

ÉCOLE DOCTORALE 414 Sciences de la Vie et de la Santé

UMR7357 – ICube – Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie - équipe IMAGEs

UR7296 – LPTNC - Laboratoire de pharmacologie et toxicologie NeuroCardiovasculaire

THÈSE

présentée par :

Erin JOHNS

soutenue le : 26 octobre 2023

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Recherche clinique et innovation technologique

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA PHARMACIE CLINIQUE A L'HÔPITAL

Construction d'algorithmes prédictifs d'aide à l'expertise
pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses

THÈSE co-dirigée par :

M. MICHEL Bruno
M. SAULEAU Erik-André

PU-PH, HDR, université de Strasbourg
PU-PH, HDR, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. CUGGIA Marc
M. NICOLIS Ioannis

PU-PH, HDR, université de Rennes
MCF, HDR, université Paris Cité

EXAMINATEURS :

Mme DEMORE Béatrice
M. MEGERLIN Francis

PU-PH, HDR, université de Lorraine
PU, HDR, université de Strasbourg

MEMBRES INVITES :

Mme BECK Morgane
M. DAL MAS Laurent

PharmD, PhD, Agence Régionale de Santé Grand Est – DQPI
Directeur, Agence Régionale de Santé Grand Est – DQPI

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bruno Michel,

Je te remercie pour la confiance accordée pour mener ce travail de thèse. Je te remercie pour ta disponibilité, ton soutien, tes encouragements, tes conseils avisés et ton enthousiasme pour ce projet. Je te remercie également pour les nombreux échanges que nous avons eus et qui ont permis l'aboutissement de ce projet.

A Monsieur le Professeur Erik-André Sauleau,

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de thèse, pour ton soutien et pour ton accueil au sein du Laboratoire ICube. Je te remercie pour ton expertise qui a permis l'aboutissement de ce travail.

A Monsieur le Professeur Marc Cuggia,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon travail de thèse et d'avoir accepté de l'évaluer me permettant ainsi de bénéficier de votre expertise.

A Monsieur le Docteur Ioannis Nicolis,

Je vous remercie d'avoir spontanément accepté d'évaluer mon travail de thèse et de partager votre expertise à ce sujet.

A Madame la Professeure Béatrice Demoré,

Je vous remercie d'avoir suivi mon travail tout au long de la thèse, ainsi que pour votre soutien et vos conseils. Je vous remercie également d'avoir accepté de participer au jury de thèse pour poursuivre nos échanges sur la pharmacie clinique.

A Monsieur le Professeur Francis Megerlin,

Je vous remercie d'avoir à nouveau accepté de participer à mon jury de thèse. C'est un plaisir de pouvoir échanger une nouvelle fois dans ce cadre.

A Monsieur Laurent Dal Mas,

Je te remercie pour la confiance accordée pour mener ce projet de recherche au sein de la DQPI. Je te remercie pour ton soutien, ton écoute, ton enthousiasme et tous les échanges que nous avons pu avoir. Ces trois années au sein de la DQPI ont été enrichissantes.

A Madame la Docteure Morgane Beck,

Je te remercie d'avoir accepté de suivre mon travail. Je te remercie pour tes nombreux conseils et encouragements, et aussi pour les nombreuses discussions que nous avons eues avoir. Je te remercie d'avoir partagé ton intérêt pour l'innovation et pour tous les projets que nous avons imaginé !

A Monsieur le Professeur Laurent Monassier,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire. Je vous remercie pour votre soutien, votre bienveillance et votre écoute.

A Madame la Docteure Bénédicte Gourieux,

Je vous remercie pour votre fort intérêt pour le projet de recherche. Je vous remercie pour les échanges enrichissants sur la pharmacie clinique.

A Monsieur le Docteur Gabriel Nisand et à Monsieur le Professeur Nicolas Meyer,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du Pôle de Santé Publique et dans l'équipe du Groupe de Méthodes en Recherche Clinique des HUS.

A mes collègues de la DQPI,

Je vous remercie pour votre accueil et votre sympathie. Je remercie particulièrement le couloir du rez-de-chaussée de la DQPI : Adrien, Arnaud, Aude, Charlotte, Daouda, Jérôme, Laetitia, Maryse, Morgane, Peggy, Rachel, Sylvie, Thierry et Yassine ; sans oublier la DQPI du premier, en particulier Laurence P. et Natacha. Je remercie aussi chaleureusement Laurence P., tu as continué à me soutenir depuis la DRH. Je remercie également Séverine pour ton enthousiasme et les nombreux échanges au sujet de l'IA !

A mes collègues du GMRC,

Je vous remercie pour les pauses café et les *afterworks* en votre compagnie.

Je remercie particulièrement le Docteur Thibaut Fabacher pour toutes les extractions et pour tous tes conseils.

A mes collègues de laboratoire,

Je vous remercie pour les moments passés ensemble.

A tous mes co-bureaux, Aude, Axelle, Claire, Lucile et Nathanaël,

Je vous remercie pour les moments partagés ensemble à échanger, à rire, mais aussi à râler et à commérer. Ces moments ont été précieux et forts appréciés !

A Monsieur le Docteur Arnaud Potier et à Madame Edith Dufay,

Je vous remercie pour les brainstormings pour vendre du rêve en pharmacie clinique, pour votre transmission de la passion pour la pharmacie clinique et les moments que nous avons partagés.

A toutes les personnes rencontrées durant ces trois années qui ont contribué à l'aboutissement de ce projet de thèse.

A mes amis,

A mes acolytes de pharma, à Anaïs K., Anaïs O., Emie, Evelyne, Géraldine, Linda, Pierre-Olivier, Pierre, Romain, Véolyne ; malgré la distance vous m'avez soutenue, je vous remercie d'être toujours présents et pour vos encouragements.

A mes compères de Grenoble, à Emilien, Johan, Quentin, Robin, Thibault, je vous remercie d'avoir toujours été présents, que ce soit virtuellement à geeker, ou autour d'une bière. Je vous remercie pour vos encouragements et nombreux conseils.

A mes amies, Esther et Violaine, je vous remercie pour votre présence au quotidien, pour vos mots d'encouragements, pour nos soirées d'automne. Je vous remercie d'avoir été la bulle d'oxygène hors thèse.

A mes cousins et amies de longue date, à Annelie, Olivier et Caroline, Simon et Karen, Tania, Hélène et Sophie B., je vous remercie pour vos encouragements et les moments partagés durant ces trois ans.

A mes camarades de promo du PhDDiscord, à Alice, Anaïs, Floriane, Galaad, Marine, je vous remercie pour ces nombreuses heures en WT pendant les confinements ! A Marie et Marine pour nos rendez-vous du samedi matin. A Alix D., Alix S., Corentin, Maï et Nato pour les happy hours, les glaces, les tartinades et autres mets dégustés ensemble. Ce fut un plaisir de partager ces moments IRL !

A Marine, ma coach, je te remercie pour ton soutien, ton écoute et tes nombreux conseils. Je te remercie pour ton amitié !

A Nathanaël et Noémie, je vous remercie pour votre amitié et votre soutien. Je vous remercie aussi pour les escapades parisiennes à faire les touristes. Nous avons maintenant de nouvelles villes à explorer : Caen et Lyon.

A ma famille, mes parents, Sarah, Stéphane et Eléonore, Josiah et Laura,

Je vous remercie chaleureusement pour vos encouragements sans faille et votre confiance. Je vous remercie aussi pour les moments passés en famille et pour les souvenirs créés.

A ma belle-famille, Jean-Louis et Sylvie, Clément et Jeanne et Camille,

Je vous remercie pour vos encouragements et les escapades dans le Sud.

A Elliechou,

Je te remercie pour ta douceur, ton réconfort et tes ronronnements.

A Emilien,

Je te remercie pour ton amour, pour ta générosité, pour la sérénité que tu m'apportes au quotidien. Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements sans faille, mais surtout ta patience. Je te remercie d'avoir toujours cru en moi. Je te remercie aussi de

m'accompagner dans mes aventures au quotidien, puissent-elles continuer à nous surprendre. Je me réjouis de commencer ce nouveau chapitre à Caen toujours à tes côtés.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières.....	8
Liste des abréviations.....	12
Liste des tableaux	14
Liste des figures	18
Liste des annexes	22
Introduction	23
CHAPITRE 1 : Contexte général de la thèse	26
I. Iatrogénie médicamenteuse	27
1. Définitions	27
2. Enjeu de santé publique national et international.....	29
a. A l'international	29
b. En France.....	30
3. Iatrogénie médicamenteuse en pharmacie clinique.....	32
II. La pharmacie clinique	35
1. Définitions	35
2. Réglementation.....	38
3. L'analyse pharmaceutique	41
III. Informatisation des prescriptions hospitalières.....	43
1. L'informatisation hospitalière en France	43
2. Logiciels d'aide à la prescription	44
3. Systèmes d'aide à la décision pharmaceutique	45
IV. Le <i>machine learning</i> en pharmacie	47
1. Le <i>machine learning</i>	48
a. Définitions	48
b. Apprentissages.....	50
c. Evaluation.....	52
d. Limites	55
2. Réglementation.....	58
a. Autour de l'IA	58
b. Autour des données.....	58

c. Autour des logiciels	59
d. Recommandations	59
e. Responsabilité.....	59
f. Ethique.....	60
3. Positionnement du projet doctoral	62
4. L'intelligence artificielle en pharmacie clinique hospitalière	63
CHAPITRE 2 : Contexte de recherche.....	94
I. L'Agence Régionale de Santé Grand Est.....	95
1. L'Agence Régionale de Santé Grand Est.....	95
2. La Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation	95
3. Projet régional de santé	97
II. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.....	100
1. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.....	100
2. La pharmacie clinique aux HUS	102
a. L'organisation au sein de la pharmacie à usage intérieur	102
b. Les missions de pharmacie clinique.....	103
III. Les données de recherche.....	106
1. Réglementation.....	106
a. Cadre réglementaire	106
b. Projet de recherche doctoral	111
IV. Logiciels métiers	113
1. DxCare®	113
2. GLIMS®.....	113
CHAPITRE 3 : DONNEES DE RECHERCHE	115
I. Construction de la base de données d'apprentissage.....	116
1. Base de données « patients »	117
2. Base de données « biologie »	126
3. Base de données finale	130
4. Outils.....	132
II. Description des données	133
III. Limites des données	141
CHAPITRE 4 : Construction des algorithmes.....	142
I. Algorithme général	143

1.	Généralités.....	143
a.	Arbres de décision	143
b.	Méthodes d'ensemble.....	144
2.	Principes.....	145
a.	Réseaux de neurones artificiels.....	145
b.	<i>Light Gradient Boosting Machine</i>	147
c.	<i>Random Forest</i>	149
3.	Construction des modèles prédictifs.....	151
a.	Démarche scientifique.....	151
b.	Réseaux de neurones artificiels.....	153
c.	<i>Light Gradient Boosting Machine</i>	154
d.	<i>Random Forest</i>	155
4.	Résultats	157
a.	Bases de données.....	157
b.	Performances des algorithmes	158
5.	Synthèse.....	170
II.	Algorithmes spécifiques.....	172
1.	Pôles médicaux des HUS	173
a.	Construction des algorithmes.....	173
b.	Résultats	174
2.	Patients à haut risque.....	190
a.	Définition.....	190
b.	Construction des algorithmes.....	190
c.	Résultats	191
III.	Discussion.....	197
IV.	Explorations complémentaires.....	200
1.	Ajout des résumés caractéristiques des produits	200
2.	Principe.....	200
3.	Construction du modèle	201
4.	Résultats	204
5.	Explorations complémentaires.....	206
V.	<i>Using machine learning to predict pharmaceutical interventions in a hospital setting</i>	

CHAPITRE 5 : Perspectives	222
I. Etude <i>a posteriori</i>	226
II. Etude <i>a priori</i>	228
III. Validation externe	232
IV. Déploiement aux HUS.....	233
1. Aménagements techniques.....	233
2. Aménagements organisationnels	234
Conclusion	237
Bibliographie.....	241
Résumé	299
Résumé en anglais	299

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANN : *Artificial Neural Network*

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIS : Code Identifiant de Spécialité

CRP : Protéine C Réactive

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DIM : Département d'Information Médicale

DL : *Deep Learning*

DM : Dispositif Médical

DPI : Dossier Patient Informatisé

DQPI : Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EFB : *Exclusive Feature Bundling*

EIG : Evènement Indésirable Grave

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

FN : Faux Négatif

FP : Faux Positif

GBDT : *Gradient Boosting Decision Tree*

GOSS : *Gradient-based One-Side Sampling*

HAS : Haute Autorité de Santé

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IA : Intelligence Artificielle

INR : *International Normalized Ratio*

IP : Intervention Pharmaceutique

LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription

LGBM : *Light Gradient Boosting Machine*

ML : *Machine Learning*

NHC : Nouvel Hôpital Civil

NIP : Numéro d'Identifiant Patient
NLP : *Natural Language Processing*
NSN : Nombre de Sujets Nécessaires
OMéDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OOB : *Out-Of-Bag*
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PLT : Problème Lié à la Thérapeutique
PRS : Projet Régional de Santé
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RF : *Random Forest*
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RNIPH : Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine
SAD : Système d'Aide à la Décision
SADP : Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique
SIH : Système d'Information Hospitalier
SIL : Système d'Information de Laboratoire
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
TGO : Glutamyl-Oxaloacétate-Transférase
TGP : Glutamyl-Pyruvate-Transférase
UCD : Unité Commune de Dispensation
UF : Unité Fonctionnelle
VN : Vrai Négatif
VP : Vrai Positif
VPP : Valeur Prédictive Positive

Liste des tableaux

Tableau 1 : Présentation des variables extraites de la base de données « patients ».....	117
Tableau 2 : Récapitulatif des variables retenues et leurs données manquantes de la base de données « patients »	123
Tableau 3 : Récapitulatif des variables retenues et leurs données manquantes de la base de données « patients »	125
Tableau 4 : Récapitulatif du nombre de lignes de prescription et des IP associées pour la base de données finale	126
Tableau 5 : Présentation des variables extraites de la base de données « biologie »	127
Tableau 6 : Examens biologiques et leurs valeurs normales avec les intervalles de résultats observés dans le jeu de données et acceptés	128
Tableau 7 : Récapitulatif des variables et de leurs données manquantes de la base de données « biologie ».....	129
Tableau 8 : Récapitulatif des variables retenues et de leurs données manquantes de la base de données « biologie ».....	130
Tableau 9 : Récapitulatif du nombre de lignes de prescription et des IP associées pour la base de données finale « patients + biologie »	131
Tableau 10 : Analyse descriptive des données « patients + biologie »	134
Tableau 11 : Analyse descriptive des données « biologie » suite à leur dichotomisation	138
Tableau 12 : Choix du ntree selon l’OOB	156
Tableau 13 : Présentation de la répartition des données après partition du jeu de données complet pour l’entraînement du modèle, suite à une pondération de 8 de la classe minoritaire	157
Tableau 14 : Présentation de la répartition des données après partition du jeu de données complet pour l’entraînement du modèle, suite à une pondération par sur et sous-échantillonnage.....	157
Tableau 15 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients » et s’appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire	158
Tableau 16 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients + biologie » et s’appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire	161
Tableau 17 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients » et s’appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage.....	164

Tableau 18 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage	167
Tableau 19 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	174
Tableau 20 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de gériatrie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	174
Tableau 21 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	175
Tableau 22 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de pathologie thoracique, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	175
Tableau 23 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de tête-cou, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	176
Tableau 24 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle d'orthopédie – traumatologie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	176
Tableau 25 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire .	177
Tableau 26 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle d'urgences – SAMU 67 – médecine intensive, après échantillonnage de la base de données totale « patients +	

biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire	177
Tableau 27 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle hépato-digestif, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	178
Tableau 28 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	178
Tableau 29 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des différents pôles médicaux, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	179
Tableau 30 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients polymédiqués, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	191
Tableau 31 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients âgés de 75 ans et plus, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	191
Tableau 32 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients âgés de 75 ans et plus non hospitalisés en gériatrie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	192
Tableau 33 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients insuffisants rénaux, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	192
Tableau 34 : Résultats des prédictions exploitant la base de données patients à haut risque, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	193
Tableau 35 : Présentation de la répartition des données après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération de 8 de la classe minoritaire	204

Tableau 36 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients + biologie + RCP » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire	204
--	-----

Liste des figures

Figure 1 : Circuit du médicament, SFPC.....	32
Figure 2 : Les processus de pharmacie clinique, Allenet et al. (40)	38
Figure 3 : Schématisation de la relation ville-hôpital pour la pharmacie clinique, B. Michel	39
Figure 4 : Niveaux d'analyse pharmaceutique, Juste (2012) (45)	40
Figure 5 : Logigramme de l'analyse pharmaceutique d'une prescription, OMÉDIT Pays de la Loire (47)	42
Figure 6 : Les sous-ensembles de l'intelligence artificielle	47
Figure 7 : Comparaison d'un système de programmation classique versus un système utilisant le machine learning	49
Figure 8 : Illustration d'un ANN.....	49
Figure 9 : Matrice de confusion	53
Figure 10 : Représentation d'un sur ou sous-apprentissage d'un modèle prédictif.....	55
Figure 11 : Conception du modèle de classification des données de prescriptions.....	62
Figure 12 : Répertoire des instructions de travail et documents d'application relatifs à l'exercice des activités de pharmacie clinique	103
Figure 13 : Illustration d'un arbre de décision.....	144
Figure 14 : Illustration du feed-back propagation.....	146
Figure 15 : Illustration d'un modèle LGBM	148
Figure 16 : Illustration d'un modèle RF	150
Figure 17 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire.....	158
Figure 18 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire	159
Figure 19 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération de 8 de la classe minoritaire sur la base de données « patients »	160
Figure 20 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire	161

Figure 21 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire	162
Figure 22 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération de 8 de la classe minoritaire sur la base de données « patients + biologie »	163
Figure 23 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage.....	164
Figure 24 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage	165
Figure 25 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération par sur et sous-échantillonnage sur la base de données « patients »	166
Figure 26 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage .	167
Figure 27 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage	168
Figure 28 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération par sur et sous-échantillonnage sur la base de données « patients + biologie »	169
Figure 29 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie issue la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire ..	180
Figure 30 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de gériatrie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	181
Figure 31 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	182

Figure 32 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de pathologie thoracique issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	183
Figure 33 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de tête – cou issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	184
Figure 34 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle d'orthopédie – traumatologie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	185
Figure 35 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	186
Figure 36 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de Urgences – SAMU67 – médecine intensive issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire.....	187
Figure 37 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de hépato-digestif issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	188
Figure 38 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	189
Figure 39 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des patients polymédiqués	

issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	193
Figure 40 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des patients âgés de 75 ans et plus issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	194
Figure 41 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des patients âgés de 75 ans et plus, non hospitalisés en gériatrie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire ..	195
Figure 42 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des insuffisants rénaux issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire	196
Figure 43 : Nombre d'epochs pour le modèle de word embedding après une pondération de 8 de la classe minoritaire sur la base de données « patients + biologie + RCP »	205
Figure 44 : Capture de l'interface Shiny développée	224

Liste des annexes

Annexe 1 : Communication orale lors des 1 ^{ères} Journées francophones sur les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique, le 27 septembre 2021 à Lille.....	255
Annexe 2 : Communication orale lors du 19 ^{ème} Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, le 15 mars 2022 à Strasbourg.....	259
Annexe 3 : Communication orale lors du Congrès de la Prévention médicale le 23 janvier 2023 à Paris.....	265
Annexe 4 : Communications orale et affichée lors du 27 ^{ème} Congrès Européen des Pharmaciens Hospitaliers (<i>European Association of Hospital Pharmacists</i>) le 22 mars 2023 à Lisbonne	273
Annexe 5 : Communication orale lors des 2 ^{èmes} Journées francophones sur les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique le 6 juin 2023 à Lille	278
Annexe 6 : Communication orale lors des 2 ^{èmes} Journées francophones sur les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique le 6 juin 2023 à Lille	282
Annexe 7 : Liste des articles publiés / soumis	297
Annexe 8: Activités professionnelles	298

Introduction

L'implémentation de logiciels d'aide à la prescription (LAP) dans les établissements de santé a facilité le déploiement de l'expertise pharmaceutique clinique et la collecte de données massives. L'analyse pharmaceutique des prescriptions conduit à la réalisation d'interventions pharmaceutiques (IP) (par exemple, en cas de contre-indication, de schéma posologique inapproprié, de voie d'administration inappropriée). Il est actuellement difficile pour les pharmaciens cliniciens d'effectuer en temps réel une analyse approfondie et exhaustive des prescriptions de tous les patients hospitalisés. Les freins majeurs au déploiement systématique de cette expertise sont d'une part le manque de ressources humaines pharmaceutiques et d'autre part l'absence d'outils pertinents pour identifier les prescriptions les plus à risques en termes d'iatrogénie médicamenteuse. La masse de données collectées et la technologie émergente de l'intelligence artificielle (IA) bousculent les codes et les modèles d'exercice de certaines spécialités médicales et offrent une opportunité unique de développer des outils permettant d'assister le travail des pharmaciens cliniciens.

Dans cette thèse, nous avons entrepris différentes approches expérimentales pour démontrer la faisabilité de développer des algorithmes basés sur le *machine learning*, permettant de prédire la probabilité d'IP en cas de prescriptions hospitalières inappropriées.

Pour développer ces algorithmes prédictifs en pharmacie clinique hospitalière, nous avons extrait les données « patients » de 2017 à 2020 du LAP DxCare® et du serveur de biologie GLIMS® des HUS. Les données utiles à la construction des algorithmes (données administratives, cliniques, biologiques, de mouvements, de prescriptions et pharmaceutiques) ont été sélectionnées, notamment les IP générées par les pharmaciens lors de l'analyse des lignes de prescription. L'algorithme apprend les données des lignes de prescription associées à une IP pour créer le modèle prédictif. Le modèle prédictif conçu permettra ainsi de faire la prédiction sur de nouvelles lignes de prescription.

Cette recherche s'inscrit dans le projet médical du pôle de Pharmacie – Pharmacologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), dans les missions de numérisation de la santé de la Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation (DQPI) de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Grand Est, dans les thèmes de recherche du Laboratoire ICube

et est financé dans le cadre d'une thèse CIFRE pour une durée de 3 ans. Une convention tripartite entre l'ARS Grand Est, les HUS et le Laboratoire ICube (Université de Strasbourg, par le biais de la Société d'Accélération du Transfert de Technologies-Conectus) a été signée pour sceller un partenariat sur ce projet de développement d'algorithmes prédictifs en pharmacie clinique hospitalière.

Ce projet a été initié aux HUS, mais a la vocation de s'exporter vers d'autres établissements du Grand Est. Ce projet régional s'inscrit dans la démarche « Ma santé 2022 », pour améliorer les organisations, dégager du temps médical et offrir de nouveaux services aux professionnels de santé. La contribution de différents établissements hospitaliers renforcera la dynamique en place, les actions de mutualisation et de capitalisation, ainsi que les échanges entre les différents établissements et l'ARS.

Le premier chapitre du manuscrit sera consacré à définir la pharmacie clinique, l'intelligence artificielle et à présenter l'état de l'art sur l'utilisation du *machine learning* ou du *deep learning* en pharmacie clinique hospitalière. Le deuxième chapitre portera sur la description du contexte de recherche. Quant au troisième chapitre, il présentera les données massives utilisées. Le quatrième chapitre sera dédié à la partie expérimentale de construction et d'entraînement des algorithmes de classification. Enfin, le cinquième chapitre consistera à discuter le travail de recherche présenté et à dresser des éléments de perspectives pour la poursuite des travaux.

CHAPITRE 1 :

Contexte général de la thèse

I. Iatrogénie médicamenteuse

1. Définitions

- ***Bon usage du médicament***: L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé définit le bon usage du médicament (1), comme « l'utilisation pour ou par un patient donné du bon médicament ; dans la bonne indication, c'est-à-dire les cas et situations pour lesquels le médicament a été autorisé et prescrit ou conseillé par un professionnel de santé ; à la bonne dose ; via la bonne voie d'administration (avalé, appliqué sur la peau, injecté, placé sous la langue, etc.) ; à la bonne fréquence de prise ; pour une durée déterminée ; et avec un suivi adapté si nécessaire. »

- ***Effet indésirable***: le Ministère de la Santé et de la Prévention définit un effet indésirable (2) comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament utilisé.

Il peut être

- **Grave** :
 - Lorsqu'il entraîne la mort ou est susceptible de mettre la vie en danger du patient ;
 - Lorsqu'il entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable ;
 - Lorsqu'il provoque ou prolonge une hospitalisation ;
 - Lorsqu'il se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale.
- **Inattendu** :
 - Lorsque la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le Résumé des caractéristiques du produit. »

- **Médicamenteux :**
 - Toute réponse nocive et non voulue à un médicament (3).
- ***Erreur médicamenteuse***: la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit l'erreur médicamenteuse (4) dans son Dictionnaire de l'erreur médicament comme « un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non 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 médicamenteuse 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. »
- ***Iatrogénie médicamenteuse***: l'iatrogénie médicamenteuse est définie par Bedouch et al. (5) comme « la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments. »
- ***Mésusage***: Le Ministère de la Santé et de la Prévention définit le mésusage (6) comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. »
- ***Prescription inappropriée***: l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDIT) du Grand Est définit une prescription inappropriée (7) « lorsque le médicament d'une prescription médicamenteuse n'est pas (ou peu) efficace et lorsqu'il est à risque élevé d'évènement indésirable. Le rapport bénéfice-risque du produit est défavorable à l'utilisation du produit. »

- ***Prise en charge médicamenteuse***: L'arrêté du 6 avril 2011 (8) relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé définit la prise en charge médicamenteuse comme « un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes (la prescription (y compris la gestion du traitement personnel du patient à l'admission et la prescription de sortie) ; la dispensation ; la préparation ; l'approvisionnement ; la détention et le stockage ; le transport ; l'information du patient ; l'administration ; la surveillance du patient) visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé. »
- ***Résumé des Caractéristiques du Produit*** : le Ministère de la Santé (9) et de la Prévention définit le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) comme « un document destiné aux professionnels de santé qui synthétise notamment les informations relatives aux indications thérapeutiques, aux contre-indications, aux modalités d'utilisation et aux effets indésirables d'un médicament. Il est fixé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement des médicaments à base de plantes.

2. Enjeu de santé publique national et international

a. A l'international

Aux Etats-Unis, les erreurs médicamenteuses causent des dommages à 1,3 millions de personnes par an et causent au moins un mort par jour. Au niveau mondial, le coût annuel associé aux erreurs médicamenteuses est de 42 milliards de dollars, soit près de 1 % des dépenses de santé mondiales (10). Les erreurs médicamenteuses sont aussi responsables d'un allongement des séjours hospitaliers et d'une augmentation des coûts de prise en charge et des risques de décès (11–16). À la suite de ce constat, l'Organisation Mondiale de la Santé a initié un défi mondial pour la sécurité des patients « *WHO Global Patient Safety Challenge : Medication Without Harm* » (17) en 2017, avec pour objectif de réduire de moitié les erreurs médicamenteuses en 5 ans. Ce défi s'articule autour de trois

problématiques majeures : les médicaments à haut risque, les patients polymédiqués et les patients en transition thérapeutique. L'objectif de ce défi est d'améliorer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, en respectant cinq étapes :

- Une prescription appropriée combinée à une analyse des risques médicamenteux ;
- L'analyse pharmaceutique des prescriptions ;
- La dispensation, la préparation et l'administration ;
- La communication et l'adhésion du patient ;
- La conciliation médicamenteuse et le suivi thérapeutique.

b. En France

En 1997, une étude (18) d'incidence de survenue d'un effet indésirable lié à un médicament a calculé le taux à 1,8 % pour un jour, ce qui donne une estimation de survenue d'un EI auprès de 1,3 millions de patients par an pour un séjour hospitalier.

En 2004, la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) (19) a conçu une enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS 1) pour évaluer l'importance de survenue d'événements indésirables graves (EIG) lors de la prise en charge des patients dans les établissements de santé et pour repérer les EIG évitables et leurs causes. Cette enquête va de pair avec la loi du 9 août 2004 (20) relative à la politique de santé publique qui fixa trois objectifs de réduction des EIG à atteindre d'ici 2008. En 2009, ENEIS 2 est conçue pour mesurer l'atteinte de ces objectifs. La comparaison (21) des deux résultats des EIG survenus pendant l'hospitalisation ne montre pas d'évolution significative entre les deux études : 7,2‰ en 2004 et 6,2‰ en 2009 pour les EIG totaux et 2,7‰ en 2004 et 2,6‰ en 2009 pour les EIG évitables. L'absence d'amélioration des EIG associés aux médicaments confirme l'étude menée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (22) en 2008.

En 2019, ENEIS 3 (23) a été conçue pour mesurer les impacts des mesures prises suite à ENEIS 1 et ENEIS 2. La comparaison des résultats de ENEIS 2 et ENEIS 3 indique une

diminution significative entre 2009 et 2019 pour les EIG évitables (2,9‰ en 2009 et 1,4‰ en 2019), mais pas aucune différence significative pour les EIG totaux (5,8‰ en 2009 et 4,4‰ en 2019).

