu'un ensemble de conduites à tenir pour guider le pharmacien dans son anamnèse ; il constitue la supervision humaine du SADP.

PLP et conduites à tenir sont le contenu de l'intervention pharmaceutique auprès du prescripteur. Ce dernier, au cours de l'échange médico-pharmaceutique, prend une décision éclairée et modifie ou non sa prescription en tant que de besoin.

La proportion des PLP liés aux anti-thrombotiques est évaluée en regard

de ceux détectés grâce à l'ensemble des situations déjà modélisées dans AVICENNE. L'étude prend en compte les données sur la période de décembre 2018 à novembre 2021. L'accroissement du nombre d'algorithmes utilisés est progressif sur cette période.

Résultats

En 24 mois, sur 6 432 alertes, 1 987 ciblent les anti-thrombotiques (30,9 %). Le pharmacien clinicien transmet aux médecins 710 PLP relatifs aux AT (vs 1 795 par ailleurs) sur les 1 150 alertes considérées comme un PLP (vs 2 708).

Pour 26 situations modélisées impliquant des anti-thrombotiques, 1 987 alertes émises par PHARMACCLASS sont analysées. Ne sont pas considérées comme des PLP, 299 d'entre elles car elles relèvent de problèmes dans les systèmes d'information. Dénommés KO techniques, ils concernent : ceux de l'établissement (ex : données incomplètes, gestion des mouvements défaillante), ceux liés à un défaut de conception de l'algorithme (ex : ambiguïté, complétude, sensibilité) ou ceux associés à PHARMACCLASS (ex : intégration des données).