Entre ENEIS 2 et ENEIS 3, le Ministère (23) de la Santé a mis en place différents plans de lutte contre les EI, notamment médicamenteux qui ont contribué à cette diminution significative des EIG évitables :

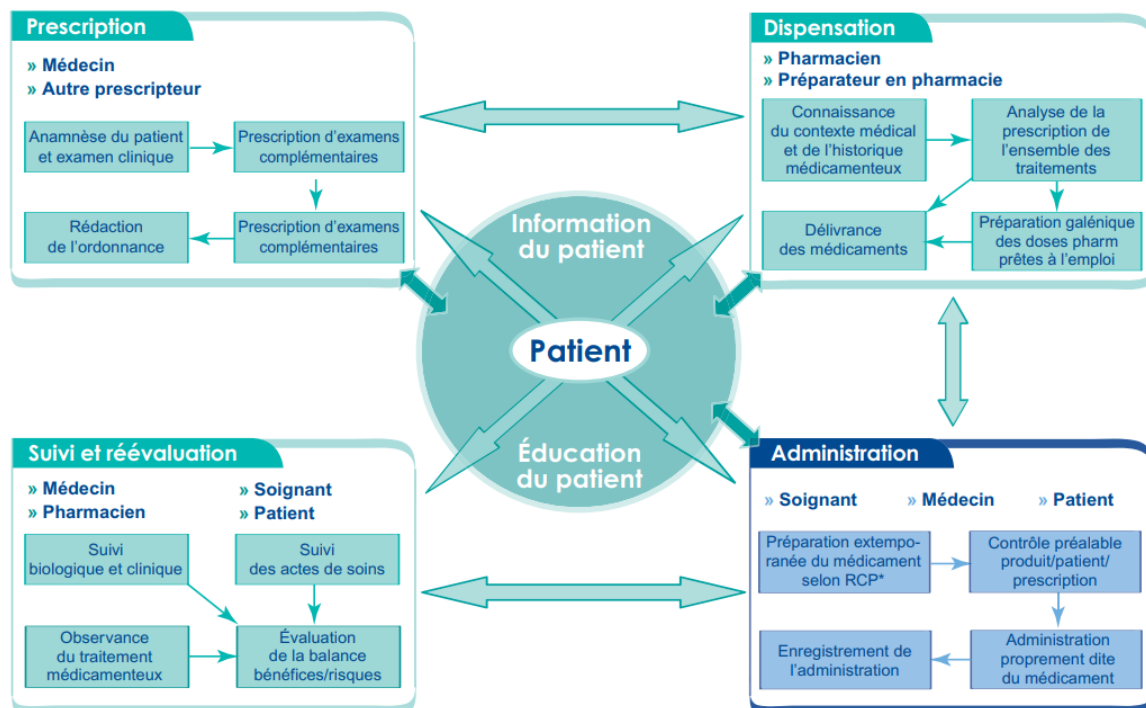
- La publication de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé ;
- Les certifications de la Haute Autorité de Santé (HAS) ;
- Le contrat de bon usage du médicament à partir de 2005, puis remplacé par le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins (CAQES) en 2016 ;
- Le Programme National pour la Sécurité des Patients entre 2013 et 2017, avec notamment l'axe 2 intitulé « Améliorer la déclaration et la prise en compte des événements indésirables associés aux soins » ;
- La stratégie nationale de santé entre 2018 et 2022 ;
- Ma santé 2022.

3. Iatrogénie médicamenteuse en pharmacie clinique

L'arrêté du 31 mars 1999 (24) définit le circuit du médicament en quatre étapes (Figure 1) :

- La prescription médicale ;
- La dispensation médicamenteuse (analyse pharmaceutique + délivrance des médicaments) ;
- L'administration des médicaments ;
- Le suivi et la réévaluation du traitement.

Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à chaque étape du circuit.



* RCP : Résumé des caractéristiques du produit - © Société française de pharmacie clinique 2005

Figure 1 : Circuit du médicament, SFPC

En 2020, la HAS a étudié 256 déclarations d'erreurs liées à des produits de santé ayant conduit à un EIG entre mars 2017 et décembre 2019 (25). Ce rapport a conduit à la formulation de préconisations pour les professionnels de santé pour prévenir et limiter les conséquences des erreurs médicamenteuses.

Pour faire suite aux actions entreprises au niveau national, la prise en charge médicamenteuse en milieu hospitalier est évaluée par la HAS qui analyse huit points clés (26) :

- La prescription médicamenteuse ;
- La dispensation des médicaments ;
- L'administration des médicaments ;
- Le bon usage des antibiotiques ;
- L'approvisionnement, le transport et le stockage des produits de santé ;
- La conciliation des traitements médicamenteux ;
- Les médicaments à risque ;
- L'évaluation des pratiques.

Les pharmaciens cliniciens hospitaliers sont au cœur de la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse, notamment en travaillant sur la pertinence des prescriptions en collaboration avec les prescripteurs (27). Le pharmacien clinicien doit sécuriser le circuit du médicament pour diminuer le nombre d'erreurs médicamenteuses par le déploiement des activités de pharmacie clinique (5) : l'analyse pharmaceutique des prescriptions, la réalisation d'IP, la conciliation médicamenteuse à l'admission hospitalière et à la sortie,

les entretiens et les conseils au patient et l'éducation thérapeutique dans le cadre d'une pratique pharmaceutique collaborative.

Cependant, l'organisation actuelle des pharmacies hospitalières ne permet pas de déployer toutes les activités de pharmacie clinique pour chaque patient, en raison de ressources humaines pharmaceutiques insuffisantes. De plus, l'augmentation de la charge de travail des pharmaciens cliniciens conduit à la diminution des détections des erreurs médicamenteuses (28-30), alors que les études montrent l'impact positif du pharmacien clinicien lorsqu'il est intégré dans le processus de soins (31-38).

II. La pharmacie clinique

1. Définitions

La SFPC a édité un lexique de la pharmacie clinique, dont sont tirées les définitions suivantes (39) :

- **Analyse pharmaceutique de l'ordonnance**: « L'Analyse pharmaceutique de l'ordonnance (ou de la prescription) ou l'analyse pharmaceutique liée à une demande de médicament ou autre produit de santé à prescription médicale facultative fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification, des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses. Le contenu d'une ordonnance est défini dans l'article R5132-3. L'Analyse pharmaceutique de l'ordonnance peut s'inscrire dans la démarche d'Expertise pharmaceutique clinique, dans un objectif commun de détection d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique. À ne pas confondre avec le terme « validation pharmaceutique » qui correspond à une action interne à une pharmacie concluant une analyse pharmaceutique, autorisant la délivrance de produits de santé. »
- **Avis pharmaceutique**: « Synthèse résultant de l'Expertise pharmaceutique clinique, permettant de répondre à une Problématique liée à la thérapeutique. Cet avis doit être partagé et tracé dans le dossier médical du patient. »
- **Bilan de médication**: « Résultat d'une conciliation des traitements médicamenteux associée à une Expertise pharmaceutique clinique. Il permet d'identifier les patients ou situations à risque nécessitant un Plan pharmaceutique personnalisé. »
- **Conciliation des traitements médicamenteux**: « Processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. »

- ***Dispensation des produits de santé***: « Acte pharmaceutique associant à la délivrance, l'Analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale et/ou de la demande du patient (qui peut concerner des produits de santé non prescrits), la préparation éventuelle des doses à administrer, et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. »

- ***Entretien pharmaceutique***: « Échange entre (un patient) ou (des patients) ou (un patient et un aidant) et un pharmacien (ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique) permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation. Un entretien pharmaceutique se décline selon des objectifs prédéfinis et adaptés au patient. L'entretien peut être mis en œuvre dans le cadre d'une Conciliation des traitements médicamenteux (entrée ou sortie), d'une évaluation et/ou d'un renforcement de l'adhésion thérapeutique et d'une action éducative ciblée. Il peut être réalisé à différentes étapes du parcours du patient. Il peut être conduit dans le contexte d'une consultation pluridisciplinaire (ex : consultation de primo-prescription chimiothérapie orale). L'entretien peut être réalisé en présentiel ou en distanciel. Un compte rendu de cet entretien doit être intégré au dossier médical du patient et transmis le cas échéant aux professionnels de santé associés aux soins du patient. »

- ***Expertise pharmaceutique clinique***: « Démarche d'évaluation structurée par le pharmacien, de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins en termes de produits de santé, au regard des paramètres cliniques, biologiques et du contexte du patient. Elle contribue à sécuriser et optimiser la prise en soins du patient. Elle est le fil conducteur d'un ensemble d'étapes et de productions de l'équipe pharmaceutique. Elle peut se conclure par un avis pharmaceutique. »

- ***Intervention pharmaceutique***: « Toute proposition de modification de la thérapeutique initiée par le pharmacien en lien avec un/des produit(s) de santé. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des Problèmes liés à la thérapeutique chez un patient donné. Chaque Intervention Pharmaceutique doit être tracée dans le dossier du patient et/ou sur la prescription. »

- ***Pharmacie clinique***: « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien (ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique) exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. »
- ***Plan pharmaceutique personnalisé***: « Projet collaboratif de suivi thérapeutique individualisé incluant le patient et les professionnels de santé. Il peut être proposé à l'issue du bilan de médication, pour certains patients. Le Plan pharmaceutique personnalisé vise à définir, mettre en œuvre et évaluer des actions ciblant l'efficacité, la tolérance, l'adhésion médicamenteuse, tout au long du parcours de soins. »
- ***Problème lié à la thérapeutique***: « Tout problème avéré ou potentiel en lien avec la thérapeutique pour un patient donné relevé lors de l'Expertise pharmaceutique clinique et qui sera suivi par une intervention pharmaceutique. »

Allenet et al. (40) résument la démarche de pharmacie clinique comme suit : « recueil d'information / analyse des problèmes liés à la thérapeutique (PLT) / gestion des PLT / préparation des doses à administrer / conseil de bon usage / éducation du patient le cas échéant / suivi thérapeutique du patient. »

Ces mêmes auteurs (40) proposent un modèle de pharmacie clinique, composé de trois types de prestation découlant les unes des autres : la dispensation, le bilan de médication et le plan pharmaceutique personnalisé. La figure 2 illustre ces processus de pharmacie clinique. La prestation est personnalisée pour chaque patient et choisie en fonction de son contexte médical.

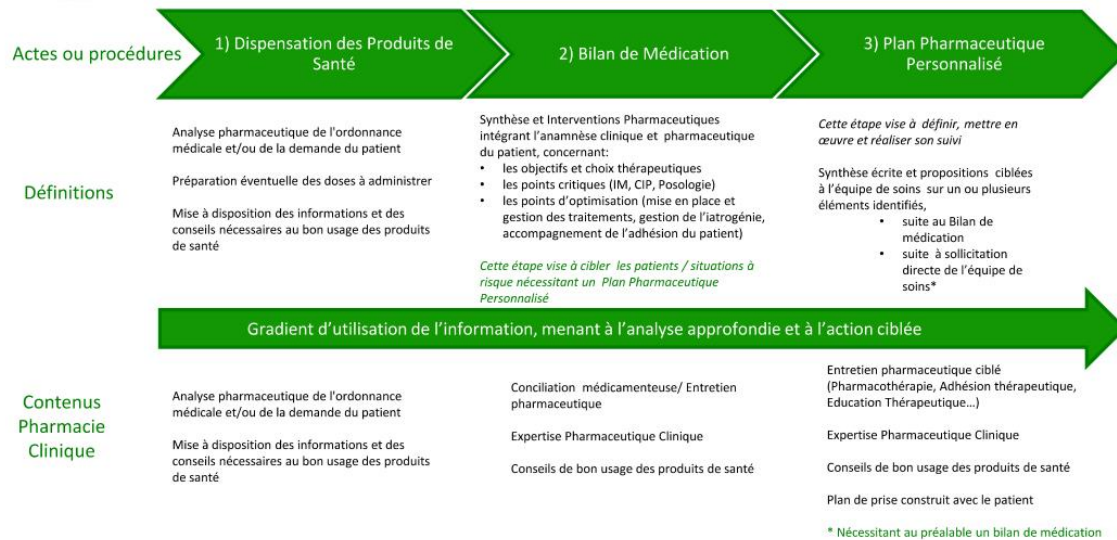


Figure 2 : Les processus de pharmacie clinique, Allenet et al. (40)

2. Réglementation

L'intégration de la pharmacie clinique hospitalière telle que connue aujourd'hui s'est faite progressivement grâce à une évolution des textes de loi et au positionnement du pharmacien clinicien au cœur des questions de santé publique et de prévention en France.

Jusqu'en décembre 1992, les missions de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) se résument à :

- La gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, la dispensation des médicaments et dispositifs médicaux (DM) stériles ;
- L'action d'information, de promotion, d'évaluation du bon usage du médicament et DM ;
- La participation à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins.

En 1995, l'acte de dispensation du médicament par les pharmaciens est complété (41) : le pharmacien doit assurer « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle

existe ; la préparation éventuelle des doses à administrer ; la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. »

L'arrêté du 6 avril 2011 (8), l'analyse pharmaceutique est associée à la délivrance du médicament si l'informatisation de l'établissement le permet. L'établissement doit également garantir une validation pharmaceutique pour les médicaments à risque.

Le décret du 20 juillet 2016 (42) acte la relation entre la ville et l'hôpital, avec la systématisation de la lettre de liaison devant contenir les « traitements prescrits à la sortie de l'établissement et ceux arrêtés durant le séjour et le motif d'arrêt ou de remplacement, en précisant, notamment pour les traitements médicamenteux, la posologie et la durée du traitement. » (Figure 3)

Pharmacie clinique : relation ville-hôpital

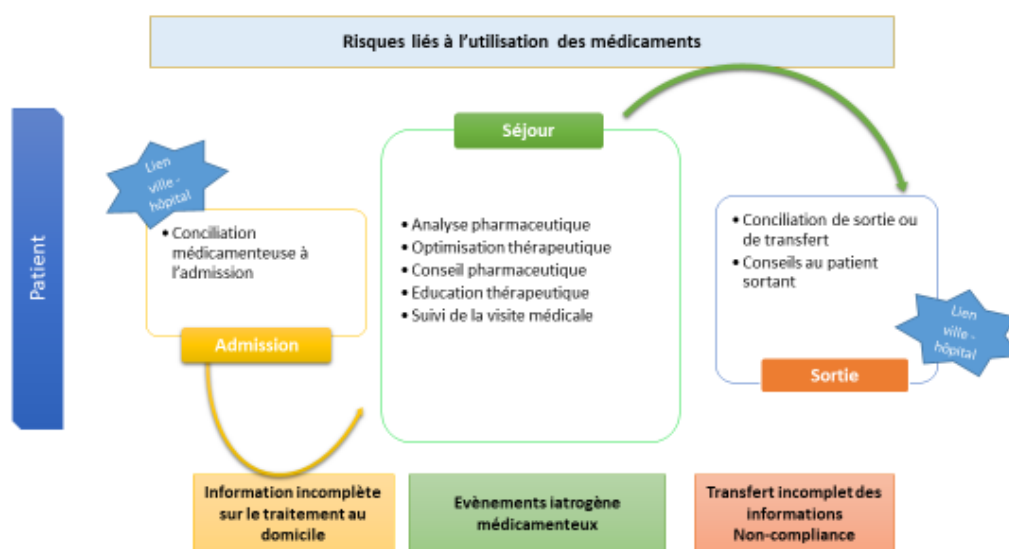


Figure 3 : Schématisation de la relation ville-hôpital pour la pharmacie clinique, B. Michel

L'ordonnance du 15 décembre 2016 relative aux PUI (43) stipule que les pharmaciens ont pour mission de mener « toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, et en y associant le patient. »

Aussi, le CAQES créé par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale en 2016 (44) évalue la pratique de la pharmacie clinique dans les indicateurs nationaux, notamment par l'évaluation des différents niveaux d'analyse pharmaceutique. La SFPC a proposé en 2012, trois niveaux d'analyse pharmaceutique (Figure 4) :

- Le premier niveau est la revue de prescription ;
- Le deuxième niveau est la revue des thérapeutiques ;
- Le troisième niveau propose un suivi thérapeutique.

Niveaux d'analyse pharmaceutique

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

Figure 4 : Niveaux d'analyse pharmaceutique, Juste (2012) (45)

Ce modèle a évolué et d'autres modèles d'analyse pharmaceutique ont été retenus depuis (40).

Enfin, le décret n° 2019-489 (46) du 21 mai 2019 relatif aux PUI définit les actions de pharmacie clinique, qui sont :

- « L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, des produits ainsi que des DM stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients ;
- La réalisation de bilans de médication ;

- L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage ;
- Les entretiens pharmaceutiques et autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;
- L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments. »

3. L'analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique des prescriptions est la première mission définie dans le décret n° 2019-489 (46). Cette analyse consiste à évaluer la prescription médicamenteuse dans sa globalité et dans le contexte clinique du patient. L'OMÉDIT des Pays de la Loire a édité un logigramme (47) sur l'analyse pharmaceutique d'une prescription. Ce logigramme (Figure 5) indique la démarche à suivre pour réaliser l'analyse. Il convient de s'appuyer sur les données patient disponibles (données cliniques, antécédents, traitement, facteurs de risque, examens biologiques, données supplémentaires à disposition) pour analyser la stratégie thérapeutique, identifier d'éventuelles contre-indications et médicaments manquants, de vérifier la posologie, les interactions médicamenteuses et les modalités d'administration de la prescription et enfin de procéder à l'indication des précautions d'emploi et de monitoring des molécules prescrites. A la suite de l'analyse, si un PLT est identifié, le pharmacien clinicien réalise une IP, c'est-à-dire qu'il fait une proposition au prescripteur de modification de la prescription. Si aucun PLT n'est identifié, le pharmacien clinicien réalise la dispensation du traitement.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions se fait à l'aide d'outils et de référentiels. Ils peuvent être de différentes natures : banques de données sur les médicaments, des référentiels nationaux ou élaborés par les sociétés savantes. Des outils numériques, tels que des applications réalisant des calculs de doses sont disponibles et alertent les pharmaciens lors de la détection d'un PLT. Ces systèmes d'alertes sont également intégrés aux LAP.

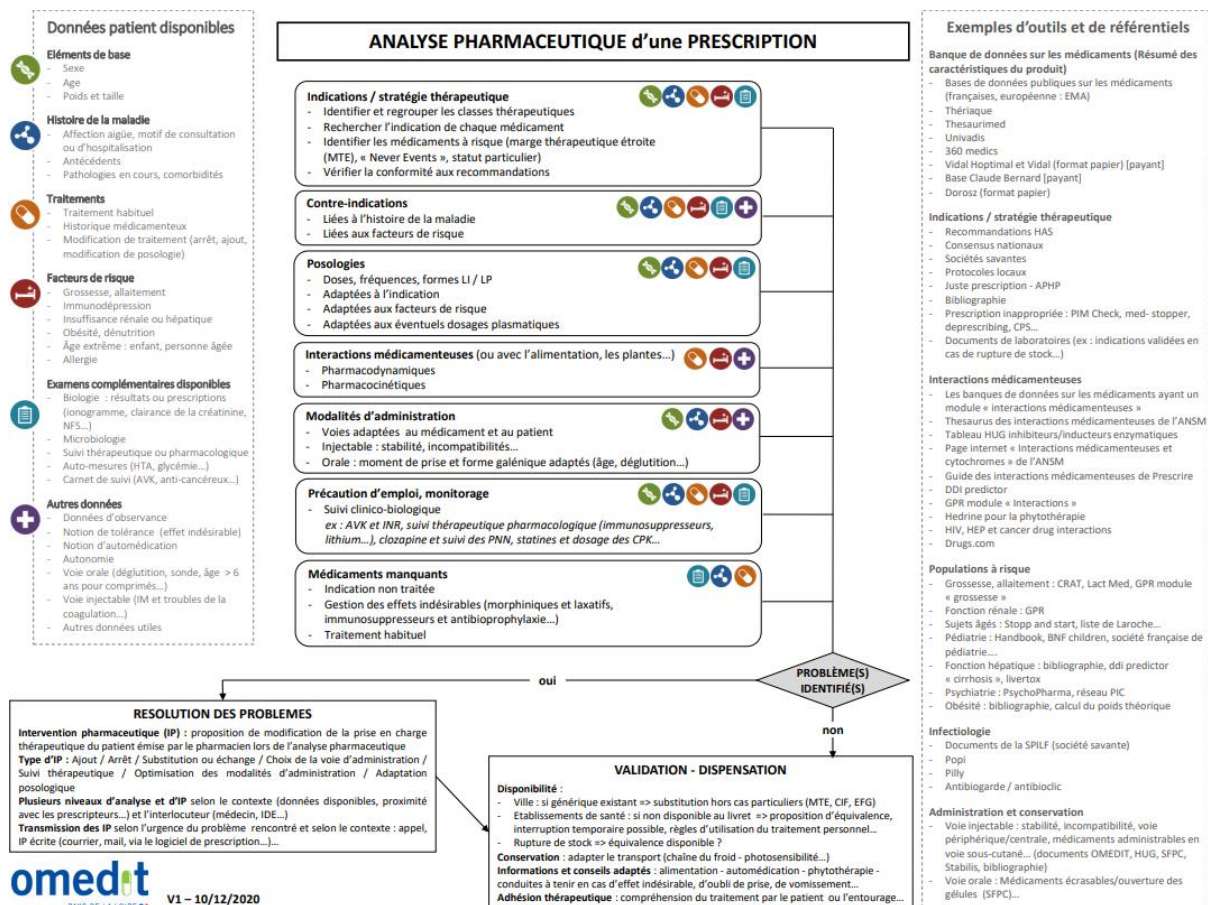


Figure 5 : Logigramme de l'analyse pharmaceutique d'une prescription, OMéDIT Pays de la Loire (47)

III. Informatisation des prescriptions hospitalières

1. L'informatisation hospitalière en France

La circulaire n°275 du 6 janvier 1989 relative à l'informatisation des hôpitaux publics (non parue au Journal Officiel) renforce l'autonomie informatique des établissements de santé et vise à une cohérence des systèmes informatiques hospitaliers.

La circulaire du 19 avril 1991 quant à elle vise à définir les procédures de concertation et de coordination entre les professionnels hospitaliers et l'état par rapport au système d'information hospitalier (SIH).

L'arrêté du 20 septembre 1994 relatif au recueil et au traitement des données d'activités médicales et des coûts met en place un système d'information médicale et une analyse de l'activité des établissements de santé.

Le 4 mars 2002, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (48) vient compléter la Loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978 qui régit le traitement informatique des données. En 2002, le patient obtient le droit de disposer de ses données de santé. Le Dossier Patient Informatisé (DPI) stocke les dossiers des patients hospitalisés et permet le partage sécurisé de ces données entre professionnels de santé.

Le 25 novembre 2011, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) annonce le Programme Hôpital Numérique (49) qui vise à développer et moderniser le SIH tout en améliorant la performance, la qualité et la sécurité des soins.

Le 25 avril 2019, la DGOS lance le programme HOP'EN « hôpital numérique ouvert sur son environnement » (50) le nouveau plan d'action national pour les SIH.

L'informatisation progressive des établissements de santé a permis le développement de nouveaux outils destinés aux professionnels de santé pour les assister au quotidien dans leur pratique.

2. Logiciels d'aide à la prescription

L'informatisation du circuit du médicament (prescription – dispensation – administration – suivi, surveillance et réévaluation) a permis aux pharmaciens cliniciens de développer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, nommant par l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

A la fin des années 1990, les logiciels d'aide à la prescription ont émergé. Ces logiciels ont progressivement pris le relai du papier pour la gestion des prescriptions et des dispensations médicamenteuses. L'informatisation a permis une meilleure traçabilité des actes liés aux médicaments et a promu le partage d'information entre les équipes médicales, paramédicales et pharmaceutiques. L'objectif de ces logiciels est de contribuer à la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse. La HAS définit les LAP (51) comme « un logiciel dont au moins une des fonctions permet d'élaborer et d'éditer les prescriptions médicales. Le LAP hospitalier permet de limiter les choix de médicaments à des listes définies (livret thérapeutique). »

Les LAP sont des logiciels interfacés avec les DPI. Lorsqu'un médecin prescrit un traitement à un patient donné, le LAP va analyser cette prescription et émettre une alerte si une erreur est détectée. Les LAP regroupent les résumés caractéristiques des produits (RCP) de chaque médicament commercialisé, sous une base de données contenant notamment les interactions médicamenteuses et contre-indications pour chaque médicament. Lors de l'analyse de la prescription par le LAP, il s'appuiera sur les RCP et le profil du patient. Ainsi, dès qu'une incompatibilité sur le traitement est détectée dans les RCP, le LAP émet une alerte pour notifier le prescripteur et l'inciter à revoir sa prescription.

A la suite de la prescription, le pharmacien clinicien reçoit la prescription dans le LAP et procède à son analyse afin de permettre la dispensation du traitement pour le patient. Les mêmes alertes seront émises pour guider les pharmaciens cliniciens dans leur analyse pharmaceutique des prescriptions.

Ces LAP sont des outils qui ont révolutionnés les pratiques pharmaceutiques et médicales. Les pharmaciens ont ainsi pu accéder à un plus grand nombre de prescriptions et élargir leurs périmètres d'analyse pharmaceutique. Le changement des pratiques par

l'informatisation a amené de nouveaux défis. Les alertes sont souvent très nombreuses et non pertinentes (52), car elles ne prennent pas en compte l'environnement de soins, les recommandations et protocoles spécifiques à certaines situations et l'expertise des utilisateurs. Ainsi, ce surplus d'alertes (« *over-alerting* ») a induit une fragmentation du travail et une fatigue pour les professionnels de santé et donc une inefficience des logiciels. De plus, l'informatisation des prescriptions a fait apparaître de nouvelles erreurs liées au processus informatique (53–55), comme la mauvaise sélection d'un médicament par exemple. Le nombre d'erreurs médicamenteuses détecté a toutefois augmenté grâce à l'informatisation du circuit du médicament (56,57) et les LAP sont une aide à la sécurisation des prescriptions médicamenteuses (58).

3. Systèmes d'aide à la décision pharmaceutique

L'inefficience des LAP a conduit au développement de systèmes plus performants et complexes prenant en compte les spécificités inhérentes au médicament : les systèmes d'aide à la décision (SAD) ont peu à peu été commercialisés. A la différence des LAP, les SAD sont construits sur un système de règles édités par les professionnels et adaptés à leur pratique. Les SAD ont l'ambition d'optimiser les soins en améliorant les décisions médicales grâce à des informations ciblées (59). Les pharmaciens ont investi les SAD en créant des systèmes d'aide à la décision pharmaceutiques (SADP). Les SADP sont adaptés pour différents usages selon les règles intégrés dans le SADP (60,61). Les règles sont élaborées à partir des recommandations officielles des sociétés savantes et des revues de la littérature. De plus, l'implication du pharmacien clinicien dans le développement des SADP réduit le nombre d'alertes non pertinentes (62). Marcilly et al. (63) ont proposé des recommandations pour le développement des SADP, notamment sur la gestion des alertes, le design du SADP et l'interopérabilité entre les données et logiciels.

Ces SADP sont une avancée majeure par rapport aux LAP (64), mais nécessitent l'édition de nombreuses règles pour couvrir l'ensemble des situations à risque à détecter. De plus, l'évolution permanente de la santé demande une révision et une mise à jour régulière des règles pour répondre aux normes et différentes recommandations de prise en charge des patients (65).

Enfin, l'informatisation des données de santé a conduit à une collecte de données à grande échelle. Cette quantité massive de données (« *big data* ») est devenue aujourd'hui, à l'ère de l'IA, une source de données et de connaissances précieuses et utiles pour le développement de nouveaux outils destinés à aider les professionnels de la santé dans leur pratique clinique. Le développement de SADP à l'aide de l'IA permet de s'affranchir des règles et de se baser sur les données et modèles statistiques (66,67). Ces modèles vont déterminer des schémas dans les données qui permettront de faire ressortir les prescriptions à risque.

Les SADP utilisant l'IA se développent progressivement, d'abord sous la forme de SADP hybrides, mêlant l'IA au système de règles (68–71), puis utilisant intégralement l'IA (72–74). Les modèles hybrides ont démontré une diminution des coûts liés aux erreurs médicamenteuses (69), une diminution du nombre d'alertes non pertinentes (70) et son utilisation comme moyen de pallier au manque de ressources humaines pharmaceutiques (71).

IV. Le *machine learning* en pharmacie

Le *machine learning* (ML) est un sous-ensemble de l'intelligence artificielle (IA). A ce jour, il n'y a pas de consensus sur la définition de l'IA ; le terme IA peut avoir plusieurs définitions selon l'angle d'approche utilisé (75). L'IA se distingue des autres branches de l'informatique par sa fonction cognitive apparentée à l'intelligence humaine. La machine est capable de simuler certains traits humains, tels que la notion de raisonnement ou d'apprentissage. On part d'une machine qui ne sait rien, mais qui peut apprendre.

L'IA se divise en plusieurs sous-ensembles selon les technologies utilisées (Figure 6).

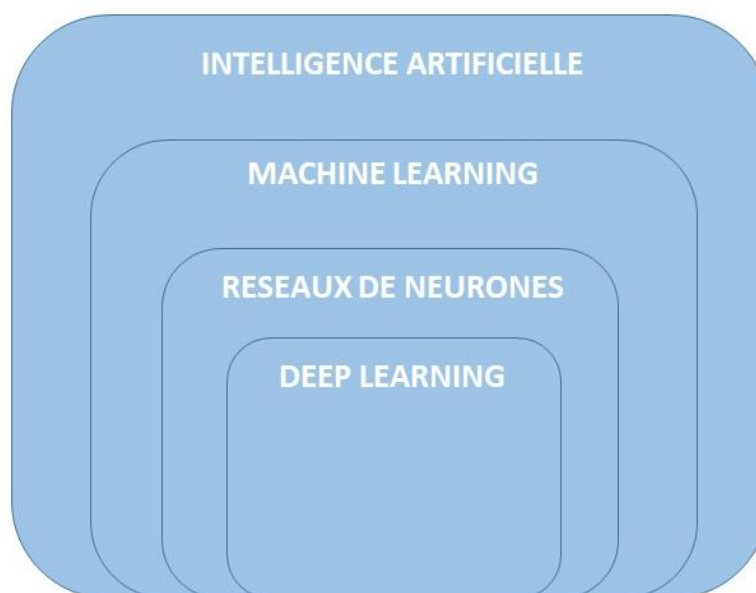


Figure 6 : Les sous-ensembles de l'intelligence artificielle

La notion d'intelligence artificielle a été introduite pour la première fois en 1950 par Alain Turing dans son article *Computing Machinery and Intelligence* publié dans le journal *Mind* (76). C'est dans cet article qu'est décrit le Test de Turing, posant les bases de l'IA, c'est-à-dire qu'une machine puisse raisonner comme un être humain : une machine est considérée comme intelligente lorsque l'individu testé ne peut faire la différence entre les réponses données par la machine et celle donnée par un autre individu. Lors de la conférence de Dartmouth, Martin Minsky, John McCarthy, Nathan Rochester et Claude Shannon ont officialisé le terme « intelligence artificielle » (77). Seulement, les machines

disponibles dans les années 1960 ne disposaient pas de la puissance de calcul nécessaire pour continuer la recherche expérimentale sur l'IA. Les recherches ont toutefois été poursuivies, notamment sur les aspects théoriques. La majorité des travaux s'est portée sur l'IA symbolique, c'est-à-dire l'IA déductive à partir d'un système de règles de connaissance préétablies. En parallèle, les recherches sur l'IA inductive ou apparentée à un réseau de neurones humain sont restées minoritaires. L'arrivée des *big data* (accumulation de données massives) à la fin du XXème siècle et l'augmentation de la puissance de calcul des machines ont permis la reprise des travaux sur l'IA inductive menant à de progrès notables, notamment dans les domaines du *machine learning* et du *deep learning* (78).