Sur 1 688 alertes restantes et considérées comme des PLP potentiels, l'expertise

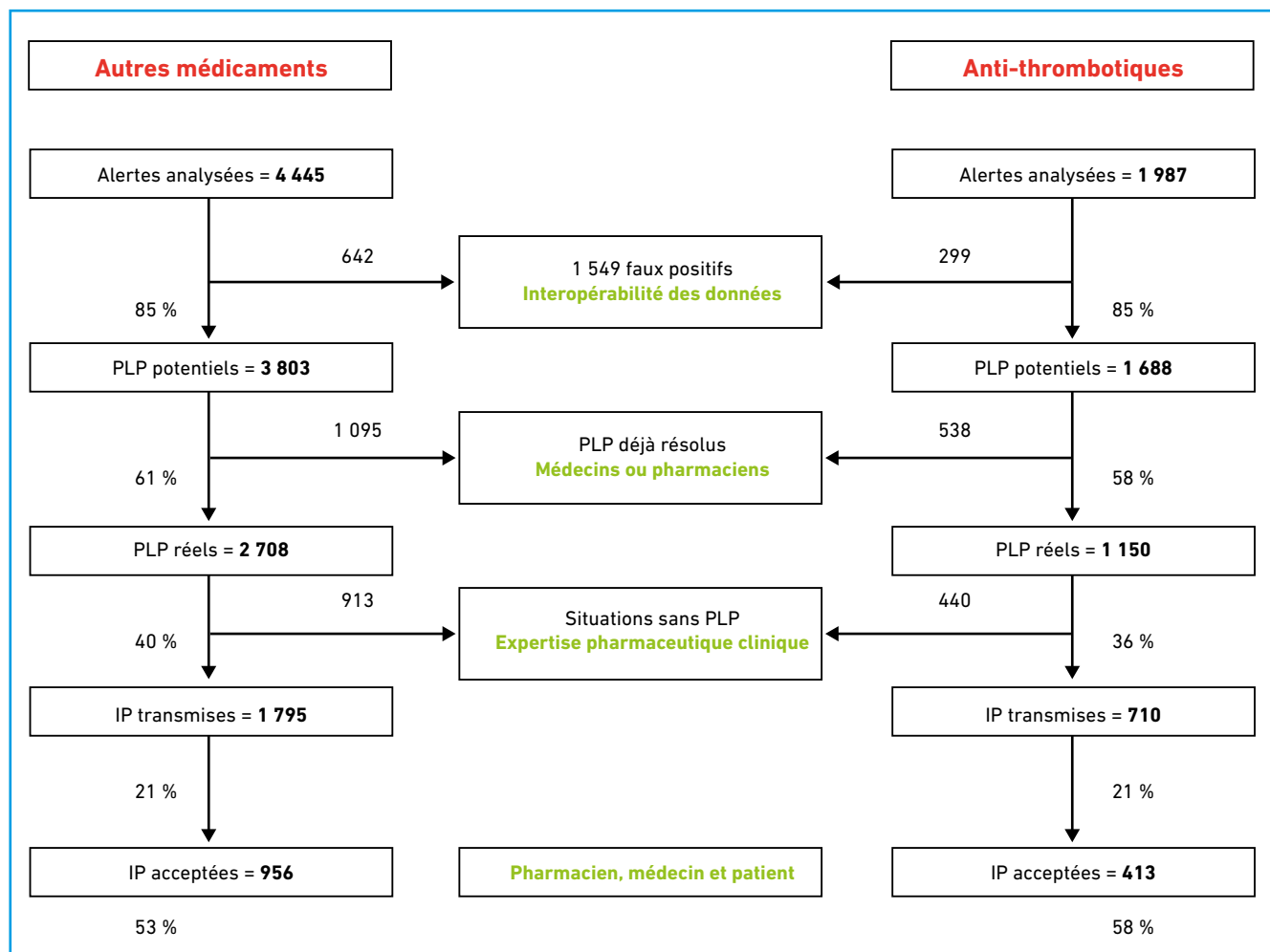


Fig. 2 : Alertes analysées concernant les traitements anti-thrombotiques vs les autres médicaments [problèmes liés à la pharmacothérapie : DRP ; interventions pharmaceutiques : PI].

Revue générale

pharmaceutique en écarte encore 538 car elles ont déjà été résolues par un médecin ou un autre pharmacien clinicien. Enfin, 440 PLP réels ne sont pas transmis aux médecins en raison de l'expertise pharmaceutique qui juge l'évolution de la situation en cours comme favorable.

Au final, 710 PLP relatifs aux médicaments anti-thrombotiques sont transmis et les médecins modifient leur prescription pour 413 d'entre eux (vs 956). Le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques relatives aux AT est de 58,2 % vs 53,2 % ($p < 0,05$ au χ^2 d'hétérogénéité) (fig. 2) pour 149 situations modélisées n'impliquant pas d'AT. Pour chaque situation modélisée, les PLP ainsi que les interventions pharmaceutiques bénéficient d'une traçabilité qui prend en compte le taux d'acceptation.

Discussion

1. Intérêt du SADP AVICENNE

Le SADP AVICENNE n'est pas discriminant. Il s'applique à tous les types de populations, de pathologies, de traitements, de parcours de soins, d'urgences, de lieux géographiques, d'établissements, de professionnels de ville et d'hôpital, sous réserve de disposer des données du système d'informations (fig. 1). De surcroît, la base de connaissances exprimée en français et en logique n'est pas captive d'un logiciel, ce qui assure sa transposition.

Le SADP restitue en temps réel les alertes grâce à une analyse de plus de 300 000 données en continu que le logiciel PHARMACCLASS fait correspondre aux codifications internationales. Par exemple, ATC pour le médicament, LOINC pour le résultat biologique, MEDDRA pour les effets indésirables et SNOMED-CT pour la santé en général. PHARMACCLASS détecte toutes les situations modélisées même lorsque celles-ci sont évolutives car il permet de modéliser la temporalité des événements

enregistrés lors de la prise en charge du patient hospitalisé. Le SADP renforce la pratique clinique car sur 2 505 PLP détectés, plus de la moitié ne l'a pas été par les pharmaciens cliniciens au moment de l'analyse des traitements sans SADP.

Le SADP AVICENNE améliore la qualité de la prestation pharmaceutique par l'accomplissement de tâches jusque-là matériellement impossibles parce que la fouille dans les données patient ou dans les données médicamenteuses est complexe et chronophage et/ou parce que les ressources humaines sont insuffisantes ou que la connaissance fait défaut. Il contribue également à la potentialisation de l'alignement des pratiques cliniques car le SADP explicable est d'autant plus pédagogique.

C'est pourquoi le Conseil d'État plaide pour la mise en œuvre d'une politique de déploiement de l'intelligence artificielle résolument volontariste, au service de l'intérêt général et de la performance publique [10].

2. Alertes et logiciel d'aide à la prescription

Pourquoi les alertes ne seraient-elles pas signalées au moment de la prescription des médicaments ? La correction du PLP se ferait en temps réel par le médecin.

Dans notre étude, sur 6 432 alertes émises, 941 (14,6 %) sont de fausses alarmes et 1 633 (25,4 %) sont jugées par le pharmacien comme n'étant pas des PLP impactant le processus thérapeutique.

Les 2 574 alertes non transmises sont la réponse à la question. Il est facile de répondre à une seule alerte, même si elle interrompt le cours normal du travail. Répondre à une dizaine d'alertes successives et sans fondement est plus difficile : plus on est exposé à quelque chose, plus on le tolère et moins on y accorde d'attention puis d'intérêt. Et la répétition d'une même alerte accentue encore le phénomène de fatigue d'alerte [11].

Aucune solution universelle ne permet d'éliminer la fatigue d'alerte et les dangers qui en découlent. Mais confier leur gestion à une équipe dont c'est la fonction, en l'occurrence les pharmaciens cliniciens, paraît être une solution pour atténuer le phénomène. Au-delà, cela contribue à améliorer la spécificité de la modélisation et à faire évoluer le logiciel.

Chacune des situations représente un cas général susceptible d'alerter pour des centaines/des milliers de cas particuliers de patients. Pour autant, le risque clinique associé à chaque situation générale est globalement le même pour tous les cas particuliers auxquels les cliniciens seront confrontés. D'où l'action en cours au sein de notre équipe pour affecter dans la base de connaissances AVICENNE un niveau de risque clinique à chaque algorithme *via* un consensus d'experts. Affichée dans le logiciel PHARMACCLASS, la gestion des alertes par le pharmacien en sera probablement facilitée, de même que l'acceptation de l'intervention pharmaceutique par le médecin [16].

3. Taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques

Le taux d'acceptation d'une intervention pharmaceutique est significativement supérieur avec les anti-thrombotiques qu'avec les autres principes actifs. Il diffère également selon les modalités d'échange avec le médecin : il est de 39 % lorsque la conduite à tenir est adressée par messagerie électronique et de 74 % lorsque le pharmacien échange avec le médecin, soit par téléphone, soit en présentiel. C'est sûrement ce dernier critère qui influence le plus l'acceptation.

Un taux d'acceptation autour de 60 % est observé pour plusieurs dizaines de milliers d'interventions pharmaceutiques en France [17].

Potier A *et al.* ont présenté la capacité d'AVICENNE à détecter les PLP après une preuve de concept de 9 mois [18].

Parmi les 1 503 alertes, 219 interventions ont été acceptées par les médecins (14,5 %). Ce taux est similaire à celui de Cuvelier *et al.* avec 228 interventions acceptées pour 1 430 alertes analysées (15,9 %) [19]. Selon Quintens *et al.*, la plupart des PLP sont résolus par un pharmacien exploitant un SADP [20].

■ Conclusion

L'IA symbolique ou déterministe est fondée sur la représentation des connaissances pour alerter par des règles. Elle reproduit un raisonnement logique de type déductif. Ce système est mis en œuvre dans le SADP AVICENNE qui dispose d'une base de connaissances et d'un moteur d'inférence qui classe à partir de cette base de règles pertinentes les patients et aide à la résolution des PLP.

Demain, dans le domaine de la pharmacothérapie, l'IA connexionniste déduira les règles à partir des cas colligés de la vie réelle qui lui seront fournis. Le pont entre ces deux IA devra se construire pour garantir la collaboration avec les humains, renforcer ce capital humain et créer la confiance dans l'interaction hommes/outils.