1. Le *machine learning*

a. Définitions

i. *Machine learning*

Tom Mitchell définit le *machine learning* ou apprentissage automatique comme tel : « un programme est dit apprenant par l'expérience E selon le respect d'une tâche T et de la mesure de sa performance P , si la performance P mesurée de la tâche T s'améliore par l'expérience E » (79).

La machine va apprendre une tâche à partir de données rétrospectives, sans instruction humaine. La machine classera les données à l'aide de modèles statistiques. Un modèle prédictif sera alors conçu, puis appliqué à de nouvelles données permettant ainsi le calcul d'un score de probabilité de survenue de la tâche. La figure 7 illustre bien que le modèle de *machine learning* construit les règles d'attribution en fonction des données et des résultats renseignés préalablement.

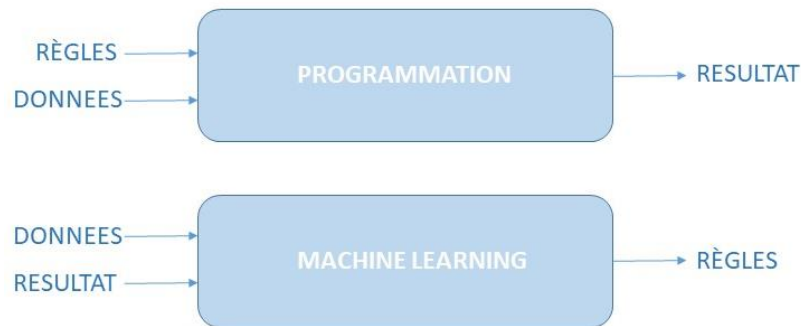


Figure 7 : Comparaison d'un système de programmation classique versus un système utilisant le machine learning

ii. Réseaux de neurones

Les réseaux de neurones artificiels ou *Artificial Neural Networks* (ANN) (80) sont un sous-ensemble des algorithmes de ML. Ces algorithmes sont plus complexes que les algorithmes de ML classiques, car ils sont formés d'une ou plusieurs couches cachées qui créeront alors le modèle.

Les ANN sont appelés « réseaux neuronaux », car leur structure est comparable aux neurones humains. De même que le réseau de neurones humain, l'ANN va recevoir une information en entrée, qui va être traitée par les différentes couches de l'algorithme pour ensuite être modifiée en sortie (Figure 8).

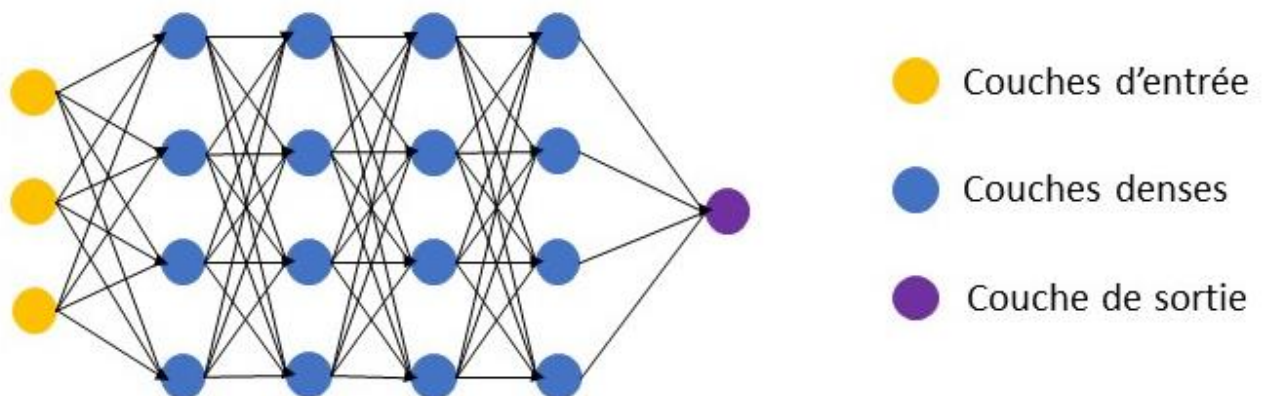


Figure 8 : Illustration d'un ANN

La structure générale d'un ANN peut se définir comme suit :

- Une couche d'entrée, ou *input layer*, qui va recevoir le jeu de données d'entraînement à traiter.
- Une ou plusieurs couches cachées, ou *hidden layers*, qui vont créer le modèle en extrayant les caractéristiques de chaque donnée pour déterminer lesquelles sont les plus importantes pour faire la classification.
- Une couche de sortie, ou *output layer*, qui transmettra le résultat de la classification après le traitement des données.

iii. Deep learning

Les réseaux de neurones profonds, ou *deep learning* (DL) (81,82), sont un sous-ensemble des ANN. Ce sont des réseaux de neurones comportant plusieurs couches cachées et un réseau architectural plus profond que les ANN, améliorant ainsi les capacités d'apprentissage des algorithmes. Ils sont de fait difficile à interpréter par leur profondeur.

b. Apprentissages

Il existe différents types d'apprentissages de ML, déterminés par le jeu de données d'entraînement utilisé et la finalité du modèle.

i. Supervisé

L'apprentissage supervisé (80), consiste à apprendre des données antérieures labellisées, c'est-à-dire étiquetées avec la prédiction souhaitée, pour créer le modèle et faire la prédiction du label sur de nouvelles données. Le label indique au modèle le résultat attendu lors de la prédiction. Celle-ci peut être de deux types :

- Régression, avec la prédiction de données dans un contexte précis ;

- Classification binaire ou multiple de nouvelles données. Les nouvelles données ingérées au modèle seront classées en suivant la labellisation du jeu d'apprentissage.

ii. Non-supervisé

A l'inverse, lors d'un apprentissage non-supervisé (80), le jeu de données n'est pas labellisé. C'est le modèle qui catégorisera les données selon leurs caractéristiques. La catégorisation peut également être de deux types :

- *Clustering*, c'est-à-dire un regroupement des données similaires, en fonction d'un calcul de distances entre celles-ci ;
- Réduction de dimension, avec l'identification de profils pour classer les données suite à l'analyse de leurs caractéristiques.

iii. Semi-supervisé

L'apprentissage semi-supervisé (83) est une combinaison des apprentissages supervisé et non-supervisé. Un échantillon du jeu de données est labellisé, donnant ainsi une indication au modèle des caractéristiques importantes pour la labellisation des données restantes.

iv. Auto-supervisé

Lors d'un apprentissage auto-supervisé (84), le jeu de données n'est pas labellisé. Le modèle va le labelliser en apprenant un échantillon des données d'entraînement à partir d'un autre échantillon de ces données, autant de fois que nécessaire. C'est en quelque sorte une supervision d'un apprentissage non-supervisé.

v. Par renforcement

L'apprentissage par renforcement (85) permet d'améliorer les prédictions de l'algorithme en interagissant avec son environnement : l'algorithme définit comment renforcer son comportement d'apprentissage par un système de récompenses et de punitions. Ainsi, il identifie l'environnement idéal lui permettant d'arriver à la meilleure prédiction en maximisant l'obtention de récompenses.

Ces différents apprentissages de ML sont déjà déployés dans certains domaines de la pharmacie. On les retrouve notamment en recherche pour le screening et le design de nouvelles molécules (86,87) ou pour la recherche clinique (88,89) par exemple. Le domaine de la pharmacovigilance est également très friand du ML, particulièrement pour l'extraction des interactions médicamenteuses, tant dans la littérature que dans les dossiers patients (90–92). L'IA se développe également en milieu hospitalier, avec des solutions d'IA en logistique et stockage des produits de santé (93,94), mais également dans la recherche d'effets indésirables dans les dossiers patients (95). Enfin, en industrie, l'IA est utilisée en recherche & développement, mais également dans des solutions de production et de logistique (96).

c. Evaluation

Afin de pouvoir évaluer les algorithmes utilisés en pharmacie clinique, les pharmaciens cliniciens doivent être formés à l'IA et aux différents modèles prédictifs disponibles. L'acquisition de doubles compétences en pharmacie, mais également en sciences des données doit se normaliser (97). De même, l'interdisciplinarité doit se renforcer pour mutualiser les expertises.

i. Métriques

L'absence de standardisation des métriques de performance des algorithmes contribue à la confusion et à une mauvaise interprétation des résultats des algorithmes. La standardisation des métriques paraît incontournable pour comparer les algorithmes

entre eux et juger de la transposabilité des modèles sur un nouveau jeu de données. Aussi, il est nécessaire de comparer des jeux de données avec des caractéristiques similaires.

Lors d'une prédiction, les résultats sont transmis sous la forme d'une matrice de confusion (Figure 9) qui recense les prédictions, qu'elles soient correctes ou incorrectes, en indiquant les vrais positifs (VP), les vrais négatifs (VN), les faux positifs (FP) et les faux négatifs (FN).

		REFERENCE	
		POSITIVE	NEGATIVE
PREDICTION	POSITIVE	Vrai positif	Faux positif
	NEGATIVE	Faux négatif	Vrai négatif

Figure 9 : Matrice de confusion

Grâce à la matrice de confusion, il est possible de calculer la performance de la prédiction. Communément, cinq métriques sont calculées (98) :

- L'exactitude, ou *accuracy*, est le rapport entre les données correctement classées et le nombre total de données,

$$\text{EXACTITUDE} = \frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{VP} + \text{FP} + \text{VN} + \text{FN}}$$

- La sensibilité, ou *recall*, est le rapport entre les vrais positifs et le total des données positives,

$$\text{SENSIBILITE} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}}$$

- La spécificité, ou *specificity*, est le rapport entre les vrais négatifs et le total des données négatives,

$$\text{SPECIFICITE} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}}$$

- La valeur prédictive positive (VPP), ou encore *precision*, est le rapport entre les données correctement classées et le total des données affectées à cette classe,

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

- Le *F1-score* est la moyenne harmonique entre la sensibilité et la valeur prédictive positive,

$$F1 = \frac{2 * VP}{2 * VP + FP + FN}$$

D'autres métriques sont calculées à partir du modèle : l'aire sous la courbe ROC (AUROC) permet de calculer la performance du modèle à partir de la sensibilité et de la spécificité. Quant à l'aire sous la courbe *Precision Recall* (AUCPR) (99), elle calcule la performance du modèle à partir de la sensibilité et de la valeur prédictive positive.

Les variables d'importance du modèle sont également des indicateurs à prendre en compte lors de l'évaluation d'un modèle. La valeur *SHapley Additive exPlanation* (SHAP) (100) permet de calculer l'importance de chaque variable.

ii. Résultat

Le résultat à la sortie de l'algorithme est un score de probabilité de classification dans la classe à prédire. Ce score va donner la prédiction de classification d'une donnée. L'algorithme prend le seuil de 50 % pour classer ensuite les résultats dans la bonne classe en fonction du score de probabilité. Si ce score est inférieur à 50 % il sera catégorisé dans la classe négative, à l'inverse si le score est supérieur à 50 % il sera catégorisé dans l'autre classe. Le seuil de classification peut être modifié selon le besoin de l'étude.

d. Limites

i. Apprentissage

La construction du modèle prédictif se fait à l'aide de trois jeux de données. Le premier jeu de données est le jeu d'entraînement destiné à l'apprentissage des données par l'algorithme. Ce jeu doit être le plus représentatif des données et le plus équilibré possible. Lorsqu'un jeu de données est déséquilibré, il y a une surreprésentation d'une classe par rapport à une autre, ce qui peut induire des biais dans la prédiction. Le deuxième jeu de données est le jeu de validation. Ce jeu de données est un échantillon non utilisé du jeu d'entraînement. Il permet de valider une première fois l'algorithme et d'effectuer les ajustements nécessaires pour la version finale du modèle. Enfin, le troisième jeu de données est le jeu de test. Ce jeu de données est inconnu du modèle et permet de tester la capacité prédictive du modèle sur un nouveau jeu de données.

Lors de la phase de validation du modèle, on évalue la capacité du modèle à faire une prédiction sur un nouveau jeu de données. C'est lors de cette phase que l'on peut détecter un mauvais entraînement. Deux phénomènes peuvent être rencontrés : le sur ou le sous-apprentissage (Figure 10).

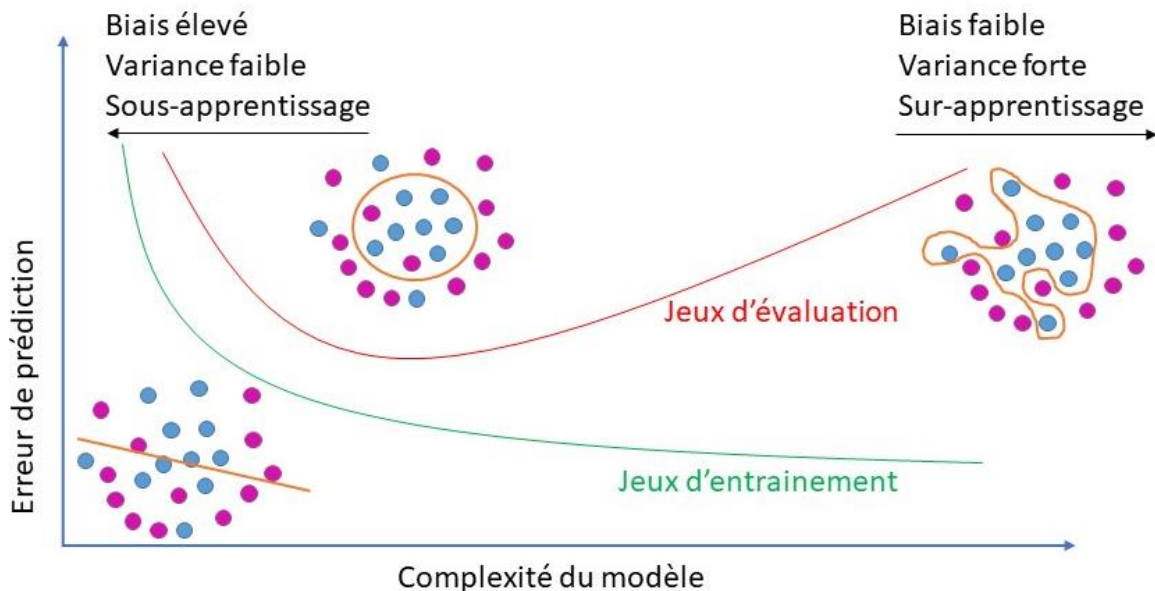


Figure 10 : Représentation d'un sur ou sous-apprentissage d'un modèle prédictif

- Sur-apprentissage

Le sur-apprentissage, ou *over-fitting* (80), signifie que l'apprentissage des données ne s'améliore plus après une période donnée, au contraire, le modèle prédictif conçu s'approprie les données d'apprentissage et commence à apprendre le bruit associé aux données. Cela arrive généralement lorsque la variance est élevée, et les estimateurs de biais sont bas.

Il existe différentes méthodes pour pallier le sur-apprentissage, notamment la validation croisée. Une autre solution consiste à réduire la fonction de coût de l'algorithme en minimisant la fonction de coût d'erreur de la phase d'apprentissage. La fonction de coût est à son point optimal avant que la fonction de coût augmente lors de la prédiction.

- Sous-apprentissage

A l'inverse, lors d'un sous-apprentissage, ou *underfitting* (80), l'algorithme n'arrive pas à comprendre les données et à généraliser un modèle transférable sur de nouvelles données. Pour contrer cela, on peut appliquer des pénalités à l'algorithme lors de la validation croisée ou tout simplement arrêter l'apprentissage prématurément. Le sous-apprentissage est fréquent lorsque les biais sont élevés et la variance entre les données faibles.

ii. Données

L'enjeu autour des données utilisées pour l'entraînement de modèles prédictifs en pharmacie clinique est déterminant. Les modèles sont entraînés sur des données antérieures issues de la pratique en vie réelle, ce qui nécessite une attention particulière avant leur réutilisation.

Le contrôle qualité des données est nécessaire. L'analyse et le traitement des données sont indispensables avant tout entraînement de l'algorithme. Ce contrôle permet de vérifier la pertinence des données, et ainsi de repérer les données aberrantes, les doublons, les données manquantes ou encore les erreurs de saisie. Après cette première analyse, un protocole de traitement des données doit être mis en place pour constituer

une base de données propre pour la phase d'apprentissage du modèle. Sans cette phase de contrôle et de traitement des données, des biais issus des jeux de données rétrospectifs (données mal renseignées, absence de données, données incomplètes, population sous-représentée, par exemple) seront intégrés à l'algorithme qui les reproduira (101). En effet, l'algorithme n'a pas la capacité d'analyser ces données et de faire abstraction de ces biais lors de son apprentissage. Il apprend les données mises à sa disposition.

A la qualité des données s'ajoute la quantité des données. L'entraînement des modèles sur des jeux de données trop petits, donc non représentatifs, favorise l'absence de généralisation des modèles sur d'autres jeux de données. En effet, un faible nombre de données entraîné ne reflétera pas la multitude des cas possibles dans la vie réelle. L'algorithme ne sera pas en mesure de prédire correctement ces cas du fait d'une déficience de l'apprentissage. Pour pallier ce manque de données, il peut être envisagé d'apporter des informations complémentaires à l'algorithme lors de sa phase de développement (102).

Enfin, la santé est un domaine évolutif qui nécessite des mises à jour de protocoles de soins. La mise à jour des données utilisées pour l'entraînement du modèle doit être anticipée pour garantir un algorithme actualisé.

iii. Explicabilité

Enfin, l'explicabilité des algorithmes est également un enjeu majeur (103). Le manque de transparence et d'interprétabilité des outils utilisant de l'IA contribue à maintenir une certaine incompréhension des systèmes par les utilisateurs et renforce la réticence des professionnels de santé à les intégrer dans leurs pratiques de soins. La capacité d'être en mesure de d'expliquer les algorithmes doit être pensée dès la conception des outils. Cela permet de vérifier l'importance des données et des métadonnées dans la modélisation des outils prédictifs et ainsi d'anticiper la généralisation de l'outil sur d'autres données. L'explicabilité d'un algorithme va de pair avec son interprétabilité et donc une meilleure utilisation de l'outil dans la prise de décision (104). Cependant, l'explicabilité des algorithmes ne doit pas se soustraire à une évaluation critique de la prédiction par l'utilisateur. Un point de vigilance est à faire, l'algorithme ne prend pas la décision finale,

elle est toujours validée par un expert. Le risque de mécanisation de l'utilisation l'algorithme sans prise de conscience du geste et de questionnement de la pertinence du résultat est présent (105). De plus, le professionnel de santé doit être en capacité à répondre aux interrogations des patients bénéficiant d'une prise en charge aidée par l'IA.

2. Réglementation

La réglementation autour de l'IA et des données est un défi actuel ; la technologie progresse rapidement et les instances réglementaires ne sont pas toujours en capacité de statuer aussi rapidement sur la législation à adopter dans ce contexte évolutif. Les questions éthiques restent complexes à appréhender, du fait du traitement de données de santé sensibles destinées à des outils d'aide à la prise en charge des patients.

a. Autour de l'IA

L'*Artificial Intelligence* (AI)-ACT est un règlement qui vise à légiférer sur les niveaux de risque de l'utilisation de l'IA en Europe. Il est encore en cours d'élaboration, mais encadrera le risque associé à l'utilisation de systèmes d'IA. Les niveaux de risque seront à évaluer sur une échelle de 4 niveaux : risque minimal à risque inacceptable, pour chaque phase de développement de l'algorithme, de sa conception à son implémentation. La certification du système utilisant de l'IA sera obligatoire avant toute utilisation ou commercialisation en Europe.

b. Autour des données

Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) (106) encadre l'utilisation des données, notamment les données de santé jugées sensibles. Le patient doit consentir à partager ses données pour l'élaboration de tels outils. De même, le consentement doit être demandé lors de l'utilisation d'outils IA pour la prise en charge des patients (103). L'intégration de systèmes à la décision basés sur l'IA doit être expliquée à chaque patient

(107). En cas de refus par le patient, un protocole doit être prévu pour ne pas interrompre la prise en charge.

Le *Data Governance Act* (108) mis en application en septembre 2023 légifère la réutilisation des données du secteur public, notamment les données de santé. Cela encadrera et facilitera le partage de données, afin de développer la recherche et mise en commun des données au niveau européen.

c. Autour des logiciels

En Europe, les algorithmes d'aide à la décision utilisant l'IA en santé sont considérés comme des logiciels, donc des DM, de la classe IIa à la classe III. Ils sont donc régis par le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux 2017/745 (109). Un certificat de marquage CE est donc nécessaire pour toute commercialisation du logiciel.

d. Recommandations

De plus, des recommandations pour chaque étape de vie de l'algorithme utilisant de l'IA émergent. En santé, nous avons par exemple les recommandations TRIPOD-AI et STARD-AI (110) qui sont conçues pour la validation de la performance du modèle et DECID-AI (111) pour son intégration dans la pratique clinique, avec l'évaluation organisationnelle.

Par ailleurs, des recommandations devraient être publiées à destination des professionnels de santé utilisateurs des systèmes d'IA pour les sensibiliser à cette utilisation et les aider à saisir les tenants et aboutissants de l'IA en clinique (112).

e. Responsabilité

Par sa nature, l'IA doit endosser plusieurs niveaux de responsabilité en fonction du lien de chaque acteur à l'IA. La responsabilité devrait être partagée entre le concepteur/développeur d'une part, mais également entre l'utilisateur et le propriétaire

des données utilisées pour le modèle. Le degré d'explicabilité du modèle définira leur part de responsabilité en cas de dommages causés par l'IA. Ceci implique une transparence à chaque étape de conception et d'utilisation du système, mais également une compréhension des enjeux derrière un tel algorithme.

f. Ethique

En 2020, Fjeld et al. (113) publient un article proposant 9 principes d'IA à respecter afin de garantir une approche éthique et fondée sur les droits :

- Les droits internationaux de l'humain ;
- La promotion des valeurs humaines ;
- La responsabilité professionnelle ;
- Le contrôle humain de la technologie ;
- L'équité et la non-discrimination ;
- La transparence et l'explicabilité ;
- La responsabilité ;
- La protection de la vie privée.

En 2022, l'Union Européenne formalise également des recommandations sur l'éthique en IA (114) :

- L'action humaine et le contrôle humain ;
- La robustesse technique et la sécurité ;
- Le respect de la vie privée et la gouvernance des données ;
- La transparence ;

- La diversité, la non-discrimination et l'équité ;
- Le bien-être sociétal et environnemental ;
- La responsabilité.

Ces recommandations rejoignent les principes formulés par Fjeld et al. (113). Cependant, ces principes sont limités, car peu contraignants par l'absence de vérification possible de leur application. Ces principes se basent sur une confiance mutuelle entre les différents protagonistes de l'IA.

3. Positionnement du projet doctoral

Dans notre travail nous avons utilisé des modèles de type ML et réseaux de neurones. La base de données rétrospectives a été exploitée de façon supervisée, en effet, les données extraites ont été labellisées : présence ou absence d'IP pour une ligne de prescription donnée. La figure 11 montre la construction du modèle en deux phases. D'abord, il y a la phase de modélisation avec l'apprentissage des données rétrospectives des patients et la nécessité d'une IP dans son contexte. Puis, la phase de prédiction qui se fait sur des données prospectives non labellisées : le modèle précédemment construit est appliqué aux données « patients » actuelles afin de prédire la probabilité de nécessité d'une IP dans ce contexte.

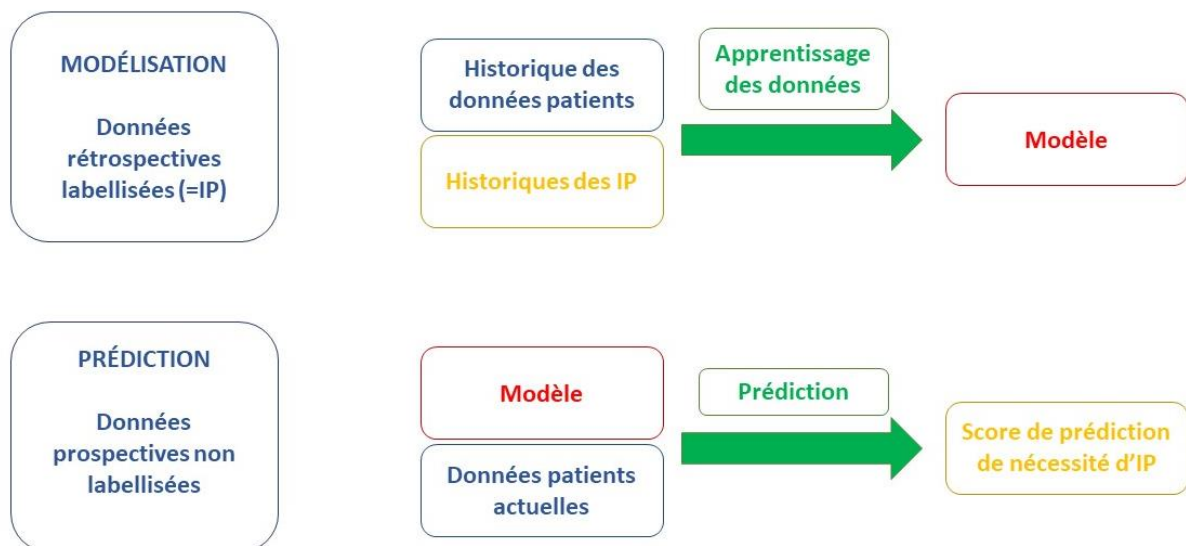


Figure 11 : Conception du modèle de classification des données de prescriptions

4. L'intelligence artificielle en pharmacie clinique hospitalière

Le domaine de la pharmacie clinique est également pris dans l'essor de l'IA. Dans ce contexte, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de positionner notre algorithme dans l'écosystème. Cette revue est actuellement en cours de révision dans la revue *European Journal of Hospital Pharmacy*. Onze articles décrivent l'utilisation du *machine learning* ou du *deep learning* pour détecter les prescriptions inappropriées en milieu hospitalier et deux articles démontrent l'utilisation de modèles hybrides.

Cette revue systématique confirme l'intérêt croissant de l'IA en milieu hospitalier. Elle met en évidence les difficultés rencontrées lors de l'entraînement de modèle IA, tout en mettant en avant le potentiel de l'IA en pharmacie clinique, notamment dans l'analyse pharmaceutique.

USING MACHINE LEARNING OR DEEP LEARNING MODELS IN A HOSPITAL SETTING TO DETECT INAPPROPRIATE PRESCRIPTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

AUTHORS

E. JOHNS^{1,2,3*}, A. ALKANJ³, M. BECK¹, L. DAL MAS¹, B. GOURIEUX^{3,5}, E.-A. SAULEAU^{2,4}, B. MICHEL^{3,5}

1: Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation, Agence Régionale de Santé Grand Est, Strasbourg, France

2: ICube – IMAGeS, UMR 7357, Université de Strasbourg, France

3: Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie Neurocardiovasculaire, UR7296, Faculté de médecine, Strasbourg, France

4: Département de Santé Publique – Groupe Méthodes Recherche Clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

5: Service Pharmacie-Stérilisation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

KEYWORDS

Artificial intelligence, machine learning, deep learning, clinical pharmacy, inappropriate prescribing, hospital pharmacy

ABSTRACT

Objectives: The emergence of artificial intelligence (AI) is catching the interest of hospitals pharmacists. Massive collection of pharmaceutical data is now available to train AI models and hold the promise of disrupting codes and practices. The objective of this systematic review was to examine the state of the art of machine learning or deep learning models that detect inappropriate hospital medication orders.

Methods: A systematic review was conducted according to the PRISMA statement. Medline and Embase databases were searched from inception to May 2023. Studies were included if they reported and described an AI model intended for use by clinical pharmacists in hospitals. Risk of bias was assessed using the Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool (PROBAST).

Results: After reviewing, thirteen articles were selected. Twelve studies were judged to have high risk of bias. Eleven studies were published between 2020 and 2023; eight were conducted in North America and Asia. Six analyzed orders and detected inappropriate prescriptions according to patient profiles and medication orders, seven detected specific inappropriate prescriptions. Various AI models were used, mainly supervised learning techniques. The training datasets used were very heterogeneous: the length of study varied from 2 weeks to 7 years and the number of prescription orders analyzed went from 31 to 5,804,192.

Conclusions: This systematic review points out that, to date, few original research studies report AI tools based on machine or deep learning in the field of hospital clinical pharmacy. However, these original

articles, while preliminary, highlighted the potential value of integrating AI into clinical hospital pharmacy practice.

What is already known on this topic – AI models for pharmacists are at their beginning. Pharmacists need to stay up-to-date and show interest in developing such tools.

What this study adds – This systematic review confirms the growing interest of AI in hospital setting. It highlights the challenges faced, and suggests that AI models have a great potential and will help hospital clinical pharmacists in the near future to better manage review of medication orders.

How this study might affect research, practice or policy – AI models have a gaining interested among hospital clinical pharmacists. This systematic review contributes to understand AI models and the techniques behind the tools.

Introduction

Clinical pharmacy is a health science discipline in which pharmacists provide patient care that optimizes medication therapy and promotes health and disease prevention (1). Computerization of the medication use process (from prescribing to administration) allowed clinical pharmacists to access prescriptions more easily and to perform tasks that make medication use safer, including the review of medication orders. With this computerization, tools were then developed such as computerized clinical decision support systems (CDSS) dedicated to drug alerts. CDSSs are intended to improve patient safety by assisting clinicians in making decisions. It can help pharmacists in their task, but despite the benefits, it also has pitfalls. CDSS fragments the workflow of the user, but also over alerts for non-relevant or inappropriate signals leading to fatigue (desensitization) and subsequent inefficiency (2). A drug alert CDSS is usually interfaced with a national drug database. These systems alert the prescriber and/or the pharmacist if a prescription is inappropriate, based on the implemented rules. These are usually based on the summaries of product characteristics and/or other validated drug databases available.