Le SADP AVICENNE est une chasse à l'insécurité médicamenteuse insidieuse et ubiquitaire. Associé à l'échange médico-pharmaceutique qui en résulte, il est une barrière de sécurité dans la prise en charge médicamenteuse des patients. Dans le domaine de la cardiologie, les stratégies étant particulièrement bien définies, l'utilisation de systèmes d'IA garantira l'alignement des pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. MICHEL P, MINODIER C, LATHÉLIZE M *et al.* Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. *Dossiers Solidarité et Santé*, 2010;17:1-18.
2. Direction générale de l'offre de soins. "Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins dans les établissements de santé – Description des résultats 2019" (consulté le 28 septembre 2022) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/eneis_3_2019_.pdf
3. BÉGAUD B, COSTAGLIOLA D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf (consulté le 1^{er} avril 2019)
4. LEGRAIN S. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'"underuse", la iatrogénie et en améliorant l'observance. *Bull Acad Natl Med*, 2007;191:259-270.
5. World Health Organization. The High 5s Project Interim Report. Décembre 2013. ISBN 9789241507257.
6. SHEIKH A, DHINGRA-KUMAR N, KELLEY E *et al.* The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ*, 2017;95:546-546A.
7. OCDE (2022), Dépenses pharmaceutiques (indicateur).
8. DESCHENES PJF, LEGUELINEL-BLACHE G, BONNABRY P *et al.* Comparative analysis of the legal and normative framework governing the practice of pharmacy in Canada (Quebec), France, Switzerland (Geneva) and Belgium. *Pharm Hosp Clin*, 2019;54:356-375.
9. Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for Drug related problems V8.02. [eLetter] 2017. <https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802>
10. Conseil d'État. Intelligence artificielle et action publique : construire la confiance, servir la performance, 2022. <https://www.conseil-etat.fr/actualites/s-engager-dans-l-intelligence-artificielle-pour-un-meilleur-service-public>
11. TOLLEY CL, SLIGHT SP, HUSBAND AK *et al.* Improving medication-related clinical decision support. *Am J Health Syst Pharm*, 2018;75:239-246.
12. AUSTIN J, BARRAS M, SULLIVAN C. Interventions designed to improve the safety and quality of therapeutic anticoagulation in an inpatient electronic medical record. *Int J Med Inform*, 2020;135:104066.
13. JENNINGS ELM, MURPHY KD, GALLAGHER P *et al.* In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 2020;49:948-958.
14. LAVILLE SM, GRAS-CHAMPEL V, MORAGNY J *et al.* Chronic kidney disease-renal epidemiology and information network (CKD-REIN) study group. Adverse drug reactions in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020;15:1090-1102.
15. CONORT O, BEDOUC P, JUSTE M *et al.* Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin*, 2004;23:141-147.
16. BOUET J. Détermination du risque clinique des situations patient modélisées par le système d'aide à la décision pharmaceutique AVICENNE: contribution au thésaurus des algorithmes pharmaceutiques. 2022. Thèse de Docteur en Pharmacie. Université de Reims Champagne-Ardenne.
17. GERVAIS F, NOVAIS T, GOUTELLE S *et al.* Drug-related problems among older patients: Analysis of 8 years of pharmacist's interventions. *Ann Pharm Fr*, 2021;79:511-521.
18. POTIER A, DUFAY E, DONY A *et al.* Pharmaceutical algorithms set in a real time clinical decision support targeting high-alert medications applied to pharmaceutical analysis. *Int J Med Inform*, 2022;160:104708.
19. CUVELIER E, ROBERT L, MUSY E *et al.* The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *Int J Med Inform*, 2021;155:104568.
20. QUINTENS C, VERHAMME P, VANASSCHE T *et al.* Improving appropriate use of anticoagulants in hospitalised patients: A pharmacist-led check of medication appropriateness intervention. *Br J Clin Pharmacol*, 2022;88:2959-2968.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

[Se connecter](#) | [S'inscrire gratuitement à la version en ligne](#)



réalités
CARDIOLOGIQUES



[ACCUEIL](#) [DOSSIERS](#) [ARTICLES](#) [ANNÉE CARDIOLOGIQUE](#) [FORMATION](#) [RECOMMANDATIONS](#) [REVUE DE PRESSE](#) [ANALYSE ARTICLE](#)





Arythmie ventriculaire et prolapsus valvulaire mitral



Fibrillation atriale et insuffisance mitrale
Place de l'ablation de fibrillation atriale



Quand le diabète peut-il être traité pour le cardiologue ? Vers la prise en charge cardiologique de l'obésité même sans diabète

BILLET DU MOIS



9 OCTOBRE 2023
À quoi servira le cerveau demain ? Face à une intelligence artificielle, pourtant si humaine ! (1re partie)



12 JUILLET 2023
Un pouvoir implacable et doux



7 JUILLET 2023
Les limites de la raison - Episode 4 D : Sortir du cadre : l'exemple de l'urgence hypertensive



9 MAI 2023
Les limites de la raison - Episode 3 D : les quatre cadres de la pratique médicale



réalités
CARDIOLOGIQUES
La prévention cardiovasculaire, ça peut-être simple !
Accédez aux cas cliniques
Revue de médecine cardiovasculaire de la Société Française de Cardiologie **SERVIER**

NUMÉRO ACTUEL
réalités n° 304
CARDIOLOGIQUES
L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE
QUOI DE NEUF EN 2023 ?



LES COURS
de Réalités
Cardiologiques

COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO

+ riche + interactif + proche de vous