The computerization of health data has led to a large-scale collection of data. This massive quantity of data has become a powerful mine for the development of new tools to help healthcare professionals in their clinical practice. Technologies using artificial intelligence (AI) need massive collection of data to be generated. Such applications are already developed and in use in imaging (3) or cancer prediction and diagnosis (4) for examples.

AI is the ability of a machine to display human-like capabilities such as learning and classifying. AI is a vast field regrouping several techniques, such as machine learning (ML). ML systems are designed to define its own set of rules based on data during training. The main tasks of ML are classification, regression, clustering, dimension reduction, or association. By defining their own rules, these algorithms will predict the probability of the outcome occurring on new data, generalizing from previously learnt data. The different models are based on the available data and the aim of the prediction. The learning methods are multiple: supervised (based on a labeled dataset indicating the expected outcome), unsupervised (based on the selection of relevant features between data of a given dataset), semi-supervised (based on mixing labeled and unlabeled data in the training set), self-supervised (based on learning the input data from another part of the input dataset) or also reinforced (based on interacting with the environment: reinforcement by a reward/punishment system) (5). Deep learning (DL) is a subset of ML, based on a neural network composed of hidden layers selecting distinguishing features of the training dataset (6). DL mimics the complexity of the human decision process.

These AI technologies definitely offer the potential to disrupt clinical practices by developing tools to help pharmacists prioritize medication order reviews for high-risk patients, to facilitate decision-making process in drug selection, to predict dosage of narrow therapeutic index drugs, drug-drug interactions or adverse drug reactions, to enable efficient pharmacy workforce allocation in a resource-constrained environment.

In light of such prospects, there is currently a growing interest among research teams to develop AI tools to assist clinical pharmacists in their daily practice. Two literature reviews (7,8) have gathered information on such studies and have highlighted the potential value of integrating AI into pharmacy practice. Our study

complements these reviews by adding the latest developed models and focusing specifically on AI-derived tools designed to detect inappropriate prescribing in the hospital setting for clinical pharmacists.

Objective

The goal of this systematic review was to summarize the existing literature on predictive algorithms to detect inappropriate medication orders, in a hospital setting and using ML or DL technologies.

Methods

Eligibility criteria

To enter the systematic review, the inclusion criteria were the development and description of a ML or DL algorithm detecting inappropriate prescription in a hospital setting. Articles had to be written either in English or in French and be peer-reviewed and published in a journal.

Information sources

The review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (9). Medline and Embase databases were searched from inception to May 2023.

Search strategy

A targeted search of the literature was done, to analyze the vocabulary and choose the appropriate keywords for our review. The following terms (MeSH terms associated with complementary terms) were selected:

“(‘artificial intelligence’/mj AND ‘clinical decision support system’/mj) OR (‘artificial intelligence’/mj AND ‘clinical pharmacy’/mj) OR (‘clinical pharmacy’/mj AND ‘clinical pharmacy information systems’/mj) OR (‘computerized’ AND ‘clinical decision support systems’/mj) OR (‘computerized’ AND ‘pharmacy data’) OR (‘machine learning’/mj AND ‘clinical decision support system’/mj) OR (‘pharmaceutical’ AND ‘algorithm’/mj) OR (‘pharmaceutical’ AND ‘decision support system’/mj) OR (‘pharmacy’/mj AND ‘machine learning’/mj) OR (‘pharmacy’/mj AND ‘deep learning’/mj)”.

Selection process

To enter the selection process, the articles were screened based on their title. To be selected, they had to address the use of AI for clinical pharmacists in the hospital setting. After this initial selection, the articles were screened based on their abstract, which had to detail the AI technology used. Finally, the selection was based on full texts. Were excluded articles reviews, articles not oriented towards the detection of inappropriate prescriptions, not hospital-based articles and non-available articles (access or language issues).

Data collection process

Extracted data included: references of the article, objectives, description of the AI model, dataset used, main results, contributions and limitations of the model.

Selection and data extraction were conducted by one reviewer.

Risk of bias and applicability

The methodological quality of the included studies was assessed by one investigator using the Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool (PROBAST) (10). The overall score for risk of bias and concerns about applicability was based on the scores across the four (or three) domains. If the model scored high in any one domain, the overall score was high.

Results

Identification and selection of studies

The queries identified 2,497 articles. 2,192 articles, after abstract screening, did not meet the inclusion criteria. Of the 286 remaining articles, 273 were excluded for various reasons: review articles (n=30); not relevant (n=182) because no AI was used or the model used was not described but only evaluated; not oriented towards inappropriate orders detection but used for pharmacovigilance surveillance (n= 46); not hospital-based (n=9) or written in a language other than English or French (n=6). Finally, 13 articles were included in the systematic review (Figure 1).

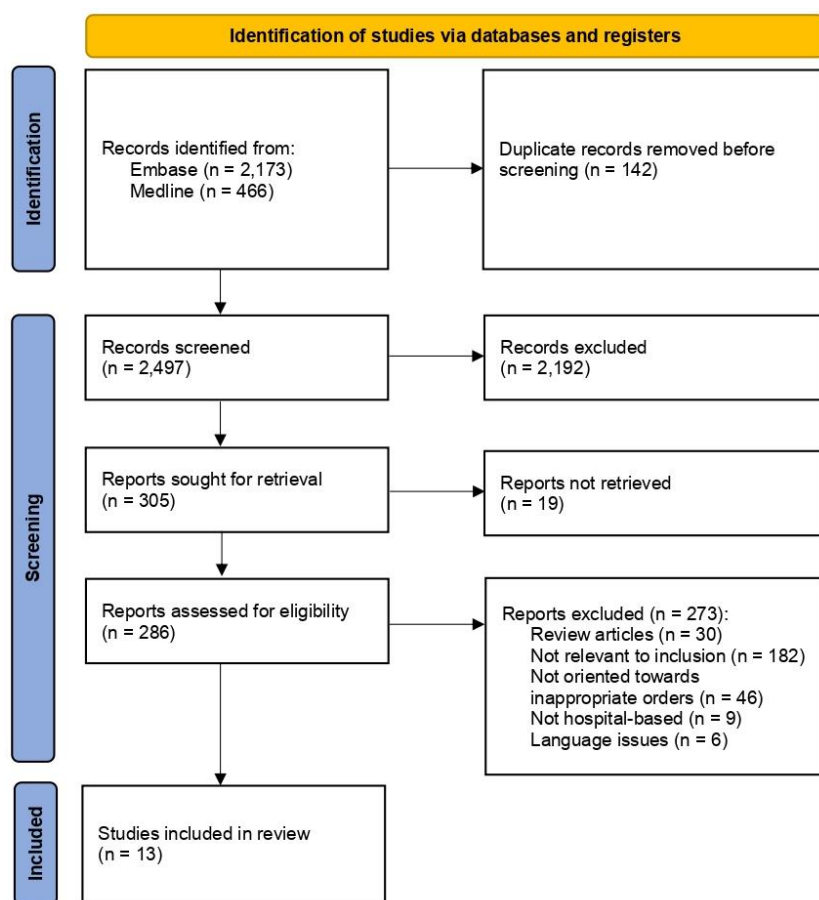


Figure 1: PRISMA flow diagram of the selection of the included studies

General description of the articles

The studies were mainly conducted in North America (n= 4) and Asia (n=4). Eleven articles (84.6%) were published between 2020 and 2023. The training datasets used were very heterogeneous: the length of study varied from 2 weeks (11) to 7 years (12); the number of prescription orders analyzed went from 31 (13) to 5,804,192 (14).

Six articles aimed to analyze orders and detect inappropriate prescriptions according to patient profiles and medication orders:

- Prediction of orders requiring an intervention after analyzing the order provider's interaction with the electronic health record (11),
- Characterization of the risk factors associated with medication ordering errors (14),
- Prediction of high risk of QT prolongation due to drug interactions (15),
- Detection of medication errors in neonatal intensive care unit (16),
- Identification of atypical medication orders and pharmacological profiles (17),
- Prioritizing of medication order reviews to reduce the risk of errors (18).

Two articles were oriented towards antibiotic resistance detection:

- Detection of antimicrobial inappropriate prescriptions (19),
- Prediction of antibiotic resistance on bacterial infections for five different antibiotics (20).

Two articles presented algorithms predicting the risk of adverse drug events (ADE):

- Prediction of the risk of ADE for individual patients (12),
- Prediction of ADE for elderly patients (21).

Two articles described an algorithm detecting dosage abnormality in prescriptions:

- Detection of extreme overdosing or underdosing in prescriptions (13),
- Detection of prescription outliers (wrong dosage and frequency) (22).

Finally, one article (23) described an algorithm capable of screening high alert drugs errors from prescriptions.

Algorithmic models description

Eight publications (11,12,14–16,20,21,23) used supervised ML models (Table 1) and unsupervised ML algorithms (Table 2) were used in three publications (13,17,22).

To optimize the performance of a rule-based system, combining ML models with such systems (Table 3) was explored in two publications (18,19).

These models were evaluated using different metrics. Commonly the following metrics used are (24,25):

- Accuracy: ratio between correctly classified samples and the total samples of the evaluation set,
- Recall: also called sensitivity or true positive rate, ratio between the true positive samples and the total of positive samples,
- Precision: also called positive predictive value, ratio between correctly classified samples and the total of samples assigned to that class,
- Specificity: also called true negative rate, ratio between true negative samples and the total of negative samples,
- F1-score: harmonic mean of precision and recall,
- Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC): measure of the overall performance of the test,
- Area Under the Precision-Recall Curve (AUCPR): summary of the precision-recall curve.

Supervised ML models

Eight articles (11,12,14–16,20,21,23) described the use of supervised ML (Table 1). Five ML models were tested: DT (14–16,21), SVM (15), bagging (14,15,21), boosting (11,14,15,20,21,23) and neural network (12,14,20). Three articles (11,12,23) compared distinct ML techniques. Lewin-Epstein et al (20) combined multiple techniques to enhance the results. Three articles (14,15,23) compared ML algorithms with conventional statistical methods.

Table 1: Algorithm using supervised learning models

Reference	Outcome	AI model	Dataset	Main results								Contributions	Limitations
				Characteristics	Acc	Rec	Prec	Spe	F1	AUROC	AUCPR		
Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data (Balestra M., et al., USA, 2021) (11)	Predict orders requiring intervention from the ordering provider's interaction with the EHR	XGBoost	1,811,407 individual orders, grouped in 36,585 order "batches", from 2,708 prescribers, extracted from 3 hospitals, over a 2-week period	/	0.41	0.99	/	0.37	/	0.91	0.44	With proper tuning, such models can significantly improve the workloads on pharmacists.	Dataset extract from a short period (2 weeks), seasonality of behaviors may be explored. Comparison of the results across hospital systems to explore the context influence on behavior.

Validation of the usefulness of artificial neural networks for risk prediction of adverse drug reactions used for individual patients in clinical practice (Imai S., et al., Japan, 2020) (12)	Validate the usefulness of ANNs using MLP algorithm to predict the risk of ADRs for an individual patient	ANNs: MLP	1,141 subjects who had received Vancomycin intravenously, over a 7-year period in a single hospital	/	0.86	/	/	/	/	0.83	/	MLP have slightly better results than logistic regression, thus enabling better prediction. ANN models would help clinicians in drug selection and avoiding ADRs.	Small dataset (single center study). Factors included in study without evaluation at the time.
--	---	-----------	---	---	------	---	---	---	---	------	---	---	--

Predicting self-intercepted medication ordering errors using machine learning (King C. R., et al, USA, 2021) (14)	Characterize the risk factors associated with medication ordering errors	LR-DT-RF-MLP-GBDT	Medication orders (+associated data) over a 6-year period in a single hospital (5,804,192 orders – 28,695 voided orders)	GBDT	/	/	/	/	/	0.80	0.07	Large collection of data. GBDT model has the best performance. Identification of factors associated with order errors and of medication orders in a high-risk context.	The performance of the models is below the standards expected to use such models in clinical practice. Generalizability to other data not studied.
---	--	-------------------	--	------	---	---	---	---	---	------	------	--	--

Machine Learning Techniques Outperform Conventional Statistical Methods in the Prediction of High Risk QTc Prolongation Related to a Drug-Drug Interaction	Develop an algorithm predicting high risk of QTc prolongation and alert when DDIs increase the risk of QTc prolongation	Linear regression, LR, Gaussian Naïve Bayes classifier, DT, SVM, RF, boosting algorithms	Training set: 512 QT-DDIs (284 low risk QT-DDIs, 228 high risk QT-DDIs, 289 male patients, 223 female patients). Hold-out set: 102 QT-DDIs (57 low risk QT-DDIs, 45 high risk QT-DDIs, 52 male	RF	0.82	0.76	0.83	0.88	/	/	/	ML techniques have higher performances as conventional statistical methods, especially random forest and Adaboost models. The analyze of the top-8 features used in the classification helps explain the	The small dataset used and requiring a strict QTc monitoring. The validation set was predicted from the strongest performing model. Missing values were imputed with the median of
--	---	--	---	----	------	------	------	------	---	---	---	--	--

(Van Laere S., et al., Belgium, 2022) (15)			patients, 50 female patients). Data was collected over a 15-month period.	Adaboost	0.82	0.73	0.83	0.88				model. The training set was stratified with 5 different folds, balancing the predictive model used in the validation set. No indication of the DDI was modeled making the algorithm generalizable to another sample of QT-DDIs.	the known values.
Development and validation of a machine learning-based detection system to improve	Develop a ML model predicting the presence of medication errors using ML in NICU patients	RF	Prospective study, included 412 NICU-patients to whom at least one systemic drug was prescribed	/	0.92	0.92	0.94	0.92	0.93	0.92	/	First developed and validated model to predict the presence of medication errors using work environment and pharmacotherapy	Small and single unit hospital dataset limiting the heterogeneity of the data pool and the generalizability

precision screening for medication errors in the neonatal intensive care unit (Yalçın N. et al., Türkiye, 2023) (16)			over a 17-month period in a single hospital (11,908 medication orders)									parameters. Expectation to predict the occurrence of a medication error without causing alert fatigue. RF had the highest performance.	to other populations.
Predicting Antibiotic Resistance in Hospitalized Patients by Applying Machine Learning to Electronic Medical Records (Lewin-Epstein O., et al., Israel, 2021) (20)	Predict the resistance of bacterial infections to the five antibiotics tested for resistance: ceftazidime, gentamicin, imipenem, ofloxacin, sultrim	Ensemble-based ML (LR, GBDT, Neural network)	Electronic medical records of patients hospitalized in a single hospital, over a 32-month period: 16,198 antibiotic-resistance tests of bacterial cultures	Identity of bacterial species known	0.70	/	/	/	/	0.76	/	Ability to predict antibiotic resistance from a large relatively incomplete dataset. An ensemble of three algorithms produces robust results, without the pitfalls of single algorithms.	Additional information in the EMR could improve the patient's profile thus the resistance prediction. The model should be periodically retrained to reflect the resistance patterns and
				Identity of bacterial species unknown	0.74	/	/	/	/	0.82	/		

			(antibiotics=ceftazidime, gentamicin, imipenem, ofloxacin, sul-trim).										antibiotic consumptions.
Predicting adverse drug events in older inpatients: a machine learning study (Hu Q. et al., China, 2022) (21)	Develop a model to predict ADE in older inpatients	XGBoost, AdaBoost, CatBoost, GBDT, LightGBM, TPOT, RF	1,880 randomly selected patients over a year period	Adaboost	0.88	0.43	0.69	/	0.53	/	/	ML techniques catch the complex relationships between the variables and learn from data situations. Adaboost model has high performance results.	Small and single-centered sample. The retrospective review of the medical records depends on the documentation quality. Adding more information to the algorithm could help predict ADE more accurately.

High alert drugs screening using gradient boosting classifier (Wongyikul P., et al., Thailand, 2021) (23)	Develop a ML model and a HAD screening protocol aiming the appropriateness of HAD use: screening HAD errors from drug prescriptions	Gradient booster classifier	OPD: 991,270 prescriptions, 3,280 unique ICD10 codes, 1,184 unique drug codes; IPD: 1,200,000 prescriptions, 2,020 unique ICD10 codes, 1,767 unique drug codes. Data collected over a year.	HAD binary classification: OPD dataset	0.75	0.83	0.23	/	0.36	/	/	Potential benefit to reduce the manual drug verification process and precisely verify the appropriateness between high alert drug prescriptions and ICD10s.	Manual final check process of HAD-ICD10 mismatches and relies on a clinical judgment. Insufficient number of some HADs and ICD10s. Not able to scale to a large amount of data. Only use of information between drugs and ICD10s to evaluate the appropriateness of HAD use.
				HAD binary classification: IPD dataset	0.69	1.00	0.67	/	0.80	/	/		
				HAD type classification: OPD dataset	0.64	0.93	0.12	/	0.20	/	/		
				HAD type classification: IPD dataset	0.59	0.93	0.20	/	0.32	/	/		

Acc: Accuracy; ADE: Adverse Drug Event; ADR: Adverse Drug Reaction; ANN: Artificial Neural Network; AUCPR: Area Under the Precision-recall Curve; AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic; DDI: drug-drug interaction; DT: Decision Tree; EHR: Electronic Health Record; EMR: Electronic Medical Records; F1: F1-score; GBDT: Gradient Boosted Decision Tree; HAD: High Alert Drug; ICD10: International Classification of Diseases 10th Revision; IPD: InPatient Department; LightGBM: Light Gradient-Boosting Machine; LR: Logistic Regression; ML: Machine Learning; MLP: MultiLayer Perceptron; NICU: Neonatal Intensive Care Unit; OPD:

OutPatient Department; Prec: Precision; QTc: corrected QT interval; Rec: Recall; RF: Random Forest; Spe: Specificity; SVM: Support Vector Machine; TPOT: Tree-based Pipeline Optimization Tool;

Unsupervised ML models

Three articles (13,17,22) reported the use of unsupervised ML (Table 2). Each study described a specific model: Jaccard similarity, Support Vector Machine and GANomaly-based model. The datasets contained less prescription orders than in the studies using supervised ML. The same metrics were used to evaluate the model (recall, precision, F1-score), but Hogue et al reported additional results (specificity, AUROC, AUPR). The results were heterogeneous: Santos et al and Nagata et al had similar performances (F1-score of 0.68 and 0.97 respectively), whereas Hogue et al had lower results (F1-score of 0.30 for the identification of atypical medication orders and an F1-score of 0.59 for identifying atypical pharmacological profiles).

Table 2: Algorithm using unsupervised learning models

Reference	Outcome	AI model	Dataset	Main results								Contributions	Limitations
				Characteristics	Acc	Rec	Prec	Spe	F1	AUROC	AUCPR		
Detection of overdose and underdose prescriptions- An unsupervised machine learning approach (Nagata K., et al., Japan, 2021) (13)	Detect prescription errors of overdoses and underdoses using ML: detect extreme overdose and underdose prescriptions that occur rarely in clinical practice	One-class SVM	31 clinical overdose and underdose prescriptions of oral drugs (21 drugs, > 1,000 in-hospital prescriptions), over a 5-year period	Overdose prescriptions	/	0.96	0.99	/	0.97	/	/	"Age" and "weight" parameters are crucial when detecting dose prescription errors. The addition of synthetic data increased the performance of the model.	Insufficient clinical overdoses and underdoses data were used to evaluate the model's performance. The model may not be able to detect rare prescription errors. The detection of underdose prescription errors were slightly lower than the overdose
				Underdose prescriptions	/	0.79	0.98	/	0.84	/	/		

													prescription errors. Additional factors affecting dosage should be added.
Pharmacists' perceptions of a machine learning model for the identification of atypical medication orders (Hogue S.-C., et al., Canada, 2021) (17)	Identify atypical medication orders and pharmacological profiles	GANomaly-based model (self-learner)	12,624 medication orders and 2,114 pharmacological profiles, over a 4-month period	Medications orders	/	0.26	0.35	0.97	0.30	0.80	0.25	Better performance of the model to identify atypical pharmacological profiles than atypical medication orders. Pharmacists seemed to find medication order prescriptions more useful.	Medication ordering patterns may include suboptimal but common practices. This model should rather be combined with classical rule-based approaches to detect such issues independently of practice patterns.
				Pharmacological profiles	/	0.75	0.49	0.82	0.59	0.88	0.60		

													Single-center study.
DDC-Outlier: Preventing Medication Errors Using Unsupervised Learning (Santos H., et al., Brazil, 2019) (22)	Detect automatically wrong dosages and frequencies for medications in electronic prescriptions: detection of prescription outliers	Density distance centrality algorithm (Jaccard similarity)	563,000 medication records (6,666 overdosed prescribed medications; 4,868 underdosed prescribed medications; 51 medications), over a 9-month period	/	/	0.90	0.61	/	0.68	/	/	The algorithm could detect other prescriptions to be improved by the pharmacy department. The outlier detection of prescriptions with homogeneous prescription distribution was better, than sparse prescription distribution.	Medicine depending on the patient's weight were discarded to avoid a false outlier, because the patients' weights were not available in the dataset. The algorithm detects overdose/ underdose as the unique medication problem. No detection of

													non-standard prescriptions.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------

Acc: Accuracy; AUCPR: Area Under the Precision-recall Curve; AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic; DDC: Density-distance-Centrality; F1: F1-score; ML: Machine learning; Prec: Precision; Rec: Recall; Spe: Specificity; SVM: Support Vector Machine

Hybrid models

Two selected articles (18,19) presented hybrid models, meaning the algorithm mixed ML techniques with selected rule-based data (Table 3). Both studies used supervised ML algorithms: boosting and k-nearest-neighbor classification methods.

Table 3: Algorithm using hybrid models

Reference	Outcome	AI model	Dataset	Main results								Contributions	Limitations
				Characteristics	Acc	Rec	Prec	Spe	F1	AUROC	AUCPR		
A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error (Corny J., et al., France, 2020) (18)	Prioritize prescription reviewing to reduce the risk of prescribing errors	LightGBM + rule-based expert system	Thériaque, published literature, 133,179 prescription orders (medication order data, laboratory reports, demographics, medical history, vital signs), over a 18-month period	/	/	0.74	0.74	/	0.74	0.71	0.75	Prediction at the patient level. Algorithm outperforms classic systems in detecting medication errors. The use of a hybrid system could help identifying critical medical errors (never-events) and reduces the	Study conducted in a single hospital, excluding neonatology and intensive care unit patients. More pharmaceutical interventions were recommended during the test phase than in the development phase. No real-life evaluation.

												number of false alerts.	
An Antimicrobial Prescription Surveillance System that Learns from Experience (Beaudoin M. et al., Canada, 2014) (19)	Identify and report inappropriate antimicrobial prescriptions	Rule induction + kNN	5,756 patients, 19,172 antimicrobial prescriptions (7,027 prescriptions triggered an alert), over a 6-month period	TAZO dataset	0.74	0.99	0.63	/	/	/	/	Specific-to-general search and modification of every rule in parallel. Clinical relevance of learned rules.	Imbalanced dataset may complicate the learning of inappropriate prescriptions.
				METRO dataset	0.85	0.76	0.54	/	/	/	/		

Acc: Accuracy; AUCPR: Area Under the Precision-recall Curve; AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic; DT: Decision Tree; F1: F1-score; kNN: k-Nearest Neighbor; LightGBM: Light Gradient-Boosting Machine; METRO: METRONidazole; ML: Machine Learning; Prec: Precision; Rec: Recall; Spe: Specificity; TAZO: piperacillin-TAZObactam;

Risk of Bias

Most studies had high risk of bias in at least one domain, resulting in twelve studies (92.3 %) rating high for risk of bias overall. Only two (15.4%) studies reported acceptable data, with a low risk of bias. Ten studies (76.9 %) were rated as having high risk of bias when assessing the outcome. Applicability raised high concerns for six studies (45.2%) (Figure 2).

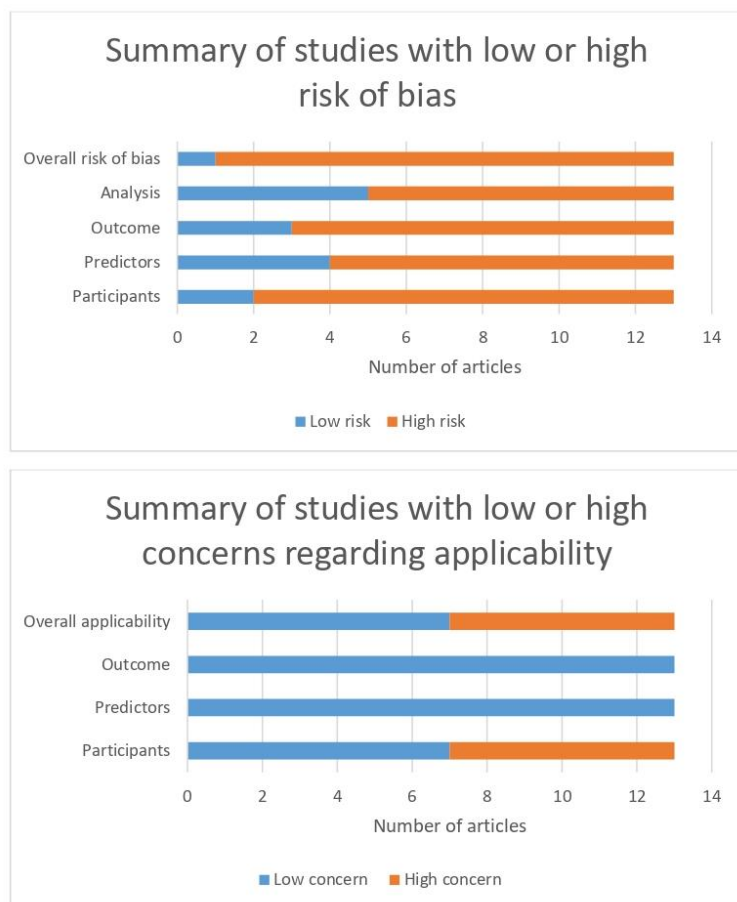


Figure 2: PROBABAST Assessment summary graph

Discussion

This literature review identified research articles presenting algorithms developed in a hospital setting for inappropriate medication orders detection. It is still too early to predict the impact of such AI-tools in real clinical pharmacy practice conditions, but this review underlines the importance of addressing this issue and highlights the multiplicity of prediction methodological approaches used.

The diversity of the models developed attests the many possibilities of AI. Supervised ML were mainly used because they are well adapted to classification problems. Boosting and bagging methods, seem to have the best results (14–16,21). The lack of results-metric standardization makes it hard to compare the studies (26). It is indeed challenging to confront algorithms across studies because different measures were reported to summarize the AI-tools performance and the metrics were not based on the same datasets and contexts. For example, some studies only published “AUCPR-AUROC” results (14), whereas other teams used “recall-precision-F1-score” (13,15,19,21–23) or both metrics (11,16–18).

In addition, training models on a defined dataset questions the generalization and applicability of the model and more attention needs to be paid to the methodological quality as revealed by the results of the risk analysis very far from satisfactory. Most of the studies were single-centered, meaning the data used were representative of only one specific hospital. Implementing models trained on a specific dataset in a new setting, may require model adjustments before using the model routinely. Furthermore, the use of retrospective data, including incorrect, non-relevant or partial data, increases the risk of reproducing these errors. Processing the data before training is challenging and time consuming, but essential to reflect and adapt the set to reality and validate the extraction (27–29). Hybrid models can help avoid these limitations by adding rules to counter the lack of data and its quality in the dataset.

Today, only the hybrid models of this review are used in daily practice (18,19), probably due to their facilitated acceptance by the clinical pharmacists since some predicting parameters are more controllable. However, such rule-based systems imply a continuous manual-update of the base to reflect up-to-date knowledge, whereas the predictive models could update themselves thanks to reinforcement learning methods (30). Clinical pharmacists should be able to understand how the proposed algorithms can improve patient care within a realistic workflow, but most articles do not attempt to present such information. Guidelines and recommendations are emerging, defining a global framework to regulate and provide advice to research and development teams (31,32). Also, Lundberg et al developed a method to explain the output of a model: the SHAP (Shapley Additive exPlanations) value, by averaging the importance of each variable on the model for each possible combinations of variables (33). Explainability and auditability of the technical algorithms will help the clinical pharmacists gain confidence and understanding of the differences in the models (34).

Also, pharmacists should integrate computerization to their trainings in order to understand and acquire knowledge in clinical informatics to use such tools (35). These initiatives for training programs in health informatics and AI fundamentals, described in the study of Tsopra et al, have been highly valued by undergraduate medical students but also by senior clinicians (36). Developers must also grasp the issues faced and tasks completed by the pharmacists: defining the requirements, the choice of the model and the dataset are the basis for developing functional AI-models. Without interdisciplinary teams, the development of AI models will be compromised. However, pharmacists must be aware that the tool is not perfect and a critical mind and pharmaceutical knowledge are still necessary to validate the prediction, as false positives and false negatives results will still occur.

Deploying fully AI tools is challenging. The models must be registered as a medical device and therefore meet specific criteria, including risk analysis or clinical evaluation. Beyond demonstrating the benefit of the tool, the use of AI complicates the marketing authorization. The competent authorities are legislating on the implementation and use of these tools (37,38), to ensure a safe, high quality and trustworthy AI in a lifecycle regulatory framework. From the design of the model to its marketing, analysis of the quality of the data, listing of potential bias, technical robustness and human supervision are essential. Accountability, regulation and ethical approaches will be shared between model developers and end users.

A major limit of our study is that commercial solutions were not included in this review because of the lack of research and development methods publicly available. Research in AI is mainly carried out by private

companies, thus limiting the number of publications. However, commercial solutions are evaluated by clinicians (39) and prove to benefit the patients' care. The lack of explication of solutions is understandable and ensures the preservation of property rights of the technology. Nonetheless, this contributes to maintaining the opacity around AI for pharmacists and their reluctance to use such tools (40). Shifting this research field to independent and academic teams will reduce the pharmacists' hesitation to use these models and help ensure wide availability and easy access to the results and characteristics of the algorithms. Open science disseminates good practice and knowledge about the advantages but also limits of AI, giving pharmacists the tools to take a critical look at these commercial solutions and make informed choices about how to integrate them into their practices.

The profession of clinical hospital pharmacists is moving towards a practice assisted by AI, to improve clinical practices for more safety, to optimize the effectiveness of pharmaceutical human resources and the medico-economic efficiency of hospitals. As described in our review, AI will be becoming more and more a technological companion for pharmacists and will bring help to these professionals. Indeed, the data analysis capabilities far exceed human possibilities, allowing much more advanced levels of analysis. Nevertheless, beware, the pharmacist must and will always remain the decision-maker. This is the limit of this new technology, which must help more than decide. By analyzing large amounts of data and synthesizing them for the clinical hospital pharmacists, algorithms must keep their role as companions. In hospitals and in pharmacy in particular, human competence must remain the final step before making a decision. One would have to be oblivious to the changes underway not to imagine tomorrow integrating AI into the daily practice of clinical pharmacy. Technologies are evolving to serve healthcare professionals and patients for greater efficiency and safety.

Conclusion

The development of AI tools intended for clinical pharmacy practice in a hospital setting is on the rise. The AI models presented have great potential that has to be evaluated and confirmed in further studies and at a large scale. Some clinical pharmacists expressed concerns about consequences on their professional practice and implementation and deployment of AI tools in the hospital setting remains an open question. Hybrid models may be a solution to bridge the uncertainties and guaranty a robust AI-tool. The algorithms presented do not aim at replacing the clinical pharmacist expertise, but provide potential and substantial help to facilitate the organization and workload of the hospital pharmaceutical teams.

Acknowledgment Thank you to P. Barthelme and C. Rinaudo for helping access the Embase dataset.

Competing interests The authors have nothing to disclose.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Ethical approval The authors state that no ethical approval was needed.

Contributorship Statement

Conceptualization: EJ, AA, MB, LDM, BG, EAS, BM

Selection and data extraction: EJ

Data analysis: EJ

Writing of original draft: EJ, BM

Writing review and editing: EJ, AA, MB, LDM, BG, EAS, BM

All authors approved the final version of the work to be published; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

1. ACCP - Definition of Clinical Pharmacy [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://www.accp.com/stunet/compass/definition.aspx>
2. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *npj Digital Medicine*. 2020 Feb 6;3(1):1–10.
3. Castiglioni I, Rundo L, Codari M, Di Leo G, Salvatore C, Interlenghi M, et al. AI applications to medical images: From machine learning to deep learning. *Physica Medica*. 2021 Mar 1;83:9–24.
4. Kumar Y, Gupta S, Singla R, Hu YC. A Systematic Review of Artificial Intelligence Techniques in Cancer Prediction and Diagnosis. *Arch Computat Methods Eng*. 2022 Jun 1;29(4):2043–70.
5. Alzubi J, Nayyar A, Kumar A. Machine Learning from Theory to Algorithms: An Overview. *J Phys: Conf Ser*. 2018 Nov;1142(1):012012.
6. Mathew A, Amudha P, Sivakumari S. Deep Learning Techniques: An Overview. In: Hassanien AE, Bhatnagar R, Darwish A, editors. *Advanced Machine Learning Technologies and Applications*. Singapore: Springer; 2021. p. 599–608. (Advances in Intelligent Systems and Computing).
7. Gosselin L, Thibault M, Lebel D, Bussi res JF. Utilisation de l'intelligence artificielle en pharmacie : une revue narrative. *Can J Hosp Pharm*. 2021;74(2):135–43.
8. Ranchon F, Chanoine S, Lambert-Lacroix S, Bosson JL, Moreau-Gaudry A, Bedouch P. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review. *International Journal of Medical Informatics*. 2023 Apr 1;172:104983.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
10. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):W1.
11. Balestra M, Chen J, Iturrate E, Aphinyanaphongs Y, Nov O. Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data. *JAMIA Open*. 2021 Jul;4(3):ooab083.
12. Imai S, Takekuma Y, Kashiwagi H, Miyai T, Kobayashi M, Iseki K, et al. Validation of the usefulness of artificial neural networks for risk prediction of adverse drug reactions used for individual patients in clinical practice. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236789.

13. Nagata K, Tsuji T, Suetsugu K, Muraoka K, Watanabe H, Kanaya A, et al. Detection of overdose and underdose prescriptions-An unsupervised machine learning approach. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260315.
14. King CR, Abraham J, Fritz BA, Cui Z, Galanter W, Chen Y, et al. Predicting self-intercepted medication ordering errors using machine learning. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254358.
15. Van Laere S, Muylle KM, Dupont AG, Cornu P. Machine Learning Techniques Outperform Conventional Statistical Methods in the Prediction of High Risk QTc Prolongation Related to a Drug-Drug Interaction. *J Med Syst*. 2022 Nov 23;46(12):100.
16. Yalçın N, Kaşıkçı M, Çelik HT, Allegaert K, Demirkan K, Yiğit Ş, et al. Development and validation of a machine learning-based detection system to improve precision screening for medication errors in the neonatal intensive care unit. *Front Pharmacol*. 2023;14:1151560.
17. Hogue SC, Chen F, Brassard G, Lebel D, Bussi eres JF, Durand A, et al. Pharmacists' perceptions of a machine learning model for the identification of atypical medication orders. *J Am Med Inform Assoc*. 2021 Jul 30;28(8):1712–8.
18. Corny J, Rajkumar A, Martin O, Dode X, Lajonch ere JP, Billuart O, et al. A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Nov 1;27(11):1688–94.
19. Beaudoin M, Kabanza F, Nault V, Valiquette L. An Antimicrobial Prescription Surveillance System that Learns from Experience. *AI Magazine*. 2014 Mar 21;35(1):15–15.
20. Lewin-Epstein O, Baruch S, Hadany L, Stein GY, Obolski U. Predicting Antibiotic Resistance in Hospitalized Patients by Applying Machine Learning to Electronic Medical Records. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):e848–55.
21. Hu Q, Wu B, Wu J, Xu T. Predicting adverse drug events in older inpatients: a machine learning study. *Int J Clin Pharm*. 2022 Dec;44(6):1304–11.
22. Santos HDPD, Ulbrich AHDP, Woloszyn V, Vieira R. DDC-Outlier: Preventing Medication Errors Using Unsupervised Learning. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019 Mar;23(2):874–81.
23. Wongyikul P, Thongyot N, Tantrakoolcharoen P, Seephueng P, Khumrin P. High alert drugs screening using gradient boosting classifier. *Sci Rep*. 2021 Oct 11;11(1):20132.
24. Hicks SA, Str umke I, Thambawita V, Hammou M, Riegler MA, Halvorsen P, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. *Sci Rep*. 2022 Apr 8;12:5979.
25. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25–36.
26. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Medicine*. 2019 Oct 29;17(1):195.
27. Black JE, Kueper JK, Williamson TS. An introduction to machine learning for classification and prediction. *Fam Pract*. 2022 Oct 1;cmac104.
28. Flynn A. Using artificial intelligence in health-system pharmacy practice: Finding new patterns that matter. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019 Apr 17;76(9):622–7.
29. Chen JH, Alagappan M, Goldstein MK, Asch SM, Altman RB. Decaying Relevance of Clinical Data Towards Future Decisions in Data-Driven Inpatient Clinical Order Sets. *Int J Med Inform*. 2017 Jun;102:71–9.

30. Schwarzer M, Anand A, Goel R, Hjelm RD, Courville A, Bachman P. Data-Efficient Reinforcement Learning with Self-Predictive Representations. In 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://openreview.net/forum?id=uCQfPZwRaUu>
31. Sande D van de, Genderen MEV, Smit JM, Huiskens J, Visser JJ, Veen RER, et al. Developing, implementing and governing artificial intelligence in medicine: a step-by-step approach to prevent an artificial intelligence winter. *BMJ Health Care Inform*. 2022 Feb 1;29(1):e100495.
32. Vasey B, Nagendran M, Campbell B, Clifton DA, Collins GS, Denaxas S, et al. Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI. *Nat Med*. 2022 May;28(5):924–33.
33. Lundberg SM, Lee SI. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. In: *Advances in Neural Information Processing Systems* [Internet]. Curran Associates, Inc.; 2017 [cited 2023 May 11]. Available from: https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2017/hash/8a20a8621978632d76c43dfd28b67767-Abstract.html
34. Amann J, Blasimme A, Vayena E, Frey D, Madai VI, the Precise4Q consortium. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Nov 30;20(1):310.
35. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Clinical Informatics. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016 Mar 15;73(6):410–3.
36. Tsopra R, Peiffer-Smadja N, Charlier C, Campeotto F, Lemogne C, Ruzsiewicz P, et al. Putting undergraduate medical students in AI-CDSS designers' shoes: An innovative teaching method to develop digital health critical thinking. *Int J Med Inform*. 2022 Dec 30;171:104980.
37. Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan. FDA; 2021 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145022/download>
38. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL LAYING DOWN HARMONISED RULES ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE (ARTIFICIAL INTELLIGENCE ACT) AND AMENDING CERTAIN UNION LEGISLATIVE ACTS [Internet]. 2021. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52021PC0206>
39. Segal G, Segev A, Brom A, Lifshitz Y, Wasserstrum Y, Zimlichman E. Reducing drug prescription errors and adverse drug events by application of a probabilistic, machine-learning based clinical decision support system in an inpatient setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2019 Dec 1;26(12):1560–5.
40. Van Calster B, Wynants L, Timmerman D, Steyerberg EW, Collins GS. Predictive analytics in health care: how can we know it works? *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2019 Aug 2;ocz130.

CHAPITRE 2 :

Contexte de recherche

I. L'Agence Régionale de Santé Grand Est

1. L'Agence Régionale de Santé Grand Est

L'Agence Régionale de Santé a pour rôle de piloter et de mettre en œuvre la politique régionale de santé et de réguler l'offre de soins selon les besoins de la population. Ces missions se font sous la tutelle du Ministère de la Santé et de la Prévention.

L'ARS établit des CAQES avec les établissements de santé. Ces contrats amènent les établissements à proposer, puis à pérenniser des actions sécurisant la prise en charge médicamenteuse du patient durant son hospitalisation et d'une manière plus générale au décours de son parcours de soins.

L'ARS Grand Est est divisée en huit directions métiers et dix directions territoriales (115).

2. La Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation

La Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation (DQPI) intervient dans les démarches d'analyse des données de santé et d'amélioration de la qualité, de la sécurité, de la pertinence des soins, de la performance des organisations et le déploiement de la e-santé. Elle joue le rôle d'incubateur des démarches et projets innovants. Elle anime et mobilise les acteurs externes dans une démarche d'amélioration continue. Elle coordonne le réseau des vigilances et met en œuvre la politique régionale en matière de veille, de gestion et de réponse aux alertes sanitaires.

Au service de la stratégie de l'ARS et des acteurs en santé, les priorités de la DQPI se structurent autour de 7 missions stratégiques qui lui permettent de participer à la définition et à la mise en œuvre du Projet Régional de Santé (PRS) et d'assurer la déclinaison régionale de programmes nationaux.

Il s'agit de :

- Garantir l'existence d'une stratégie régionale en matière :
 - D'évolution des organisations pour la qualité de la prise en charge, l'accompagnement des usagers du système de santé et l'atteinte des équilibres budgétaires ;
 - De maîtrise de la dépense en matière de médicaments, de transport sanitaire, dans un souci de meilleur rapport coût / efficacité ;
 - D'évolution des pratiques, de pertinence des soins et d'organisation des prises en charge ;
 - D'amélioration continue des démarches d'assurance qualité des structures de santé, o d'e-santé en déclinaison des programmes nationaux et régionaux ;
 - De veille et de sécurité sanitaire ;
 - De préparation à la gestion des situations sanitaires exceptionnelles.
- Animer et mobiliser les acteurs internes et externes en santé dans une relation clients et partenaires :
 - Garantir la disponibilité des données de santé régionales validées ;
 - Structurer la donnée, élaborer et diffuser les livrables au travers de publication récurrentes et d'études spécifiques ;
 - Valoriser les résultats régionaux, les expériences remarquables et innovantes et les facteurs clés de succès ;
 - Mobiliser et coordonner des réseaux d'expertises ;
 - Former et accompagner les partenaires internes et externes à l'utilisation des données et des outils .
- Mettre des expertises à disposition aux bénéfices des partenaires internes et externes, dont les préfets, et ainsi contribuer de manière opérationnelle à l'évolution du système de santé ;
- Faciliter le déploiement d'une culture de l'innovation ;
- Garantir une dynamique coopérative entre l'ARS et l'Assurance Maladie ;
- Garantir la juste valorisation de l'activité médicale pour le financement des établissements ;

- Assurer les missions d'une ARS de zone. La zone de défense Est regroupe les régions Bourgogne Franche Comté et Grand Est. L'ARS de zone participe, dans son domaine d'attribution, sous l'autorité du préfet de zone, à la préparation des mesures concourant à la défense et à la sécurité nationale et contribue à la gestion des crises majeures, notamment sanitaires, en lien avec les directions nationales, les autres ARS de la zone et les différents acteurs de santé dont le SAMU de Zone.

3. Projet régional de santé

Arrêté en juin 2018 et révisé en décembre 2019 pour y intégrer les orientations de « Ma santé 2022 », le PRS 2018-2028 de la région Grand Est porte l'ambition de diminuer la mortalité évitable dans la région en agissant notamment sur les comportements à risques, de préserver le maintien de l'autonomie, et d'assurer un égal accès à des soins sûrs et de qualité, pour tous, sur tout le territoire.

Il définit à 10 ans les orientations stratégiques portées par l'ARS, et par période de 5 ans, les objectifs opérationnels permettant d'y répondre.

Dans ce cadre, le Schéma Régional de Santé (SRS) est établi sur la base d'une évaluation des besoins et de l'offre de santé. Il détermine les prévisions d'évolution, les objectifs opérationnels et leurs conditions de réussite en s'appuyant sur des leviers identifiés. Il couvre l'ensemble de l'offre de soins et de services de santé, y compris en matière de prévention, promotion de la santé et accompagnement médico-social.

A ce titre, l'ARS Grand Est soutien et encourage de manière opérationnelle au déploiement du numérique et de l'innovation en santé afin de contribuer à fluidifier les parcours de santé, aider les professionnels de santé à mieux se coordonner, appuyer le décroisement, développer des innovations thérapeutiques et organisationnelles, lutter contre la fracture sanitaire ou encore repositionner le citoyen au cœur du système de santé.

Le développement du numérique et de l'innovation en santé participent également à :

- L'accès aux soins pour répondre aux inégalités sociales et territoriales de santé mais également aux besoins de soins croissants liés au vieillissement ou à l'essor des maladies chroniques ;
- L'attractivité des métiers soignants et médicaux par l'assistance à la pratique, l'optimisation du temps vers l'acte médical, et d'appui à la coordination des actions des acteurs.

Véritable levier d'amélioration en terme d'organisation, de circulation de l'information entre professionnels de santé et avec les patients, et d'outillage des coopérations et collaborations, la e-santé et l'innovation doivent :

- Faciliter la déclinaison de nouveaux modèles de prise en charge via une approche collaborative et partagée de l'exercice et des pratiques ;
- Mettre en œuvre des parcours centrés sur le patient grâce au partage et à l'échange des informations en temps réel, ou au moins raccourci ;
- Accompagner la transformation des métiers professionnels de santé par une promotion opérationnelle des bonnes pratiques numériques dans leur quotidien et l'assistance des outils numériques à leur activité ;
- Utiliser de nouvelles modalités de participation du patient à ses soins et surtout son implication dans son projet de vie en restant connecté avec l'équipe soignante ;
- Participer à la réponse aux problématiques de démographie médicale, en particulier dans l'exercice de la permanence des soins ;
- Améliorer les flux d'informations en les formalisant et en assurant la traçabilité.

En Grand Est, la politique régionale d'innovation en santé vise donc à accompagner la politique de transformation du système de santé en faisant émerger, en soutenant et en diffusant les initiatives et pratiques organisationnelles innovantes pour les territoires de la région Grand Est, dans un environnement complexe en constante évolution. Pour ce faire, l'innovation en santé doit pouvoir s'appuyer sur l'expérience et la créativité des promoteurs de terrain pour s'emparer de ces problématiques et proposer les innovations organisationnelles.

Le dispositif de soutien à l'innovation promu par l'ARS Grand Est se veut au bénéfice des usages, en réponse aux besoins des acteurs, via des expérimentations ou des preuves de concept.

II. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

1. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) sont un regroupement de six sites (Hôpital Civil, incluant le Nouvel Hôpital Civil (NHC), Hôpital de Hautepierre, Hôpital de la Robertsau, Centre médico-chirurgical obstétrique de Schiltigheim, Centre psychothérapique pour enfants et adolescents de l'Elsau, Pôle logistique) formant ainsi, un des trois Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de la région Grand Est. Ses missions sont triples : le soin, l'enseignement et la recherche (116). En 2021, les HUS avaient une capacité de 1972 lits en Médecine – Chirurgie – Obstétrique (MCO) pour 2 846 professionnels médicaux et 8 791 professionnels non médicaux. 183 447 séjours ont été effectués en MCO pour une durée moyenne de séjour de 6 jours (117).

Les HUS sont aussi intégrés, avec douze autres établissements, dans le groupement hospitalier de territoires Basse-Alsace Sud-Moselle (118), qui concentre 20% de la population du Grand Est en 2021.

Les HUS sont organisés en 20 pôles cliniques et médicotechniques incluant le pôle de Pharmacie – Pharmacologie, lui-même subdivisé en deux entités :

- Le service **Pharmacie – Stérilisation** (PUI unique), déployé sur les trois principaux sites des HUS (Hautepierre, NHC et pôle logistique). Le service de pharmacie est découpé en plusieurs unités fonctionnelles (UF) qui déploient des activités de soutien (gestion des médicaments et des dispositifs médicaux, de coordination et de management), des activités pharmacotechniques (stérilisation, préparation et contrôle des médicaments, radiopharmacie) et des activités cliniques (essais cliniques, pharmacie clinique et rétrocession).
- L'unité de **Pharmacologie clinique**, positionnée sur le site de la Faculté de médecine de Strasbourg.

Chaque UF est dotée de personnels (praticiens hospitalo-universitaires, praticiens hospitaliers, pharmaciens assistants, internes et externes en pharmacie, préparateurs en pharmacie, agents logistiques, ouvriers et agents administratifs) qui contribuent à la vie du pôle selon leurs champs d'action et leurs compétences.

Le pôle de Pharmacie – Pharmacologie est dirigé par le chef de pôle et le service de Pharmacie – Stérilisation par le pharmacien gérant de la PUI. Ils sont secondés par les responsables d'UF.

Le pôle Pharmacie – Pharmacologie assure de nombreuses missions (119):

- Approvisionner en médicaments et en dispositifs médicaux, stériles et implantables, l'ensemble des services de soins et des plateaux médicotechniques du CHU de Strasbourg (achat, approvisionnement, stockage, délivrance) ;
- Développer la pharmacie clinique auprès des patients et de façon intégrée aux équipes médicales et soignantes ;
- Mettre en œuvre une traçabilité des flux jusqu'à l'administration au patient ;
- Dispenser certains médicaments dits rétrocédables et non accessibles en officine, aux patients en ambulatoire ;
- Assurer une production et une préparation personnalisées de médicaments, lorsque ceux-ci ne sont pas disponibles sur le marché ou lorsqu'ils nécessitent des opérations particulières de préparation et reconstitution ;
- Stériliser des dispositifs médicaux ;
- Contribuer à la sécurité, au bon usage et à l'efficacité d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux auprès des patients, des équipes médicales et soignantes ;
- Participer à la recherche des HUS notamment par la gestion pharmaceutique des essais cliniques et le développement de ses activités (pharmacocinétique, pharmacogénétique, préparation galénique ...) ;

- Développer l'enseignement sur le médicament et les règles de bon usage par des modules de formation à destination de l'ensemble des catégories de personnels soignants ;
- Promouvoir l'individualisation des thérapeutiques médicamenteuses dans le cadre de la médecine personnalisée :
 - Travaux d'expertise en lien étroit avec les plateaux techniques et les laboratoires de biologie médicale pour développer et assurer les activités de pharmacocinétique et de pharmacogénétique clinique ;
 - Mise au point de dossiers correspondants à de nouveaux tests avec réalisation de la partie interprétative du rendu des résultats.

2. La pharmacie clinique aux HUS

a. L'organisation au sein de la pharmacie à usage intérieur

Aux HUS, la PUI a une organisation standardisée et uniforme quel que soit le site géographique considéré, afin de garantir au mieux la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des patients.

Toute l'organisation est répertoriée dans le système de management de la qualité de la PUI.

Toutes les instructions de travail (IT) et procédures de mises en œuvre des activités de pharmacie clinique sont inscrites. Ces documents attestent de la standardisation de la pratique et d'une prise en charge médicamenteuse des patients selon les réglementations en vigueur. Au total, 15 IT relatives à l'exercice de la pharmacie clinique sont répertoriées, comprenant 19 documents d'application des activités (Figure 12).

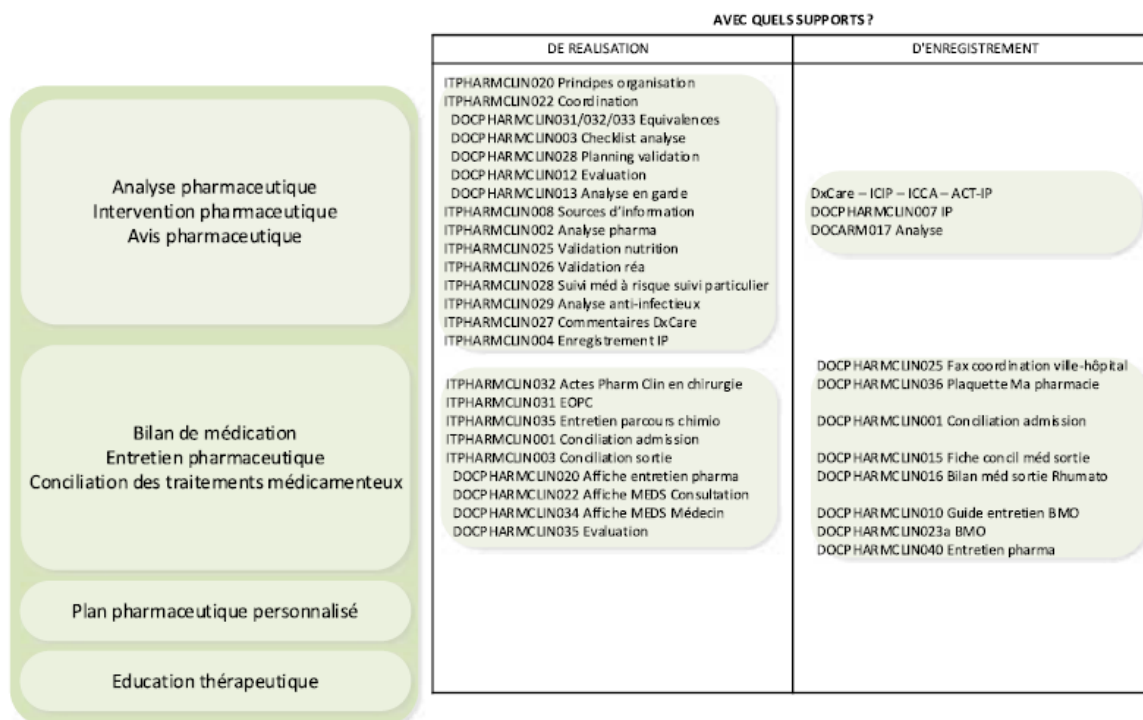


Figure 12 : Répertoire des instructions de travail et documents d'application relatifs à l'exercice des activités de pharmacie clinique

Ces procédures rappellent les responsabilités des pharmaciens engagées dans le processus de pharmacie clinique, le principe organisationnel et les règles de bases de traçabilité des actes pharmaceutiques.

b. Les missions de pharmacie clinique

Comme énoncé dans le chapitre précédent, les pharmaciens cliniciens ont plusieurs missions. Au sein des HUS sont déployées les activités suivantes :

- Analyse pharmaceutique ;
- Intervention Pharmaceutique ;
- Avis pharmaceutique ;
- Entretien pharmaceutique ;

- Bilan de médication ;
- Conciliation des traitements médicamenteux ;
- Plan pharmaceutique personnalisé ;
- Actions éducatives dans le cadre de programme d'éducation thérapeutique.

Ces activités sont effectuées au sein de la PUI, ou directement dans les UF de soins en collaboration avec les équipes médicales et paramédicales.

Dans le cadre de notre projet de recherche, nous nous consacrons aux trois premières activités listées : l'analyse pharmaceutique et la détection de problèmes liés à la thérapeutique, la réalisation d'IP et l'émission et la traçabilité d'un avis pharmaceutique. Ces notions ont été définies dans le Chapitre 1 lors de la présentation de la pharmacie clinique.

Aux HUS, les activités de pharmacie clinique sont découpées en quatre priorités. La première priorité est l'analyse pharmaceutique. Les trois priorités suivantes concernent la conciliation médicamenteuse à l'admission, les entretiens pharmaceutiques de sortie et l'éducation thérapeutique.

L'analyse pharmaceutique comprend une analyse complète de la prescription médicamenteuse, s'appuyant sur l'étude du dossier médical du patient et des résultats des examens biologiques. Cette mise en relation entre la prescription, le dossier médical et les résultats biologiques permet une analyse fine et éclairée de la prescription conduisant le cas échéant à une IP précise. Les prescriptions à analyser sont priorisées selon plusieurs critères :

- Les patients ayant une prescription d'un médicament à dispensation nominative (médicaments dits « sensibles ») ;
- Les patients ayant une prescription d'un médicament dit « hors livret », c'est-à-dire non inscrit au livret thérapeutique des HUS (catalogue des marchés en cours) et devant donc être substitué par un médicament équivalent ;

- Les patients selon les activités de pharmacie clinique développées dans chaque UF de soins.

Les prescriptions sont analysées puis validées deux ou trois fois par semaine selon un planning défini pour chaque UF. Les internes en pharmacie contribuant à cette analyse travaillent sous la supervision d'un pharmacien sénior.

En plus de l'analyse et de la validation des prescriptions selon les critères de priorisation prédéfinis, les internes en pharmacie de permanence sur les sites du NHC et de Hautepierre analysent et valident quotidiennement les prescriptions des médicaments à risque ou à suivi particulier selon une procédure établie. Toute IP est tracée dans un tableur spécifique et contrôlée et signée par le pharmacien sénior de permanence.

L'analyse pharmaceutique se fait en deux temps : l'analyse réglementaire et l'analyse pharmacothérapeutique. Elle peut conduire à la réalisation d'IP lorsque la prescription n'est pas conforme aux attendus (contre-indication, surdosage, ...).

Les IP sont matérialisées sous forme de commentaires aux équipes médicales et paramédicales dans DxCare®. Selon la nature de l'IP, la rédaction des commentaires est standardisée :

- Les demandes d'équivalences,
- Les demandes d'alternatives thérapeutiques,
- Les demandes de réévaluation des médicaments non référencés au livret des HUS, et non indispensables
- Les commandes auprès du grossiste sur justification médicale.

Les IP nécessitant une intervention urgente du prescripteur sont saisies dans DxCare® et transmises sans délai par téléphone directement lors de l'analyse pharmaceutique de la prescription par le pharmacien ou l'interne en pharmacie.

Les IP à forte valeur ajoutée sont enregistrées dans la base nationale Act-IP de la SFPC (120).

III. Les données de recherche

1. Réglementation

a. Cadre réglementaire

i. Définitions

Les données sensibles à caractère personnel, notamment de santé, nécessite une réglementation spécifique. Le Règlement Général sur la Protection des Données (UE 2016/679) (106) entré en vigueur le 25 mai 2018 définit différents termes relatifs aux données de santé.

L'**article 4** définit les termes relatifs à la donnée :

- **Données à caractère personnel**, « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable (ci-après dénommée «personne concernée») ; est réputée être une «personne physique identifiable» une personne physique qui peut être identifiée, directement ou indirectement, notamment par référence à un identifiant, tel qu'un nom, un numéro d'identification, des données de localisation, un identifiant en ligne, ou à un ou plusieurs éléments spécifiques propres à son identité physique, physiologique, génétique, psychique, économique, culturelle ou sociale »,
- **Traitement**, « toute opération ou tout ensemble d'opérations effectuées ou non à l'aide de procédés automatisés et appliquées à des données ou des ensembles de données à caractère personnel, telles que la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la structuration, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, la diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, la limitation, l'effacement ou la destruction »,

- **Limitation du traitement**, « le marquage de données à caractère personnel conservées, en vue de limiter leur traitement futur »,
- **Profilage**, « toute forme de traitement automatisé de données à caractère personnel consistant à utiliser ces données à caractère personnel pour évaluer certains aspects personnels relatifs à une personne physique, notamment pour analyser ou prédire des éléments concernant le rendement au travail, la situation économique, la santé, les préférences personnelles, les intérêts, la fiabilité, le comportement, la localisation ou les déplacements de cette personne physique »,
- **Consentement de la personne concernée**, « toute manifestation de volonté, libre, spécifique, éclairée et univoque par laquelle la personne concernée accepte, par une déclaration ou par un acte positif clair, que des données à caractère personnel la concernant fassent l'objet d'un traitement »,
- **Données concernant la santé**, « les données à caractère personnel relatives à la santé physique ou mentale d'une personne physique, y compris la prestation de services de soins de santé, qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne ».

L'**article 14** spécifie les informations à fournir par le responsable du traitement des données lorsque les données n'ont pas été spécifiquement recueillies auprès de la personne concernée :

- « Lorsque les données à caractère personnel n'ont pas été collectées auprès de la personne concernée, le responsable du traitement fournit à celle-ci toutes les informations suivantes :
 - a) l'identité et les coordonnées du responsable du traitement et, le cas échéant, du représentant du responsable du traitement ;
 - b) le cas échéant, les coordonnées du délégué à la protection des données ;
 - c) les finalités du traitement auquel sont destinées les données à caractère personnel ainsi que la base juridique du traitement ;

- d) les catégories de données à caractère personnel concernées ;
- e) le cas échéant, les destinataires ou les catégories de destinataires des données à caractère personnel ;
- f) le cas échéant, le fait que le responsable du traitement a l'intention d'effectuer un transfert de données à caractère personnel à un destinataire dans un pays tiers ou une organisation internationale, et l'existence ou l'absence d'une décision d'adéquation rendue par la Commission ou, dans le cas des transferts visés à l'article 46 ou 47, ou à l'article 49, paragraphe 1, deuxième alinéa, la référence aux garanties appropriées ou adaptées et les moyens d'en obtenir une copie ou l'endroit où elles ont été mises à disposition ;
- En plus des informations visées au paragraphe 1, le responsable du traitement fournit à la personne concernée les informations suivantes nécessaires pour garantir un traitement équitable et transparent à l'égard de la personne concernée :
 - a) la durée pendant laquelle les données à caractère personnel seront conservées ou, lorsque ce n'est pas possible, les critères utilisés pour déterminer cette durée ;
 - b) lorsque le traitement est fondé sur l'article 6, paragraphe 1, point f), les intérêts légitimes poursuivis par le responsable du traitement ou par un tiers ;
 - c) l'existence du droit de demander au responsable du traitement l'accès aux données à caractère personnel, la rectification ou l'effacement de celles-ci, ou une limitation du traitement relatif à la personne concernée, ainsi que du droit de s'opposer au traitement et du droit à la portabilité des données ;
 - d) lorsque le traitement est fondé sur l'article 6, paragraphe 1, point a), ou sur l'article 9, paragraphe 2, point a), l'existence du droit de retirer le consentement à tout moment, sans porter atteinte à la licéité du traitement fondé sur le consentement effectué avant le retrait de celui-ci ;
 - e) le droit d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle ;

f) la source d'où proviennent les données à caractère personnel et, le cas échéant, une mention indiquant qu'elles sont issues ou non de sources accessibles au public ;

g) l'existence d'une prise de décision automatisée, y compris un profilage, visée à l'article 22, paragraphes 1 et 4, et, au moins en pareils cas, des informations utiles concernant la logique sous-jacente, ainsi que l'importance et les conséquences prévues de ce traitement pour la personne concernée.

- Le responsable du traitement fournit les informations visées aux paragraphes 1 et 2 :

a) dans un délai raisonnable après avoir obtenu les données à caractère personnel, mais ne dépassant pas un mois, eu égard aux circonstances particulières dans lesquelles les données à caractère personnel sont traitées ;

b) si les données à caractère personnel doivent être utilisées aux fins de la communication avec la personne concernée, au plus tard au moment de la première communication à ladite personne ; ou

c) s'il est envisagé de communiquer les informations à un autre destinataire, au plus tard lorsque les données à caractère personnel sont communiquées pour la première fois.

- Lorsqu'il a l'intention d'effectuer un traitement ultérieur des données à caractère personnel pour une finalité autre que celle pour laquelle les données à caractère personnel ont été obtenues, le responsable du traitement fournit au préalable à la personne concernée des informations au sujet de cette autre finalité et toute autre information pertinente visée au paragraphe 2.

- Les paragraphes 1 à 4 ne s'appliquent pas lorsque et dans la mesure où:

a) la personne concernée dispose déjà de ces informations ;

b) la fourniture de telles informations se révèle impossible ou exigerait des efforts disproportionnés, en particulier pour le traitement à des fins archivistiques dans l'intérêt public, à des fins de recherche scientifique ou historique ou à des fins

statistiques sous réserve des conditions et garanties visées à l'article 89, paragraphe 1, ou dans la mesure où l'obligation visée au paragraphe 1 du présent article est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs dudit traitement. En pareils cas, le responsable du traitement prend des mesures appropriées pour protéger les droits et libertés ainsi que les intérêts légitimes de la personne concernée, y compris en rendant les informations publiquement disponibles ;

c) l'obtention ou la communication des informations sont expressément prévues par le droit de l'Union ou le droit de l'État membre auquel le responsable du traitement est soumis et qui prévoit des mesures appropriées visant à protéger les intérêts légitimes de la personne concernée ; ou

d) les données à caractère personnel doivent rester confidentielles en vertu d'une obligation de secret professionnel réglementée par le droit de l'Union ou le droit des États membre, y compris une obligation légale de secret professionnel. »

ii. La recherche en milieu hospitalier

La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 (121) portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires définit la recherche comme une « mission de service publique des établissements de santé ».

La nature de la recherche envisagée définit le cadre réglementaire de la recherche. La recherche peut impliquer la personne humaine, ou ne pas l'impliquer, par exemple dans le cas de réutilisation de données. L'article R.1121-1 du code de la santé publique (122) définit la recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) comme telle :

- « Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent :
 - a) Pour les produits cosmétiques, conformément à leur définition mentionnée à l'article L. 5131-1, à évaluer leur capacité à nettoyer, parfumer, modifier l'aspect,

protéger, maintenir en bon état le corps humain ou corriger les odeurs corporelles ;

b) A effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;

c) A effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ;

d) A réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.

- Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.
- Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel mentionnées au I de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations prévu au 2° du II du même article. »

b. Projet de recherche doctoral

Notre projet de recherche, s'inscrit dans le cadre d'une étude rétrospective mono-centrique, n'impliquant pas la personne humaine.

Aux HUS (établissement désigné comme responsable du traitement des données), le livret d'accueil, délivré à chaque patient hospitalisé, précise les informations demandées par l'article 14 du RGPD pour la collecte des données de santé des patients.

Notre recherche étant interne aux HUS, il n'y a pas de demandes spécifiques à adresser aux organismes de régulation. Il est cependant nécessaire d'informer le délégué à la protection des données et d'inscrire le projet dans le registre des recherches internes. Après consultation et validation de la conformité réglementaire par la déléguée à la protection des données des HUS, notre projet de recherche a été déposé et inscrit dans le registre des RNIPH tout en respectant les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et du RGPD, sous le numéro *21-052*.

Afin de satisfaire les exigences réglementaires pour la réutilisation des données, un poste de chargée de mission au Pôle de Santé Publique m'a été ouvert pour faire le traitement des données en interne aux HUS.

La réutilisation des données des patients hospitalisés aux HUS a également été validée par le Chef de pôle de Santé Public, par le Chef de pôle de Biologie et par la gérante de la PUI des HUS.

Ce projet de recherche a également été validé par le comité d'éthique des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Écoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sous la référence CE-2022-21, suite à un entretien de présentation du projet de recherche.

IV. Logiciels métiers

1. DxCare®

DxCare® est un LAP édité par la société Dedalus. Il est l'un des LAP installé aux HUS et utilisé dans la majorité des services, à l'exception des UF de réanimations médicales et chirurgicales. Le LAP DxCare® est couplé à la base de données médicaments Vidal® et est un LAP certifié par la Haute Autorité de Santé.

Ce LAP contient les informations administratives, cliniques et de prescriptions relatives aux patients. Le LAP permet de sécuriser les prescriptions réalisées et de les faire parvenir informatiquement aux pharmaciens pour analyse pharmaceutique.

Les prescriptions réalisées par les équipes soignantes renseignent le principe actif à administrer au patient, mais également la forme pharmaceutique, la posologie et la durée de traitement.

2. GLIMS®

GLIMS® est un système d'information de laboratoire (SIL), édité par la société Clinisys (123). Ce SIL permet de centraliser et d'automatiser tous les processus de traitement des informations en lien avec la biologie. Ce système regroupe les données du patient, mais également du prescripteur et les examens à réaliser. Grâce à cette coordination, la gestion des dossiers et donc la transmission des informations médicales sont facilitées.

Aux HUS, le SIL GLIMS® est utilisé au quotidien pour traiter et réaliser les demandes d'examens biologiques des patients hospitalisés. GLIMS est connecté au LAP DxCare®, mettant ainsi à disposition les résultats biologiques en temps réel pour les équipes de soins. Les pharmaciens cliniciens ont ainsi accès aux données biologiques des patients, données indispensables pour l'analyse pharmaceutique.

Le SIL GLIMS® permet la gestion d'un grand panel d'examens biologiques (124) :

- Hématologie
- Chimie clinique
- Sérologie
- Immunologie
- Toxicologie
- Microbiologie
- Bactériologie
- Épidémiologie
- Virologie
- Transfusions sanguines
- Génétique
- Études cliniques

Le SIL GLIMS® est conforme aux différentes normes internationales d'interopérabilité (HL7, CDA, FHIR, HPRIM, LDT, ASTM, Edifact), à la terminologie SNOMED-CT et au codage LOINC.

CHAPITRE 3 :

DONNEES DE RECHERCHE

I. Construction de la base de données d'apprentissage

A la suite de l'obtention des autorisations d'exploitation des données des HUS, une extraction des bases de données hospitalières a été réalisée. Pour cela, nous avons d'abord délimité le cadre de notre étude : étude mono-centrique (HUS) incluant les patients majeurs hospitalisés dans des UF utilisant DxCare®, sur la période 2017-2020. Les données « patients » et les données de biologie utilisées pour la construction de l'algorithme ont toutes été extraites du système d'information des HUS par deux médecins agréés du Département d'Information Médicale (DIM) des HUS. L'infocentre des HUS regroupe et stocke les données des logiciels d'aide à la prescription, dont le logiciel DxCare® et du serveur de biologie GLIMS®.

Dans un premier temps, l'élaboration d'une méthodologie de choix des données et de construction de l'algorithme a été faite. Le choix des données à conserver (données administratives, cliniques, biologiques, de mouvements, de prescriptions et pharmaceutiques) pour la construction de l'algorithme, a été décidé en concertation avec les pharmaciens cliniciens et des biologistes des HUS. Le choix s'est porté sur les années 2017 à 2020, car la majorité des UF étaient alors informatisées et la standardisation de l'analyse pharmaceutique enclenchée.

Après l'extraction des données préalablement sélectionnées, nous avons retraité les données pour reproduire au mieux la réalité du terrain. Les données issues des différents logiciels ont d'abord été travaillées indépendamment, puis conjointement pour créer la matrice finale d'apprentissage.

Cette première étape a permis de bâtir deux bases de données massives : une base de données « patients » et une deuxième base de données de « biologie ».

1. Base de données « patients »

La base de données « patients » extraite comptait 8 801 678 lignes de prescription pour 49 variables différentes (Tableau 1). Sur les 49 variables extraites, seules 12 ont été conservées. De nombreuses variables n'étaient pas pertinentes dans le cas de notre étude. Un travail de nettoyage de la base a d'abord été réalisé pour homogénéiser et structurer les données.

Tableau 1 : Présentation des variables extraites de la base de données « patients »

VARIABLES	NOMBRE DE DONNEES MANQUANTES	FORMAT DE LA DONNEE	CARACTERISTIQUES
CODEPRINCIPACTIF	0	numérique	code du principe actif prescrit
LIBELLEPRINCIPACTIF	0	caractère	libellé du principe actif prescrit
DOSAGE	3 641 378	caractère	dosage du médicament prescrit
CODEUF	14	caractère	code de l'Unité Fonctionnelle d'hospitalisation du patient
VOIEADMIN	194 830	caractère	libellé de la voie d'administration (Vidal®)
CODEMOLECULE1	1 309 570	caractère	code ATC 1 du médicament prescrit
CODEMOLECULE2	1 309 570	caractère	code ATC 2 du médicament prescrit
CODEMOLECULE3	1 309 570	caractère	code ATC 3 du médicament prescrit
CODEMOLECULE4	1 309 570	caractère	code ATC 4 du médicament prescrit
CODEMOLECULE5	1 309 570	caractère	code ATC 5 du médicament prescrit
LIBELLEMOLECULE	1 309 570	caractère	libellé de la molécule prescrite
SEXE	0	caractère	sexe biologique du patient
DATESAIS	0	numérique	date et heure de saisie de la prescription
TEXTE	0	caractère	identifiant du valideur
NIPATIENT	0	numérique	identifiant du patient
NIP	0	caractère	identifiant du patient
ANNULEPAR	1 097 014	numérique	identifiant de l'utilisateur ayant annulé ou suspendue la prescription

STATUT	0	caractère	statut de la prescription
COMMENTAIR	7 387 014	caractère	commentaire associé à la prescription, à destination des infirmiers
COM	8 272 247	caractère	commentaire associé à la prescription, à destination des médecins
DEMANDE	0	caractère	flag de prescription à la demande
INFIRMIER	0	caractère	flag de prescription infirmière
TYPEMEDIC	0	caractère	type de médicament1 = Vidal, 2 = Thériaque
TRIGGER_PRESC	8 801 678	numérique	si NULL mise à jour par DxCare®, si 0 mise à jour par interface
VALID_PRESCRIPTION	0	numérique	0 par défaut. 0 - pas de validation de prescription, 1 - validation par jours, 2 - validation par heure
PRODUIT_SENSIBLE	0	caractère	indique si la spécialité est un produit sensible selon DxCare®
PREPA_PHARMA	0	caractère	prescription préparée à la pharmacie
HORS_AMM	0	caractère	flag de prescription hors AMM (T/F)
STAT	0	caractère	statut de validation de la prescription
VU	0	caractère	ligne analysée au moins une fois par la pharmacie
PHR	2 577 150	numérique	code d'identification du pharmacien
MED	8 701 659	numérique	code d'identification du médecin
UDC13	529 054	numérique	code d'identification du médicament prescrit
NIMED	5 713	numérique	identifiant du type de prescription
DATENAIS	0	numérique	date de naissance du patient
SEXE1	0	caractère	sexe biologique du patient
DATEVALID	0	numérique	date et heure de saisie de la validation pharmaceutique
DATEANNUL	21 509	numérique	date et heure d'annulation de la prescription

HEUREDEB	8 684 079	caractère	heure de début pour une prescription répétitive
DATE_DEB	14	POSIXct	date de début de validité de la ligne
DATE_FIN	8 437 524	POSIXct	date de fin de validité de la ligne
URGENCE	0	caractère	flag d'urgence
PRESC_EXTERN	8 801 678	caractère	identifiant de l'application externe ayant créée la prescription
NIPRESC	0	numérique	identifiant de la prescription
DATE_CREA	14	POSIXct	date de création de la ligne pour la première fois
DATE_MODIF	14	POSIXct	date de modification de la ligne
TITRE	2 892	caractère	identifiant du prescripteur
DATEDEB	0	POSIXct	date heure de début de la prescription
DATEFIN	64 621	POSIXct	date heure de fin de la prescription

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments ; ATC = classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique des médicaments

La table 1 reprend chaque variable extraite et ses caractéristiques. Sur les 49 variables extraites, 26 ont des données manquantes.

Neuf variables présentent des particularités :

- PRODUIT_SENSIBLE : DxCare® y regroupe les médicaments à dispensation nominative, les médicaments à marge thérapeutique étroite et les médicaments à haut risque ;
- UCD13 : certains médicaments n'ont pas de code d'Unité Commune de Dispensation (UCD) à 13 chiffres, notamment les médicaments en accès précoce, les médicaments importés, les médicaments non référencés dans le Vidal, les médicaments à statut particulier, les préparations magistrales et les produits considérés comme des compléments alimentaires ;
- NIMED et NIPRESC sont des identifiants permettant de regrouper les médicaments prescrits comprenant plusieurs principes actifs, comme les poches qui vont comptabiliser une ligne par composé ;
- STATUT : le statut de la ligne de prescription peut être de différentes natures : « annulé », « à valider », « en cours », « fini », « supprimé » ou « suspendu » ;

- STAT : le statut de validation pharmaceutique de la ligne de prescription peut être de différentes natures : « accepté », « à valider », « équivalent non strict », « non disponible », « non soumis à la validation pharmaceutique (ligne non vue par la pharmacie avant la fin de validité, par exemple les vaccins) », « refusé », « substitué » ;
- COM + COMMENTAIR : le commentaire pharmaceutique associé à la prescription matérialise l'IP réalisée par le pharmacien ;
- TITRE : l'identifiant du prescripteur reprend le grade du prescripteur : senior (docteur) ou junior (interne).

La variable VU permet de recenser les lignes analysées au moins une fois par un pharmacien : 8 441 970 lignes de prescriptions. Nous avons donc choisi de supprimer les lignes non analysées. Suite à cette suppression, la base de données « patients » comptait 8 441 970 lignes de prescription.

La variable CODEMOLECULE5, correspondant au code ATC 5 des médicaments, est une donnée essentielle pour la construction de la base de données « patients », car elle apporte une information supplémentaire sur la prescription. Afin de pallier le manque de données présent dans cette variable, nous avons cherché à expliquer cette absence. Après analyse des données, nous avons constaté que les solutés prescrits conjointement avec un principe actif n'avaient pas de CODEMOLECULE5. Nous avons choisi de supprimer les lignes de prescription avec un CODEMOLECULE5 manquant et contenant un des solutés suivants : « glucose », « glucose anhydre », sodium chlorure », « potassium chlorure » et « potassium » afin de limiter la création d'une base de données creuse. Suite à cette suppression, le jeu de données de la base « patients » comptait 7 747 729 lignes de prescription, avec 575 826 CODEMOLECULE5 manquants. Nous avons alors choisi d'ajouter manuellement, en s'appuyant sur une base nationale de médicaments (base Thériaque®), les codes ATC5 pour les molécules restantes, diminuant ainsi le nombre de données manquantes pour la variable CODEMOLECULE5 à 127 330.

Ensuite, nous avons ajouté les pôles de rattachement des UF d'hospitalisation. Nous avons supprimé les lignes de prescription associées à une UF de pédiatrie, car notre étude exclut l'exploitation des données de patients mineurs. La pédiatrie nécessite une attention

particulière lors de l'analyse pharmaceutique. De plus les recommandations sont différentes entre les patients mineurs et adultes ce qui complique la gestion de l'algorithme. Suite à cela, la base de données « patients » comptait 7 129 921 lignes de prescription.

Après ce premier nettoyage de la base données, nous avons supprimé les variables sans intérêt pour notre étude et les lignes de prescription doubles. 37 variables n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- CODEPRINCIPACTIF + LIBELLEMOLÉCULE : redondance avec la variable LIBELLEPRINCIPACTIF ;
- CODEMOLECULE1 + CODEMOLECULE2 + CODEMOLECULE3 + CODEMOLECULE4 : redondance avec la variable CODEMOLECULE5. Le code ATC 5 est le code propre de la substance chimique selon la cible anatomique, son indication thérapeutique et ses propriétés pharmacologiques. Le code ATC 5 permet de différencier deux molécules identiques, mais dont la cible anatomique, l'indication thérapeutique et les propriétés pharmacologiques peuvent différer ;
- DOSAGE : nombre de données manquantes trop élevé (41%) ;
- SEXE : redondance avec la variable SEXE1 ;
- DATESAIS : date de prescription, non intéressante dans notre étude, car nous basons l'apprentissage de la base de données sur la date de validation pharmaceutique ;
- TEXTE : données non anonymisées et non pertinentes ;
- NIPATIENT : redondance avec la variable NIP. La variable NIP a été conservée pour permettre la jointure avec la base de données « biologie » ;
- ANNULEPAR : données non anonymisées et non pertinentes ;
- STATUT + STAT : données non fiables dans DxCare®. Initialement, nous souhaitions conserver la variable STATUT pour sélectionner les prescriptions « EN COURS ». Après analyse, il s'est avéré qu'il y avait seulement 16 762 lignes de prescription en cours ;
- DEMANDE : la variable permet la gestion des prescriptions « à la demande ». Cette variable nous paraissait trop compliqué à intégrer dans la base d'apprentissage de l'algorithme ;

- INFIRMIER : prescription initiée par les infirmiers. Cette information n'est pas pertinente pour notre étude ;
- TYPEMEDIC : cette variable indique la provenance de la donnée, ce qui n'est pas pertinent pour notre étude ;
- TRIGGER_PRESC : cette variable indique les mises à jour du logiciel, ce qui n'est pas pertinent pour notre étude ;
- VALID_PRESCRIPTION : cette variable n'apporte pas de précision utile sur la validation des prescriptions pour l'apprentissage de la base de données ;
- PRODUIT_SENSIBLE : cette variable recense 925 spécialités. Aux HUS, la liste des médicaments dits sensibles regroupe 6 spécialités (méthotrexate, colchicine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, digoxine) ;
- PREPA_PHARM : cette variable n'apporte pas d'information supplémentaire pour l'apprentissage de la base de données, car aucune ligne de prescription a été préparée à la pharmacie ;
- HORS_AMM : cette variable n'a pas été retenue, car seules 830 lignes de prescription étaient répertoriées comme prescrite hors de leur autorisation de mise sur le marché ;
- VU : cette variable a permis de supprimer les lignes non analysées par un pharmacien, mais n'a pas été retenue dans la base d'apprentissage ;
- PHR : cette variable permet d'identifier le code du pharmacien, elle n'est pas pertinente ;
- MED : cette variable permet d'identifier le code du prescripteur, elle n'est pas pertinente ;
- NIMED + NIPRESC : ces variables ne permettent pas de regrouper les lignes de prescription par ordonnance, comme pensé initialement ;
- DATEANNUL : cette variable est à mettre en lien avec le STATUT de la ligne de prescription. Comme la variable STATUT n'est pas retenue, cette variable n'a plus de sens ;
- HEUREDEB + DATE_DEB + DATE_FIN + DATE_CREA + DATE_MODIF + DATEDEB + DATEFIN : cette variable est à mettre en lien avec la DATESAIS de la ligne de prescription. Comme la variable DATESAIS n'est pas retenue, cette variable n'a plus de sens ;

- URGENCE : cette variable permet d'identifier si le patient a été hospitalisé suite à un passage aux urgences. Cette variable n'a pas été retenue, car le passage par les urgences concernait uniquement 123 181 lignes de prescription ;
- PRESC_EXTERN : cette variable n'apporte pas d'information supplémentaire pour l'apprentissage de la base de données ;
- TITRE : cette variable permet d'identifier le statut du prescripteur. Elle n'est pas pertinente, car peu de seniors sont représentés (n= 387 030).

La base de données « patients » comptait alors 3 346 561 lignes de prescription uniques pour 12 variables (Tableau 2).

Tableau 2 : Récapitulatif des variables retenues et leurs données manquantes de la base de données « patients »

VARIABLES	NOMBRE DE DONNEES MANQUANTES
LIBELLEPRINCIPACTIF	0
CODEUF	0
VOIEADMIN	35 817
CODEMOLECULE5	66 931
SEXE1	0
DATENAIS	0
NIP	0
COMMENTAIR	2 935 749*
COM	3 306 739*
DATEVALID	0
UCD13	46 449
POLE	0

** L'absence de COMMENTAIR et de COM (données manquantes) n'est pas révélatrice d'un défaut de qualité de la base, mais traduit un usage des médicaments qui ne nécessite pas une IP.*

Le nettoyage de la base de données patients s'est poursuivi, en supprimant les IP indiquant une non-conformité au livret thérapeutique des HUS (pas de valeur ajoutée pharmaceutique en termes d'impact clinique) codifiées 1.1 selon la grille de la SFPC (125).

Pour cela, nous avons utilisé une fonction *regex*, c'est-à-dire la reconnaissance de pattern de texte (par exemple, les termes « substitué » ou « non référencé aux HUS ») pour supprimer les commentaires associés à la ligne de prescription

À la suite de ce remplacement, la base de données comptait 17 914 IP (= 45% des IP totales) à destination des prescripteurs. 55% des IP réalisées concernaient une non-conformité au livret thérapeutique des HUS. Ensuite nous avons regroupé les IP à destination des infirmiers et des médecins (qui pour certaines étaient identiques) dans une nouvelle variable COMMENT. Après ce regroupement, la variable COMMENT comptait 426 513 IP, pour 3 346 561 lignes de prescription. Le nombre d'IP à destination des infirmiers est plus important que les IP à destination des médecins, ce qui explique l'augmentation du nombre d'IP après groupement des IP.

Le format des dates des différentes variables a été homogénéisé en format date « POSIXct », afin de permettre les calculs et l'utilisation de ces dates par le modèle.

Au début de la thèse, dans un souci d'anonymisation des données, nous souhaitions modifier toutes les dates, c'est-à-dire calculer les délais entre deux dates et non laisser les dates telles quelles. Suite à la décision de ne pas exporter les données hors réseau des HUS, cela ne nous a pas semblé pertinent de maintenir cette étape. En revanche, les dates de naissance ont été converties en âge pour exclure les patients mineurs hospitalisés en dehors du pôle de pédiatrie. Après suppression, la variable COMMENT comptait 422 747 IP, pour 3 328 081 lignes de prescription.

Enfin, afin de respecter au mieux la réalité des analyses pharmaceutiques, les lignes de prescriptions éditées les week-ends et jours fériés ont été supprimées. Pour cela, nous avons ajouté les jours de validation à la base de données et supprimé les lignes de prescription ayant une date de validation le dimanche et un jour férié. La variable COMMENT comptait alors 386 914 IP, pour 3 303 615 lignes de prescription. Nous avons également exploré la possibilité de ne garder que les lignes de prescription des UF selon leur jour de validation. Cela n'a pas abouti, car le référencement dans DxCare® ne permet pas d'avoir des données pour exploiter ce planning de validation pharmaceutique des UF.

Aux HUS, les médicaments à haut risque (méthotrexate, colchicine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, digoxine) sont systématiquement analysés le samedi matin lors de la permanence de garde. Afin de conserver les IP réalisées le samedi, nous avons extrait les lignes de prescription contenant un médicament à haut risque analysées un samedi. Cette extraction comptait 2 952 lignes de prescription pour 1 200 IP. En parallèle, les lignes de prescription analysées le samedi ont été supprimées de la base de données « patients », puis une jointure des deux tables a été réalisée, afin de réintégrer les lignes de prescription contenant un médicament à haut risque analysées le samedi matin pour aboutir à une base de données « patients » comprenant 2 775 285 lignes de prescription pour 352 048 IP.

Enfin, pour pallier les données manquantes des UCD13, les UCD13 disponibles ont été ajoutés manuellement. Grâce à ces ajouts, nous sommes passés de 38 897 lignes de prescription ayant un UCD13 manquant à 33 336 UCD13 manquants (Tableau 3).

Tableau 3 : Récapitulatif des variables retenues et leurs données manquantes de la base de données « patients »

VARIABLES	NOMBRE DE DONNEES MANQUANTES
LIBELLEPRINCIPACTIF	0
CODEUF	0
VOIEADMIN	29 456
CODEMOLECULE5	53 040
SEXE	0
AGE	0
NIP	0
COMMENT	2 247 782*
DATEVALID	0
UCD13	33 336
POLE	0

** L'absence de COMMENT (données manquantes) n'est pas révélatrice d'un défaut de qualité de la base, mais traduit un usage des médicaments qui ne nécessite pas une IP.*

Après suppression des derniers doublons, la base de données « patients » comptait 2 585 585 lignes de prescriptions, 11 variables et 337 803 IP (13,1% d'IP) (Tableau 4).

Tableau 4 : Récapitulatif du nombre de lignes de prescription et des IP associées pour la base de données finale

NOMBRE DE LIGNES DE PRESCRIPTION SANS IP	NOMBRE DE LIGNES DE PRESCRIPTION AVEC IP
2 585 585	337 803

2. Base de données « biologie »

Le même travail de nettoyage de la base des données de biologie a été effectué. La base initiale comptait 27 383 080 lignes de résultats d'examens biologiques. Après appariement avec les NIP de la base de données « patients », la base comptait 14 926 576 lignes de résultats d'examens biologiques et 4 variables (Tableau 5).

L'ajout des données cliniques telles que les allergies et les différentes constantes (le poids, l'échelle visuelle analogique de la douleur, la saturation pulsée en oxygène) a été évoquée, mais n'a pu aboutir car l'appariement entre les bases n'a pu être réalisé après leur extraction.

Tableau 5 : Présentation des variables extraites de la base de données « biologie »

VARIABLES	NOMBRE DE DONNEES MANQUANTES	FORMAT DE LA DONNEE	CARACTERISTIQUES
NIP	0	numérique	identifiant du patient
LIBELLE	0	caractère	libellé de l'examen biologique
REPONSE	35 051	caractère	résultat de l'examen biologique
DATEEXAMEN	0	caractère	date de réalisation de l'examen biologique

Les lignes d'examens ne présentant pas de résultats ont été supprimées, ce qui amène à un total de 14 891 525 lignes de prescription pour la base de données « biologie » avant traitement pour appariement avec la base de données « patients ».

Ensuite, chaque libellé d'examen biologique a été homogénéisé par *regex*, pour que chaque libellé d'examen n'apparaisse qu'une seule fois dans la matrice finale. Nous avons regroupé les différents libellés sous 16 variables. Suite à cela, les résultats ont été harmonisés en convertissant les résultats au format en vigueur. Les valeurs biologiques normales ou de référence et les intervalles des résultats observés ont ensuite été présentés à une biologiste médicale qui nous a aidés à déterminer les intervalles de résultats acceptables (Tableau 6). Uniquement les données comprises entre des intervalles acceptables ont été retenues. Suite à cela, la base de données « biologie » comptait 11 913 891 lignes de résultats d'examens biologiques.

Tableau 6 : Examens biologiques et leurs valeurs normales avec les intervalles de résultats observés dans le jeu de données et acceptés

LIBELLES	VALEURS NORMALES	INTERVALLES ACCEPTES
Albumine (g/L)	35 – 50	10,0 – 97,0
Calcium (mmol/L)	2,20 – 2,70	1,7 – 3,5
Créatinine (μmol/L)	49,0 – 90,0	30 – 450
CRP (protéine C réactive) (mg/L)	<4	4 – 450
Ferritine (μg/L)	10 – 291	50 – 50 000
Hémoglobine (g/dL)	12 – 16	3 – 16
INR (International Normalized Ratio)	2 – 3	0,94 – 10
Leucocytes (g/dL)	3,90 – 10,50	0,2 – 30
PAS (Pression Artérielle Systolique) (mmHg)	100 – 139	10 – 270
PAD (Pression Artérielle Diastolique) (mmHg)	60 – 90	40 – 150
Polynucléaires neutrophiles (10 ⁹ /L)	1,80 – 7,90	0,5 – 20
Plaquettes (10 ⁹ /L)	150 – 400	10 – 600
Potassium (mmol/L)	3,50 – 4,5	2,7 – 7
Sodium (mmol/L)	135 – 145	120 – 160
TGO (Glutamyl-Oxaloacétate-Transférase) (U/L)	11 – 34	<3 – 100 000
TGP (Glutamyl-Pyruvate-Transférase) (U/L)	8 – 41	<5 – 50 000

Enfin, afin d'apparier les deux bases de données, nous avons gardé le dernier résultat d'examen par date d'examen. La base comptait alors 10 304 259 lignes de résultats d'examens biologiques.

La transposition de la base de données en table large pour séparer chaque type d'examen biologique a donné les résultats suivants pour 1 494 139 lignes de résultats d'examens biologiques (Tableau 7).

Tableau 7 : Récapitulatif des variables et de leurs données manquantes de la base de données « biologie »

VARIABLES	NOMBRE DE DONNEES MANQUANTES
NIP (Numéro d'Identification Patient)	0
DATEEXAMEN (date de réalisation de l'examen)	0
Albumine (g/L)	1 072 830
Calcium (mmol/L)	1 158 337
Créatinine (μmol/L)	472 205
CRP (protéine C réactive) (mg/L)	753 170
Ferritine (μg/L)	1 427 245
Hémoglobine (g/dL)	498 985
INR (International Normalized Ratio)	940 004
Leucocytes (g/dL)	495 769
PAS (Pression Artérielle Systolique) (mmHg)	1 146 028
PAD (Pression Artérielle Diastolique) (mmHg)	1 150 797
Polynucléaires neutrophiles (10 ⁹ /L)	1 487 967
Plaquettes (10 ⁹ /L)	509 981
Potassium (mmol/L)	418 723
Sodium (mmol/L)	448 787
TGO (Glutamyl-Oxaloacétate-Transférase) (U/L)	1 023 784
TGP (Glutamyl-Pyruvate-Transférase) (U/L)	1 111 428

Après concertation interdisciplinaire, seules les données de CRP, créatinine, hémoglobine, INR, leucocytes, plaquettes, potassium et sodium ont été conservées pour éviter la multitude de données manquantes.

Au final, la base de données « biologie » comptait 1 494 139 résultats d'examens biologiques et 10 variables (Tableau 8).

Tableau 8 : Récapitulatif des variables retenues et de leurs données manquantes de la base de données « biologie »

VARIABLES	NOMBRE DE DONNEES MANQUANTES
NIP (numéro d'identification patient)	0
DATEEXAMEN (date de réalisation de l'examen)	0
CRP (protéine C réactive)	753 170
Créatinine	472 205
Hémoglobine	498 985
INR (International Normalized Ratio)	940 004
Leucocytes	495 769
Plaquettes	509 981
Potassium	418 723
Sodium	448 787

3. Base de données finale

Après le nettoyage de chaque base de données, les deux tables « patients » et « biologie » ont été jointes par la clé « NIP » et les données de biologie ont été associées à chaque ligne de prescription, donnant une table de 2 576 321 lignes de prescription, 324 586 IP et 19 variables.

Pour reproduire au plus juste le cheminement des pharmaciens cliniciens, nous avons gardé uniquement les résultats des examens de biologie réalisés dans les trois derniers jours de chaque ligne de prescription.

La variable « COMMENT » a été dichotomisée en 0/1 : absence ou présence de commentaire, donc d'une IP.

Afin d'exploiter cette matrice ainsi constituée et pallier aux données manquantes suite à l'ajout des résultats des examens biologiques, ces derniers ont été dichotomisés en 4 valeurs :

- 0 = données manquantes,
- 1 = données inférieures aux valeurs normales biologiques,
- 2 = données dans les valeurs normales biologiques,
- 3 = données supérieures aux valeurs normales biologiques.

Au final, le résultat du travail de nettoyage de ces bases de données, processus indispensable pour corriger les données altérées, inexactes ou non pertinentes a donné lieu à une matrice de 2 463 653 lignes de prescriptions et 303 256 IP (Tableau 9).

Les 112 668 données manquantes ont été supprimées, car les modèles de *machine learning* utilisés ne savent pas gérer les données manquantes. Cette étape fondamentale du traitement des données vise à améliorer la cohérence, la fiabilité et la valeur des données. Elle nous a permis d'enclencher la deuxième phase de nos travaux de recherche à savoir le développement d'algorithmes prédictifs.

Tableau 9 : Récapitulatif du nombre de lignes de prescription et des IP associées pour la base de données finale « patients + biologie »

NOMBRE DE LIGNES DE PRESCRIPTION SANS IP	NOMBRE DE LIGNES DE PRESCRIPTION AVEC IP
2 160 397	303 256

4. Outils

Le traitement des données hospitalières a été réalisé sur le serveur R (4.2.2), via l'interface de RStudio Pro (2022.12.0) des HUS.

Différentes bibliothèques disponibles directement dans le logiciel de programmation R ont été chargées pour constituer la base de données finale d'apprentissage :

- ***arrow*** (10.0.1) : la bibliothèque *arrow* a permis de lire la base de données « biologie » extraite du système d'information des HUS pour ensuite la manipuler,
- ***data.table*** (1.14.6) : la bibliothèque *data.table* a permis de manipuler les données pour nettoyer le jeu de données,
- ***lubridate*** (1.9.1) : la bibliothèque *lubridate* a permis de manipuler les données pour les formater en dates,
- ***readr*** (2.1.3) : la bibliothèque *readr* a permis de lire la base de données « patients » extraite du système d'information des HUS pour ensuite la manipuler,
- ***survival*** (3.4-0) : la bibliothèque *survival*, par le biais de la fonction *neardate* a permis d'apparier les données de biologie aux données « patients » tout en respectant une contrainte de temps,
- ***tidyverse*** (1.3.2) : la bibliothèque *tidyverse* a permis de manipuler les données pour nettoyer le jeu de données.

II. Description des données

Une analyse descriptive des données « patients » et « biologiques » a ensuite été réalisée (Tableau 10).

Ainsi, que l'analyse des données « biologiques » suite à leur dichotomisation (Tableau 11)

Tableau 10 : Analyse descriptive des données « patients + biologie »

	Total		2017		2018		2019		2020	
	Présence d'IP (N=303256)	Absence d'IP (N=2160397)	Présence d'IP (N=63276)	Absence d'IP (N=471950)	Présence d'IP (N=84000)	Absence d'IP (N=577705)	Présence d'IP (N=86063)	Absence d'IP (N=594108)	Présence d'IP (N=69917)	Absence d'IP (N=516634)
SEXE										
Masculin	163060 (53.8%)	1148398 (53.2%)	33982 (53.7%)	250256 (53.0%)	45231 (53.8%)	306868 (53.1%)	46189 (53.7%)	315559 (53.1%)	37658 (53.9%)	275715 (53.4%)
Féminin	140190 (46.2%)	1011786 (46.8%)	29294 (46.3%)	221694 (47.0%)	38769 (46.2%)	270837 (46.9%)	39872 (46.3%)	278543 (46.9%)	32255 (46.1%)	240712 (46.6%)
Inconnu	6 (0.0%)	213 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.0%)	6 (0.0%)	4 (0.0%)	207 (0.0%)
AGE (années)										
Mean (SD)	63.7 (17.5)	67.1 (17.3)	63.7 (17.4)	67.0 (17.0)	63.2 (17.5)	66.8 (17.4)	63.7 (17.6)	67.2 (17.2)	64.3 (17.3)	67.5 (17.3)
Median [Min, Max]	66.0 [19.0, 108]	69.0 [19.0, 108]	65.0 [19.0, 106]	69.0 [19.0, 106]	65.0 [19.0, 106]	69.0 [19.0, 106]	66.0 [19.0, 108]	69.0 [19.0, 108]	67.0 [19.0, 108]	70.0 [19.0, 108]
POLES MEDICAUX										
Maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie	28860 (9.5%)	263644 (12.2%)	6273 (9.9%)	61925 (13.1%)	7524 (9.0%)	69531 (12.0%)	7889 (9.2%)	68570 (11.5%)	7174 (10.3%)	63618 (12.3%)
Gériatrie	14812 (4.9%)	198816 (9.2%)	4131 (6.5%)	46231 (9.8%)	3249 (3.9%)	51136 (8.9%)	3651 (4.2%)	52319 (8.8%)	3781 (5.4%)	49130 (9.5%)
Activité médico- chirurgicale Cardio- vasculaire	30763 (10.1%)	244292 (11.3%)	5123 (8.1%)	44696 (9.5%)	6822 (8.1%)	60538 (10.5%)	9106 (10.6%)	69814 (11.8%)	9712 (13.9%)	69244 (13.4%)
Pathologie thoracique	17131 (5.6%)	152330 (7.1%)	2981 (4.7%)	37342 (7.9%)	3474 (4.1%)	39752 (6.9%)	4483 (5.2%)	37666 (6.3%)	6193 (8.9%)	37570 (7.3%)

Tête - Cou	35058 (11.6%)	183704 (8.5%)	6396 (10.1%)	44391 (9.4%)	9376 (11.2%)	49102 (8.5%)	9482 (11.0%)	46061 (7.8%)	9804 (14.0%)	44150 (8.5%)
Orthopédie - Traumatologie	43222 (14.3%)	157771 (7.3%)	9084 (14.4%)	28990 (6.1%)	9505 (11.3%)	34485 (6.0%)	15955 (18.5%)	57407 (9.7%)	8678 (12.4%)	36889 (7.1%)
Médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie	40656 (13.4%)	345483 (16.0%)	8445 (13.3%)	81711 (17.3%)	16475 (19.6%)	114862 (19.9%)	10831 (12.6%)	95569 (16.1%)	4905 (7.0%)	53341 (10.3%)
Urgences - SAMU67 - Médecine intensive	28942 (9.5%)	230144 (10.7%)	5552 (8.8%)	39809 (8.4%)	8988 (10.7%)	64800 (11.2%)	8359 (9.7%)	65417 (11.0%)	6043 (8.6%)	60118 (11.6%)
Pôle hépato-digestif	11515 (3.8%)	63046 (2.9%)	2909 (4.6%)	14886 (3.2%)	3406 (4.1%)	15399 (2.7%)	3310 (3.8%)	18655 (3.1%)	1890 (2.7%)	14106 (2.7%)
Pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation	34997 (11.5%)	229437 (10.6%)	8585 (13.6%)	45261 (9.6%)	11361 (13.5%)	61436 (10.6%)	9038 (10.5%)	62201 (10.5%)	6013 (8.6%)	60539 (11.7%)
Autres	17300 (5.7%)	91730 (4.2%)	3797 (6.0%)	26708 (5.7%)	3820 (4.5%)	16664 (2.9%)	3959 (4.6%)	20429 (3.4%)	5724 (8.2%)	27929 (5.4%)
CREATININE (µmol/L)										
Mean (SD)	96.0 (59.9)	95.9 (60.2)	93.9 (62.8)	96.7 (62.3)	90.3 (58.7)	94.5 (60.9)	99.1 (56.6)	96.5 (59.0)	101 (62.1)	95.9 (58.9)
Median [Min, Max]	83.8 [30.1, 450]	82.5 [30.1, 450]	74.0 [30.1, 450]	77.3 [30.1, 450]	72.7 [30.1, 449]	76.2 [30.1, 450]	91.0 [30.2, 450]	87.0 [30.1, 450]	91.0 [30.1, 450]	86.0 [30.1, 450]
Missing	109576 (36.1%)	680265 (31.5%)	24379 (38.5%)	160997 (34.1%)	28529 (34.0%)	182030 (31.5%)	30320 (35.2%)	183198 (30.8%)	26348 (37.7%)	154040 (29.8%)
CRP (mg/L)										
Mean (SD)	67.0 (77.5)	61.7 (74.0)	67.8 (76.9)	60.8 (73.2)	71.8 (80.4)	62.4 (74.9)	67.7 (78.4)	63.0 (75.4)	58.4 (72.0)	60.2 (72.0)

Median [Min, Max]	35.4 [4.00, 450]	31.0 [4.00, 450]	37.9 [4.00, 450]	30.6 [4.00, 447]	40.3 [4.00, 447]	31.3 [4.00, 449]	35.0 [4.00, 436]	31.3 [4.00, 450]	28.6 [4.00, 448]	30.8 [4.00, 449]
Missing	160084 (52.8%)	999867 (46.3%)	33145 (52.4%)	219989 (46.6%)	40796 (48.6%)	257698 (44.6%)	46356 (53.9%)	276594 (46.6%)	39787 (56.9%)	245586 (47.5%)
INR										
Mean (SD)	1.34 (0.633)	1.45 (0.792)	1.38 (0.715)	1.51 (0.864)	1.37 (0.659)	1.48 (0.812)	1.31 (0.591)	1.42 (0.760)	1.29 (0.562)	1.39 (0.729)
Median [Min, Max]	1.14 [0.950, 9.69]	1.16 [0.950, 9.97]	1.15 [0.950, 9.69]	1.17 [0.950, 9.97]	1.16 [0.950, 9.59]	1.18 [0.950, 9.95]	1.13 [0.970, 9.35]	1.15 [0.970, 9.97]	1.13 [1.00, 9.61]	1.15 [1.00, 9.73]
Missing	168864 (55.7%)	1223552 (56.6%)	35428 (56.0%)	272031 (57.6%)	44842 (53.4%)	322073 (55.8%)	48514 (56.4%)	341074 (57.4%)	40080 (57.3%)	288374 (55.8%)
HEMOGLOBINE (g/dL)										
Mean (SD)	11.2 (2.06)	11.3 (2.02)	11.2 (2.02)	11.3 (1.99)	11.1 (2.05)	11.3 (2.03)	11.2 (2.07)	11.2 (2.03)	11.5 (2.08)	11.4 (2.03)
Median [Min, Max]	11.1 [3.40, 15.9]	11.2 [3.10, 15.9]	11.1 [3.40, 15.9]	11.2 [3.40, 15.9]	11.0 [3.80, 15.9]	11.2 [3.50, 15.9]	11.1 [3.70, 15.9]	11.1 [3.40, 15.9]	11.4 [3.80, 15.9]	11.3 [3.10, 15.9]
Missing	108153 (35.7%)	722430 (33.4%)	22709 (35.9%)	165623 (35.1%)	26982 (32.1%)	189841 (32.9%)	31057 (36.1%)	197462 (33.2%)	27405 (39.2%)	169504 (32.8%)
LEUCOCYTES (g/dL)										
Mean (SD)	9.66 (4.70)	9.40 (4.44)	9.51 (4.70)	9.32 (4.40)	9.56 (4.95)	9.36 (4.53)	9.81 (4.67)	9.44 (4.50)	9.75 (4.40)	9.46 (4.31)
Median [Min, Max]	8.85 [0.210, 30.0]	8.58 [0.210, 30.0]	8.76 [0.210, 30.0]	8.50 [0.210, 30.0]	8.69 [0.210, 30.0]	8.54 [0.210, 30.0]	9.04 [0.210, 30.0]	8.63 [0.210, 30.0]	8.88 [0.210, 30.0]	8.63 [0.210, 30.0]
Missing	109197 (36.0%)	712845 (33.0%)	23269 (36.8%)	164294 (34.8%)	27938 (33.3%)	188454 (32.6%)	31347 (36.4%)	195737 (32.9%)	26643 (38.1%)	164360 (31.8%)
POTASSIUM (mmol/L)										
Mean (SD)	4.01 (0.511)	3.99 (0.521)	4.01 (0.514)	3.98 (0.515)	3.98 (0.515)	3.98 (0.524)	4.03 (0.503)	4.00 (0.522)	4.02 (0.512)	3.99 (0.523)
Median [Min, Max]	3.97 [2.71, 6.98]	3.94 [2.71, 6.98]	3.97 [2.71, 6.97]	3.95 [2.71, 6.98]	3.94 [2.71, 6.97]	3.93 [2.71, 6.97]	3.98 [2.71, 6.98]	3.95 [2.71, 6.98]	3.98 [2.71, 6.97]	3.95 [2.71, 6.97]
Missing	98500 (32.5%)	621304 (28.8%)	20599 (32.6%)	143338 (30.4%)	24509 (29.2%)	162056 (28.1%)	28663 (33.3%)	172379 (29.0%)	24729 (35.4%)	143531 (27.8%)
PLAQUETTES (10⁹/L)										

Mean (SD)	244 (111)	248 (108)	242 (116)	249 (109)	238 (114)	246 (108)	247 (110)	247 (109)	253 (102)	252 (104)
Median [Min, Max]	234 [11.0, 599]	236 [11.0, 599]	232 [11.0, 599]	237 [11.0, 599]	229 [11.0, 599]	234 [11.0, 599]	235 [11.0, 599]	235 [11.0, 599]	240 [11.0, 599]	239 [11.0, 599]
Missing	111010 (36.6%)	733350 (33.9%)	23289 (36.8%)	167727 (35.5%)	28448 (33.9%)	193745 (33.5%)	31942 (37.1%)	201696 (33.9%)	27331 (39.1%)	170182 (32.9%)
SODIUM (mmol/L)										
Mean (SD)	138 (4.39)	138 (4.40)	138 (4.48)	138 (4.45)	138 (4.44)	138 (4.43)	138 (4.37)	138 (4.39)	137 (4.26)	137 (4.33)
Median [Min, Max]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]	138 [121, 159]
Missing	100689 (33.2%)	640066 (29.6%)	20982 (33.2%)	147085 (31.2%)	24996 (29.8%)	166980 (28.9%)	29331 (34.1%)	177800 (29.9%)	25380 (36.3%)	148201 (28.7%)

Tableau 11 : Analyse descriptive des données « biologie » suite à leur dichotomisation

	Total		2017		2018		2019		2020	
	Présence d'IP (N=303256)	Absence d'IP (N=2160397)	Présence d'IP (N=63276)	Absence d'IP (N=471950)	Présence d'IP (N=84000)	Absence d'IP (N=577705)	Présence d'IP (N=86063)	Absence d'IP (N=594108)	Présence d'IP (N=69917)	Absence d'IP (N=516634)
CREATININE (μmol/L)										
0	109576 (36.1%)	680265 (31.5%)	24379 (38.5%)	160997 (34.1%)	28529 (34.0%)	182030 (31.5%)	30320 (35.2%)	183198 (30.8%)	26348 (37.7%)	154040 (29.8%)
1	24312 (8.0%)	190994 (8.8%)	5186 (8.2%)	35365 (7.5%)	8093 (9.6%)	51127 (8.9%)	6181 (7.2%)	55499 (9.3%)	4852 (6.9%)	49003 (9.5%)
2	87399 (28.8%)	687477 (31.8%)	20451 (32.3%)	159382 (33.8%)	29375 (35.0%)	201247 (34.8%)	20842 (24.2%)	171844 (28.9%)	16731 (23.9%)	155004 (30.0%)
3	81969 (27.0%)	601661 (27.8%)	13260 (21.0%)	116206 (24.6%)	18003 (21.4%)	143301 (24.8%)	28720 (33.4%)	183567 (30.9%)	21986 (31.4%)	158587 (30.7%)
CRP (mg/L)										
0	160084 (52.8%)	999867 (46.3%)	33145 (52.4%)	219989 (46.6%)	40796 (48.6%)	257698 (44.6%)	46356 (53.9%)	276594 (46.6%)	39787 (56.9%)	245586 (47.5%)
2	25345 (8.4%)	208734 (9.7%)	4875 (7.7%)	44586 (9.4%)	6910 (8.2%)	57154 (9.9%)	7007 (8.1%)	55863 (9.4%)	6553 (9.4%)	51131 (9.9%)
3	117827 (38.9%)	951796 (44.1%)	25256 (39.9%)	207375 (43.9%)	36294 (43.2%)	262853 (45.5%)	32700 (38.0%)	261651 (44.0%)	23577 (33.7%)	219917 (42.6%)
INR										
0	168864 (55.7%)	1223552 (56.6%)	35428 (56.0%)	272031 (57.6%)	44842 (53.4%)	322073 (55.8%)	48514 (56.4%)	341074 (57.4%)	40080 (57.3%)	288374 (55.8%)
1	123724 (40.8%)	814295 (37.7%)	25217 (39.9%)	168265 (35.7%)	35746 (42.6%)	218325 (37.8%)	34924 (40.6%)	223065 (37.5%)	27837 (39.8%)	204640 (39.6%)

2	6413 (2.1%)	71293 (3.3%)	1479 (2.3%)	17956 (3.8%)	1973 (2.3%)	22101 (3.8%)	1652 (1.9%)	17442 (2.9%)	1309 (1.9%)	13794 (2.7%)
3	4255 (1.4%)	51257 (2.4%)	1152 (1.8%)	13698 (2.9%)	1439 (1.7%)	15206 (2.6%)	973 (1.1%)	12527 (2.1%)	691 (1.0%)	9826 (1.9%)
HEMOGLOBINE (g/dL)										
0	108153 (35.7%)	722430 (33.4%)	22709 (35.9%)	165623 (35.1%)	26982 (32.1%)	189841 (32.9%)	31057 (36.1%)	197462 (33.2%)	27405 (39.2%)	169504 (32.8%)
1	123709 (40.8%)	897723 (41.6%)	26009 (41.1%)	192150 (40.7%)	37838 (45.0%)	243337 (42.1%)	34958 (40.6%)	251565 (42.3%)	24904 (35.6%)	210671 (40.8%)
2	71394 (23.5%)	540244 (25.0%)	14558 (23.0%)	114177 (24.2%)	19180 (22.8%)	144527 (25.0%)	20048 (23.3%)	145081 (24.4%)	17608 (25.2%)	136459 (26.4%)
LEUCOCYTES (g/dL)										
0	109197 (36.0%)	712845 (33.0%)	23269 (36.8%)	164294 (34.8%)	27938 (33.3%)	188454 (32.6%)	31347 (36.4%)	195737 (32.9%)	26643 (38.1%)	164360 (31.8%)
1	13050 (4.3%)	87826 (4.1%)	3080 (4.9%)	19112 (4.0%)	4822 (5.7%)	26400 (4.6%)	3408 (4.0%)	25371 (4.3%)	1740 (2.5%)	16943 (3.3%)
2	104730 (34.5%)	835297 (38.7%)	21662 (34.2%)	179348 (38.0%)	29488 (35.1%)	223161 (38.6%)	29062 (33.8%)	226065 (38.1%)	24518 (35.1%)	206723 (40.0%)
3	76279 (25.2%)	524429 (24.3%)	15265 (24.1%)	109196 (23.1%)	21752 (25.9%)	139690 (24.2%)	22246 (25.8%)	146935 (24.7%)	17016 (24.3%)	128608 (24.9%)
POTASSIUM (mmol/L)										
0	98500 (32.5%)	621304 (28.8%)	20599 (32.6%)	143338 (30.4%)	24509 (29.2%)	162056 (28.1%)	28663 (33.3%)	172379 (29.0%)	24729 (35.4%)	143531 (27.8%)
1	29533 (9.7%)	252683 (11.7%)	6223 (9.8%)	53825 (11.4%)	9847 (11.7%)	70885 (12.3%)	7470 (8.7%)	67033 (11.3%)	5993 (8.6%)	60940 (11.8%)

2	143628 (47.4%)	1057548 (49.0%)	29867 (47.2%)	227072 (48.1%)	40797 (48.6%)	283924 (49.1%)	40914 (47.5%)	290540 (48.9%)	32050 (45.8%)	256012 (49.6%)
3	31595 (10.4%)	228862 (10.6%)	6587 (10.4%)	47715 (10.1%)	8847 (10.5%)	60840 (10.5%)	9016 (10.5%)	64156 (10.8%)	7145 (10.2%)	56151 (10.9%)
PLAQUETTES (10⁹/L)										
0	111010 (36.6%)	733350 (33.9%)	23289 (36.8%)	167727 (35.5%)	28448 (33.9%)	193745 (33.5%)	31942 (37.1%)	201696 (33.9%)	27331 (39.1%)	170182 (32.9%)
1	33834 (11.2%)	230222 (10.7%)	7825 (12.4%)	51021 (10.8%)	11279 (13.4%)	64825 (11.2%)	9038 (10.5%)	64940 (10.9%)	5692 (8.1%)	49436 (9.6%)
2	140735 (46.4%)	1064484 (49.3%)	28312 (44.7%)	223928 (47.4%)	39501 (47.0%)	284760 (49.3%)	39865 (46.3%)	290161 (48.8%)	33057 (47.3%)	265635 (51.4%)
3	17677 (5.8%)	132341 (6.1%)	3850 (6.1%)	29274 (6.2%)	4772 (5.7%)	34375 (6.0%)	5218 (6.1%)	37311 (6.3%)	3837 (5.5%)	31381 (6.1%)
SODIUM (mmol/L)										
0	100689 (33.2%)	640066 (29.6%)	20982 (33.2%)	147085 (31.2%)	24996 (29.8%)	166980 (28.9%)	29331 (34.1%)	177800 (29.9%)	25380 (36.3%)	148201 (28.7%)
1	42119 (13.9%)	317040 (14.7%)	8475 (13.4%)	64610 (13.7%)	12288 (14.6%)	83946 (14.5%)	11688 (13.6%)	87229 (14.7%)	9668 (13.8%)	81255 (15.7%)
2	154378 (50.9%)	1157929 (53.6%)	32254 (51.0%)	249865 (52.9%)	44916 (53.5%)	314044 (54.4%)	43375 (50.4%)	316792 (53.3%)	33833 (48.4%)	277228 (53.7%)
3	6070 (2.0%)	45362 (2.1%)	1565 (2.5%)	10390 (2.2%)	1800 (2.1%)	12735 (2.2%)	1669 (1.9%)	12287 (2.1%)	1036 (1.5%)	9950 (1.9%)

0 (= données manquantes) ; 1 (= données inférieures aux valeurs normales biologiques) ; 2 (= données dans les valeurs normales biologiques) ;
3 (= données supérieures aux valeurs normales biologiques)

III. Limites des données

Les données extraites sont des données rétrospectives, collectées en vie réelle, ce qui implique qu'elles contiennent des biais.

D'abord, les données utilisées sont le reflet des pratiques médicales et pharmaceutiques au sein des HUS. Ces données sont biaisées, car elles rendent compte spécifiquement des différentes pratiques et adaptations institutionnelles des protocoles de prise en charge des patients.

L'extraction des données regroupe des données issues de différents logiciels, ce qui implique une potentielle perte d'informations, selon le paramétrage et le codage des différentes informations entrées. Les données recueillies ne sont pas toujours exactes, des erreurs de saisie peuvent être présentes. De plus, les données utilisées sont uniquement celles enregistrées dans les logiciels. Si des IP ont été faites par une autre voie, par téléphone ou visite dans l'UF par exemple, sans être renseignées dans DxCare®, elles n'apparaîtront pas dans le jeu d'apprentissage.

Aussi, aux HUS, les analyses pharmaceutiques des prescriptions sont réalisées en partie par les internes en pharmacie (après formation et habilitation) dès leur premier semestre d'internat. L'écart d'expérience entre un junior et un sénior peut ainsi apparaître dans le jeu de données.

Enfin, nous nous sommes basés sur l'exploitation de données numériques, temporelles, ordinales ou nominales. Nous avons exclu les données textuelles pour des raisons de simplification technique.

CHAPITRE 4 :

Construction des algorithmes

I. Algorithme général

1. Généralités

Comme vu précédemment, nous sommes dans un cas d'apprentissage supervisé. Il s'agit, plus précisément, de faire de la classification binaire sur de nouvelles lignes de prescription pour les labelliser comme suit : nécessité ou absence d'IP.

Il existe plusieurs modèles de ML d'apprentissage supervisé. Nous en avons sélectionné trois à comparer sur notre jeu de données : *random forest* (RF), *light gradient boosting machine* (LGBM) et un réseau de neurones artificiels (ANN). Notre choix s'est porté d'une part sur le modèle RF, car il est éprouvé depuis de nombreuses années et historiquement est l'un des meilleurs modèles pour adresser les problèmes de classification (126) et d'autre part, sur des modèles plus récents (LGBM et ANN) largement utilisés dans la littérature pour faciliter la comparaison avec des travaux similaires (74,127–129). Ces modèles ont également été choisis par facilité technique avec les moyens mis à disposition.

L'enjeu de l'exploitation de ces outils est la modélisation de la nécessité d'une IP pour une ligne de prescription afin de maximiser le repérage d'une éventuelle erreur et de minimiser ainsi le risque iatrogène médicamenteux.

Tous les modèles ont été construits et entraînés dans R, à partir des bibliothèques R adéquates.

a. Arbres de décision

Les arbres de décision (130) sont des modèles destinés à la classification de données (Figure 13). Le modèle sera construit à partir des variables prédictives, alors nécessaires pour faire la prédiction du label sur de nouvelles données. Pour cela, il analysera chaque variable selon leur pertinence pour diviser le jeu de données en deux sous-groupes. Cette

étape sera réalisée autant de fois qu'il sera nécessaire pour arriver à des sous-groupes satisfaisant pour la classification. Cela se traduit par la création de règles de discrimination à chaque nœud, jusqu'à arriver à la feuille de la branche. La feuille représente le dernier nœud, c'est-à-dire la classification finale.

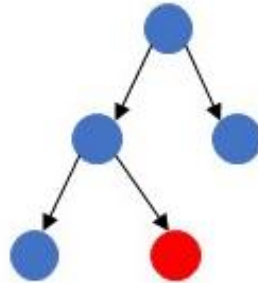


Figure 13 : Illustration d'un arbre de décision

b. Méthodes d'ensemble

Les méthodes d'ensemble permettent d'optimiser la performance globale d'un algorithme en combinant les prédictions de plusieurs algorithmes, alors appelés « faibles apprenants ». L'objectif est de diminuer la variance ou les biais du jeu de données lors de l'apprentissage. Il existe plusieurs méthodes de combinaisons des algorithmes. Nous allons nous focaliser sur les méthodes de *bagging* et de *boosting*.

i. Bagging

La méthode de *bagging* (131) est la contraction de « *bootstrap aggregating* », ce qui signifie que l'on va échantillonner aléatoirement le jeu de données initial tout en remplaçant les données pour toujours avoir la même taille d'échantillon. Les jeux de données échantillonnés doivent approximativement être représentatifs et indépendants. Ces échantillons vont donner à leur tour des modèles d'arbres de décisions différents, les jeux de données étant tous différents. On va ensuite les agréger en choisissant la classe

majoritaire pour déterminer la prédiction du modèle d'ensemble final tout en diminuant sa variance.

Le modèle de RF fonctionne sur ce principe.

ii. Boosting

La méthode de *boosting* consiste également à combiner différents modèles, à la différence qu'il n'y aura qu'un seul modèle et l'ajustement du modèle se fera par itérations séquencées. Un premier modèle issu du jeu de données sera créé, le modèle suivant sera amélioré en se basant sur les mauvais apprenants (données apprises en association avec le mauvais label) dans le modèle précédent et ainsi de suite, jusqu'à l'aboutissement d'une prédiction satisfaisante, en moyennant les différentes prédictions. La méthode de *boosting* se concentre sur la réduction des biais.

De cette méthode découle la méthode de *gradient boosting* (132). Le *gradient boosting* va optimiser le modèle séquentiel à chaque itération en utilisant la méthode de *gradient descent*. Cette méthode va optimiser l'algorithme en essayant de limiter la fonction de coût en recherchant les paramètres les plus optimaux pour la prédiction.

Le modèle de LGBM fonctionne sur ces principes.

2. Principes

a. Réseaux de neurones artificiels

Les réseaux de neurones (ANN) ont été introduits au chapitre 1. Cette partie vise à apporter des informations techniques complémentaires sur l'entraînement de ces réseaux.

Après détermination des données d'entrée et de sortie, un poids va être appliqué aux données d'entrée et un biais sera ajouté avant de passer dans le nœud de la première couche cachée. Des fonctions d'activation seront ensuite ajoutées pour améliorer la

performance de l'algorithme et éviter un sur-apprentissage. Ces fonctions d'activation vont initier la propriété non-linéaire des ANN et contribuer à gérer les relations complexes entre les données.

Il existe deux types d'ANN : les ANN à propagation avant, ou *feedforward propagation* (133), et les ANN à rétropropagation, ou *backward propagation* (134) (Figure 14). Les *feedforward neural networks* sont des ANN qui vont de la couche d'entrée à la couche de sortie sans faire des aller-retours dans les couches cachées. Dans le cas des *backward propagation neural networks*, si la classification n'est pas correcte, la rétropropagation sera utilisée. Cela consiste à corriger les erreurs en minimisant la fonction de coût grâce au calcul de descente de gradient. La fonction de coût est la trajectoire la plus directe permettant de minimiser les itérations pour converger vers la prédiction. Pour cela, des poids seront appliqués à chaque nœud entre les différentes couches pour corriger le taux d'erreur jusqu'à l'obtention d'une classification correcte.

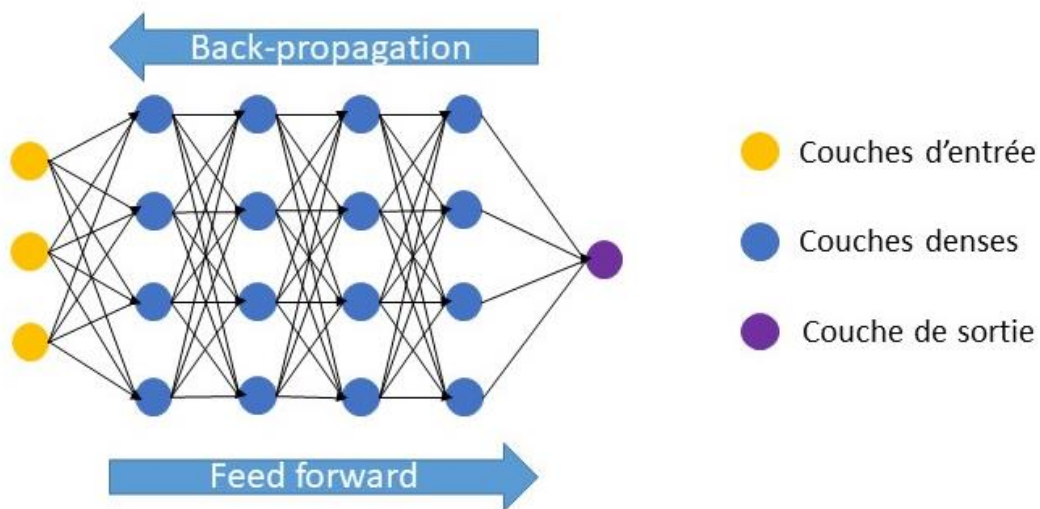


Figure 14 : Illustration du feed-back propagation

Enfin, il existe différentes fonctions d'activation et d'hyperparamètres selon le problème à résoudre (135) :

- *binary* : la sortie du modèle sera sous forme de résultat binaire 0 ou 1,
- *sigmoid* : l'activation donnera la probabilité de la classification binaire,

- *relu (rectified linear unit)* : l'activation permet l'apprentissage de données non-linéaires,
- *loss* : l'activation permettra de diminuer la fonction coût. Pour les classifications binaires, c'est le *binary cross entropy* (entropie croisée binaire) qui est utilisée,
- *optimizer* : les *optimizers* vont permettre d'optimiser la descente de gradient,
- *dropout* : l'activation permet d'éviter le sur-apprentissage en diminuant les connexions entre les nœuds des différentes couches,
- *early stopping* : cet hyperparamètre stoppera l'apprentissage si le modèle commence à sur-apprendre le jeu de données d'entraînement,
- *batch* : cet hyperparamètre déterminera le nombre d'échantillons du jeu de données d'entraînement à faire pour chaque *epoch*,
- *epoch* : cet hyperparamètre indiquera le nombre d'itérations à faire pour l'apprentissage. Un *epoch* s'arrête lorsque tous les *batches* ont été utilisés,
- *class_weight* : cet hyperparamètre permet de pondérer un jeu de données déséquilibré, grâce à la formule :
$$\frac{1}{\text{nombre d'observations de la classe}}$$

Enfin, l'évaluation du modèle ANN se fait par la mesure des métriques conventionnelles : l'exactitude, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et le F1-score. Contrairement aux modèles RF et LGBM, il n'est pas possible de déterminer les variables d'importance pour les modèles ANN.

b. Light Gradient Boosting Machine

La méthode LGBM se base sur le principe de *boosting* et de *gradient descent*. Cet algorithme se base sur la *gradient-based one-side sampling* (GOSS) et l'*exclusive feature bundling* (EFB) (136). Le gradient GOSS cherche à minimiser la fonction de coût sur les gradients trop élevés, au lieu de l'entièreté des gradients, tout en gardant un échantillon randomisé des faibles gradients. Quant à l'EFB, on cherche réduire les dimensions du jeu

de données en fusionnant les variables ayant peu de données pour en créer une nouvelle associant les deux.

Le modèle LGBM construit l'arbre par feuille pour dresser un arbre profond et éviter le sur-apprentissage (Figure 15).

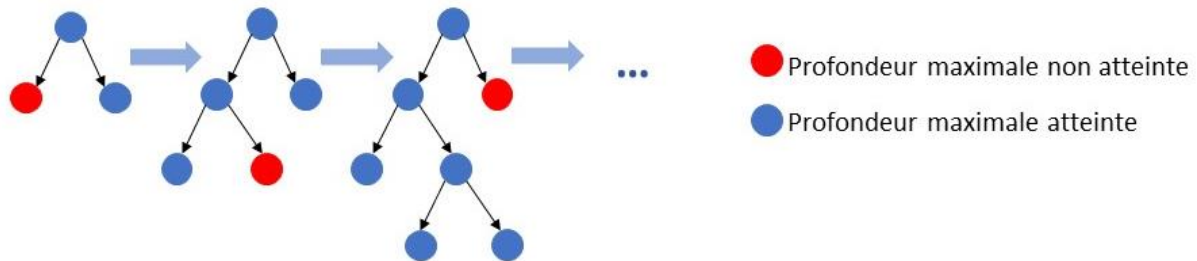


Figure 15 : Illustration d'un modèle LGBM

L'ajout de différents hyperparamètres permet également d'éviter le sur-apprentissage (137) :

- *num_leaves* : choix du nombre de feuilles : $num_leaves < 2^{(max_depth)}$,
- *max_depth* : choix de la profondeur de l'arbre,
- *max_bin* : détermination du découpage optimal pour réduire la fonction de coût,
- *num_iterations* : nombre d'itérations séquentielles,
- *early_stopping_rounds* : cet hyperparamètre stoppe les séquences itératives s'il n'y a pas d'amélioration de performance,
- *scale_pos_weight* : pondération des classes, lors de jeu de données déséquilibrés :

$$scale_pos_weight = \frac{\text{nombre de données sans label}}{\text{nombre de données avec label}}$$

Enfin, l'évaluation du modèle LGBM se fait par la mesure des métriques conventionnelles : l'exactitude, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et le F1-score. Aussi, pour les modèles LGBM il est possible de calculer l'importance des variables dans la classification. Le gain calculé nous informe de la contribution de chaque variable pour

chaque arbre du modèle. Plus le gain est élevé, plus la variable est importante dans le calcul de prédiction.

c. *Random Forest*

Le modèle statistique *Random Forest*, ou forêt aléatoire, est un algorithme éprouvé par la communauté scientifique. Les modèles de RF sont reconnus pour leur performance de classification (126,138).

Un modèle de RF (139) est un modèle d'ensemble d'arbres de décision (Figure 16). Le modèle va créer de multiples arbres de décision indépendants, aussi appelée forêt, lesquels vont « voter » pour une classification. À la suite de la proposition de classification de chaque arbre de décision, la forêt va déterminer la classe majoritaire, qui sera le résultat final de la classification. C'est l'ensemble de ces arbres de décision indépendants qui rend le modèle de RF performant.

Pour construire les arbres de décision utilisés pour la classification des données, les observations n et variables prédictives sont sélectionnées de manière aléatoire.

Chaque arbre est construit sur un échantillon aléatoire ($n = 63,2\%$) du jeu de données, avec remplacement des données dans le jeu de données initial, pour permettre à chaque arbre de faire cet échantillonnage d'entraînement sur l'ensemble du jeu de données. C'est la méthode du *bagging*. Les 36,8 % restant du jeu de données serviront de jeu de test pour calculer le taux d'erreur *out-of-bag* (OOB). L'OOB va cumuler le taux d'erreur de classification de chaque arbre de décision pour calculer l'OOB final de la classification.

Le meilleur découpage des variables prédictives choisies aléatoirement m sera le découpage utilisé pour scinder le nœud de chaque branche des arbres de décision construits. En général, pour les modèles de classification, m est égal à la racine carrée du nombre de variables prédictives présentes dans le jeu de données.

Le *bagging* permet de réduire les risques de sur-apprentissage de données du fait des échantillonnages aléatoires du jeu de données et la faible corrélation entre les différents arbres de décision. La validation croisée du jeu de données n'est pas nécessaire, car cette

validation se fait automatique lors du *bagging* et de la création d'un jeu de test pour chaque arbre de décision.

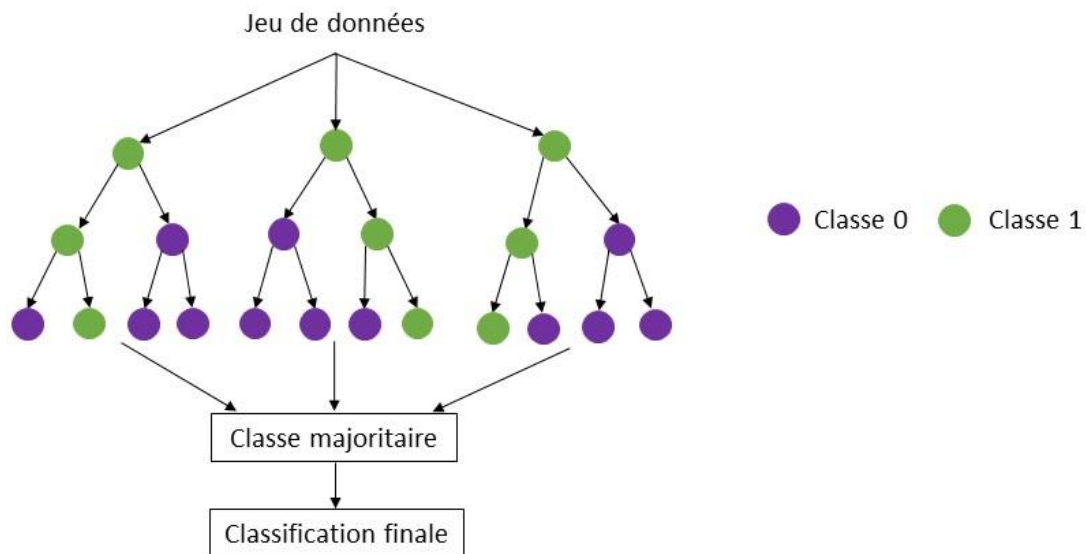


Figure 16 : Illustration d'un modèle RF

Trois hyperparamètres (140) sont à déterminer pour la construction du modèle de classification RF : le nombre de classes à prédire, le nombre de nœuds et le nombre d'arbres nécessaires.

- Nombre de classes : il dépend du type de classification : binaire (2 classes) ou multiple (x classes),
- Nombre de nœuds ($mtry$) : $m = \sqrt{\text{nombre de variables prédictives}}$,
- Nombre d'arbres ($ntree$) : pour déterminer le $ntree$ optimal, il est conseillé d'entraîner différents modèles RF en modifiant le $ntree$ et de choisir celui qui a l'OOB le plus bas.

Si le jeu de données est déséquilibré, il est possible de pondérer le jeu de données grâce à la formule suivante (141) :
$$\frac{\text{Nombre total d'observations}}{\text{Nombre de classes} * \text{Nombre d'observations de la classe}}$$

Enfin, l'évaluation du modèle RF se fait par la mesure des métriques conventionnelles : l'exactitude, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et le F1-score. Le

coefficient de Gini mesure l'impureté des nœuds du modèle et détermine l'importance de chaque variable prédictive dans la classification en calculant la diminution de la moyenne du coefficient de Gini. Cela signifie, que plus la diminution de la moyenne du coefficient de Gini est importante, plus la variable prédictive est explicable. Les données de la variable sont donc hétérogènes et facilement classifiables.

3. Construction des modèles prédictifs

a. Démarche scientifique

Après un premier apprentissage du modèle à l'aide du RF sur la base de données « patients », nous avons choisi de pondérer le jeu de données du fait du déséquilibre au sein des données. En effet, seules 12,3 % des lignes de prescription ont nécessité une IP. Ce premier modèle était basé sur un échantillon de données issues de la base de données totale. Ces résultats ont été présentés lors d'une communication orale au 19^{ème} Congrès de la SFPC en mars 2022 (Annexe 1).

Dans notre étude, il est crucial de prendre en considération le déséquilibre de notre jeu de données lors de la conception du modèle. Nous disposons de 2 160 397 données de la classe 0 et seulement 303 256 instances de la classe 1 ce qui fait 12,3 %. Cette disparité peut entraîner un biais dans les prédictions du modèle, où la classe majoritaire est favorisée au détriment de la classe minoritaire. Pour améliorer la capacité du modèle à identifier correctement les cas positifs et ainsi augmenter en particulier le score F1, nous avons envisagé différentes améliorations.

La classe est la catégorie de classification. Dans notre étude, la classe majoritaire (= 0) représente les lignes de prescriptions sans IP. A l'inverse, la classe minoritaire (= 1) représente les lignes de prescription avec IP.

Nous avons construit douze algorithmes à partir des bases de données « patients » et « patients + biologie » présentées dans le Chapitre 3, soit quatre pour chaque modèle de

ML testé. Les douze algorithmes diffèrent par la base de données utilisée et le poids appliqué aux IP. Nous avons expérimenté deux façons de pondérer la base de données du jeu d'entraînement pour contrebalancer le déséquilibre du jeu de données :

- Pondération des deux classes, en assignant un poids plus important sur la classe minoritaire (lignes de prescription avec IP) pour la rendre plus importante dans le calcul de prédiction de classification des lignes de prédiction. La pondération appliquée est un poids de 8 appliqué à la classe minoritaire du jeu d'entraînement et un poids de 1 à la classe majoritaire du jeu d'entraînement. En attribuant un poids plus élevé à la classe minoritaire, nous avons pu signaler à l'algorithme de donner une attention particulière à cette classe lors de l'apprentissage des données. Cela a permis au modèle de se concentrer davantage sur les échantillons de la classe minoritaire et de mieux capturer les caractéristiques discriminantes de cette classe.
- Pondération en sur-échantillonnant la classe minoritaire et en sous-échantillonnant la classe majoritaire du jeu d'entraînement : les deux classes se retrouvent à 50 % dans le jeu de données (augmentation des lignes de prescriptions avec IP et diminution des lignes de prescription sans IP). L'équilibrage des différents jeux de données a été réalisé grâce à la fonction *ovun.sample* dans R.

Ces deux formes de pondération se ressemblent, mais diffèrent par la composition du jeu de données d'entraînement mis à disposition. En effet, lors de la forte pondération de la classe minoritaire, le jeu de données reste similaire. La pondération de la classe minoritaire donnera un poids plus important à ces données lors de la classification. Tandis que dans la pondération à 50 %, une partie des données de la classe majoritaire ne sera pas gardée dans le jeu d'entraînement et la classe minoritaire sera alors sur-échantillonnée.

La pondération de facteur 8 a été déterminée en calculant le ratio $\frac{\text{lignes de prescription sans IP}}{\text{lignes de prescription avec IP}}$

Selon les modèles, le calcul diffère, mais le facteur de pondération reste identique.

En raison de la taille importante du jeu de données, nous n'avons pas réalisé de validation croisée *k-fold* (division des jeux de données en *k* échantillons).

Pour chaque algorithme nous avons testé les quatre combinaisons suivantes :

- Apprentissage sur la base de données « patients » :
 - Pondération de 8 de la classe minoritaire ;
 - Pondération par sur et sous-échantillonnage.
- Apprentissage sur la base de données totale « patients + biologie » :
 - Pondération de 8 de la classe minoritaire ;
 - Pondération par sur et sous-échantillonnage.

b. Réseaux de neurones artificiels

Avant de pouvoir construire le modèle ANN, il a fallu remanier le jeu de données. En effet, les modèles ANN nécessitent d'avoir des données au format numérique et d'encoder les variables catégorielles. L'encodage des données a été réalisé à l'aide de la fonction *to_categorical* dans R.

À la suite de cela, le jeu de données a été découpé en deux jeux de données : 70 % des données ont été utilisés pour la construction du jeu de données d'entraînement et les 30 % restants pour la construction du jeu de données de validation du modèle.

Ensuite, pour construire le modèle de ANN sur notre jeu de données, nous avons d'abord déterminé les différents hyperparamètres :

- 3 couches denses, avec une activation « *relu* »,
- 2 couches « *dropout* »,
- 4 couche dense d'activation « *sigmoid* »,

- 4 *optimizer* « *adam* » = 0.02,
- 1 *loss*: « *binary_crossentropy* »,
- *early_stopping* = 5,
- 54 epochs,
- 64 batch.

Du fait du déséquilibre du jeu de données quant à la variable COMMENT, le jeu de données d'entraînement a été pondéré selon le calcul suivant :

- Pour la classe 0 : $\frac{1}{\text{nombre de lignes de prescription sans IP}} = 5,8 \cdot 10^{-7}$
- Pour la classe 1 : $\frac{1}{\text{nombre de lignes de prescription avec IP}} = 4,7 \cdot 10^{-6}$

Ce modèle a été construit à l'aide de la bibliothèque *keras* (135) et du *tensorflow* (142) dans R.

c. Light Gradient Boosting Machine

Avant de pouvoir construire le modèle LGBM, il a fallu remanier le jeu de données. En effet, les modèles LGBM nécessitent d'avoir des données au format « *factor* » et d'encoder les variables catégorielles. L'encodage des données a été réalisé à l'aide de la fonction *one_hot* dans R.

À la suite de cela, le jeu de données a été découpé en deux jeu de données : 70 % des données ont été utilisés pour la construction du jeu de données d'entraînement et les 30 % restants pour la construction du jeu de données de validation du modèle.

Ensuite, pour construire le modèle de LGBM sur notre jeu de données, nous avons d'abord déterminé les différents hyperparamètres :

- *learning_rate* = 0.02,
- *num_leaves* = 25,
- *num_iterations* = 150 000,
- *early_stopping_rounds* = 100.

Du fait du déséquilibre du jeu de données quant à la variable COMMENT, le jeu de données d'entraînement a été pondéré selon le calcul suivant : $scale_pos_weight = \frac{1724557}{212253} = 8$.

Ce modèle a été construit à l'aide de la bibliothèque *lightgbm* (137) dans R.

d. Random Forest

Avant de pouvoir construire le modèle RF, il a fallu remanier le jeu de données. En effet, les modèles RF nécessitent d'avoir des données au format « *factor* » et d'encoder les variables catégorielles. L'encodage des données a été réalisé à l'aide de la fonction *one_hot* dans R.

Suite à cela, le jeu de données a été découpé en deux jeu de données : 70 % des données ont été utilisés pour la construction du jeu de données d'entraînement et les 30 % restants pour la construction du jeu de données de validation du modèle.

Du fait du déséquilibre du jeu de données quant à la variable COMMENT, le jeu de données d'entraînement a été pondéré selon le calcul suivant :

- Pour la classe 0 : $\frac{\text{Nombre total de lignes de prescription}}{\text{Nombre de classes} * \text{Nombre de lignes de prescription sans IP}} = 0,57$
- Pour la classe 1 : $\frac{\text{Nombre total de lignes de prescription}}{\text{Nombre de classes} * \text{Nombre de lignes de prescription avec IP}} = 4,06$

Ensuite, pour construire le modèle de RF sur notre jeu de données, nous avons d'abord déterminé les différents hyperparamètres. Notre problème de classification est une **classification binaire**, les deux classes sont la nécessité d'une IP ou l'absence d'IP.

Le nombre de nœuds a été déterminé grâce au calcul présenté préalablement. Dans notre cas, nous avons 18 variables prédictives (19 variables – la variable COMMENT), ce qui donne un résultat de $mtry = \sqrt{18} = 4$.

Enfin, pour déterminer le nombre d'arbres nécessaires, nous avons entraîné plusieurs modèles de RF pour déterminer l'OOB le plus faible (Tableau 12). Du fait de contrainte de mémoire de la machine utilisée, il n'a pas été possible de tester un *ntree* supérieur à 200. Afin de faciliter les calculs suivants, nous avons choisi la valeur ***ntree* = 128**, car selon l'étude de Oshiro (143) il est précisé qu'au-delà de 128 arbres, le modèle n'aurait pas de gain de performance significatif.

Tableau 12 : Choix du *ntree* selon l'OOB

ntree	OOB
10	6,66 %
100	4,89 %
128	4,84 %
150	4,82 %
200	4,80 %

Le nombre de nœuds pour les algorithmes construits sur la base de données « patients » a été recalculé : $mtry = \sqrt{10} = 3$.

Ce modèle a été construit à l'aide de la bibliothèque *randomForest* (140) dans R.

4. Résultats

a. Bases de données

i. Pondération de 8 de la classe minoritaire

Tableau 13 : Présentation de la répartition des données après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération de 8 de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	2 463 653	303 256
Jeu d'entraînement (70 %)	1 724 557	212 253
Jeu de validation (30 %)	739 096	91 003

ii. Pondération par sur et sous-échantillonnage

Tableau 14 : Présentation de la répartition des données après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération par sur et sous-échantillonnage

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	2 463 653	953 049
Jeu d'entraînement (70 %)	1 724 557	862 046
Jeu de validation (30 %)	739 096	91 003

b. Performances des algorithmes

i. Base de données « patients », pondération de 8 de la classe minoritaire

Tableau 15 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

Modèle	Exactitude	Sensibilité	VPP	Spécificité	F1-Score
ANN	80 %	74 %	35 %	81 %	48 %
LGBM	86 %	46 %	84 %	97 %	59 %
RF	93 %	57 %	80 %	98 %	67 %

VPP : Valeur Prédictive Positive

Variables d'importance :

- RF :

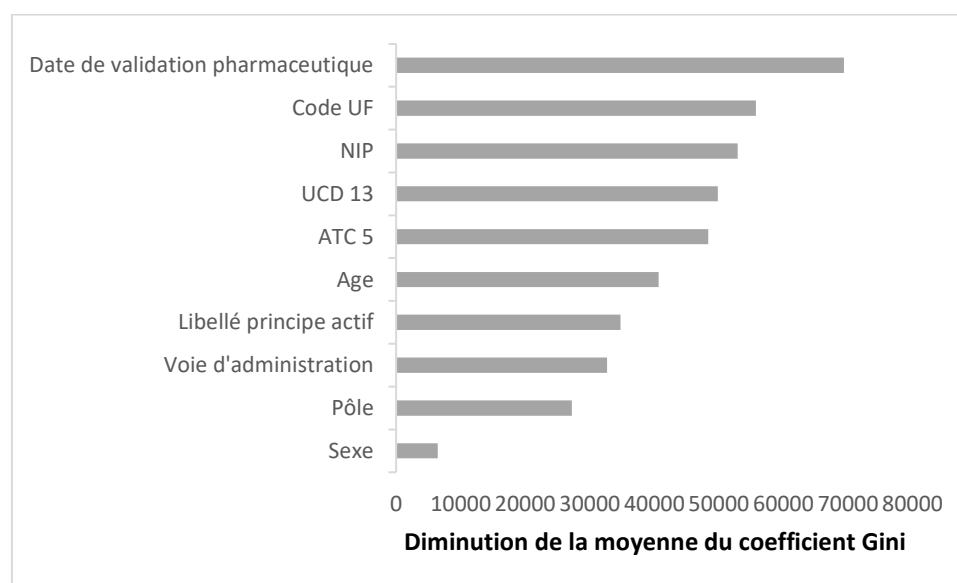


Figure 17 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- **LGBM :**

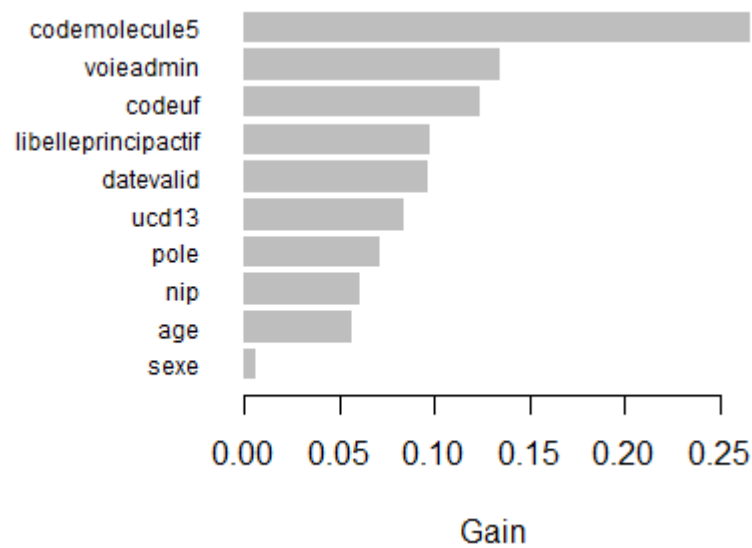


Figure 18 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

Nombre d'itérations :

Le nombre d'epochs est le nombre d'itération nécessaire pour arriver à un résultat sans sur-apprentissage du modèle.

- **ANN :** Le modèle arrête l'apprentissage après une stabilisation de la courbe *val_loss*, qui est la courbe d'apprentissage de fonction de coût du modèle sur le jeu de test. Si la courbe ne s'améliore pas, ou augmente à nouveau, le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres, dans notre cas 54. En abscisse on trouve le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres et en ordonnée, on trouve la fonction de coût.

Nombre d'epochs = 20

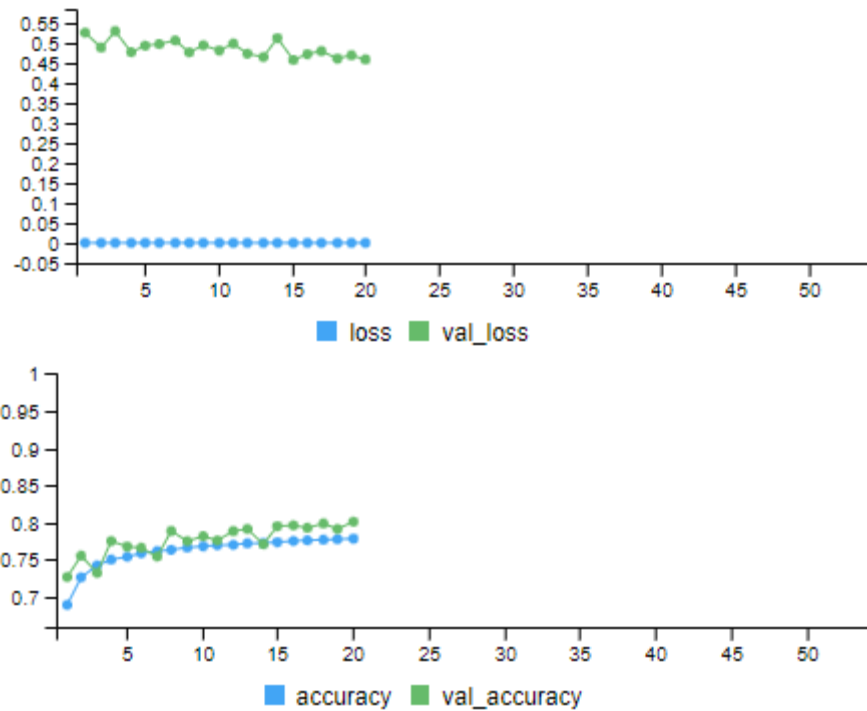


Figure 19: Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération de 8 de la classe minoritaire sur la base de données « patients »

- **LGBM** : Le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'itérations déterminé dans les hyperparamètres, dans notre cas 150 000. Dans notre étude, le nombre d'itérations étaient de 44 338.

- ii. Base de données totale « patients + biologie », pondération de 8 de la classe minoritaire

Tableau 16 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

Modèle	Exactitude	Sensibilité	VPP	Spécificité	F1-Score
ANN	81 %	73 %	36 %	82 %	48 %
LGBM	87 %	48 %	84 %	97 %	61 %
RF	93 %	60 %	81 %	98 %	69 %

VPP : Valeur Prédictive Positive

Variables d'importance :

- RF :

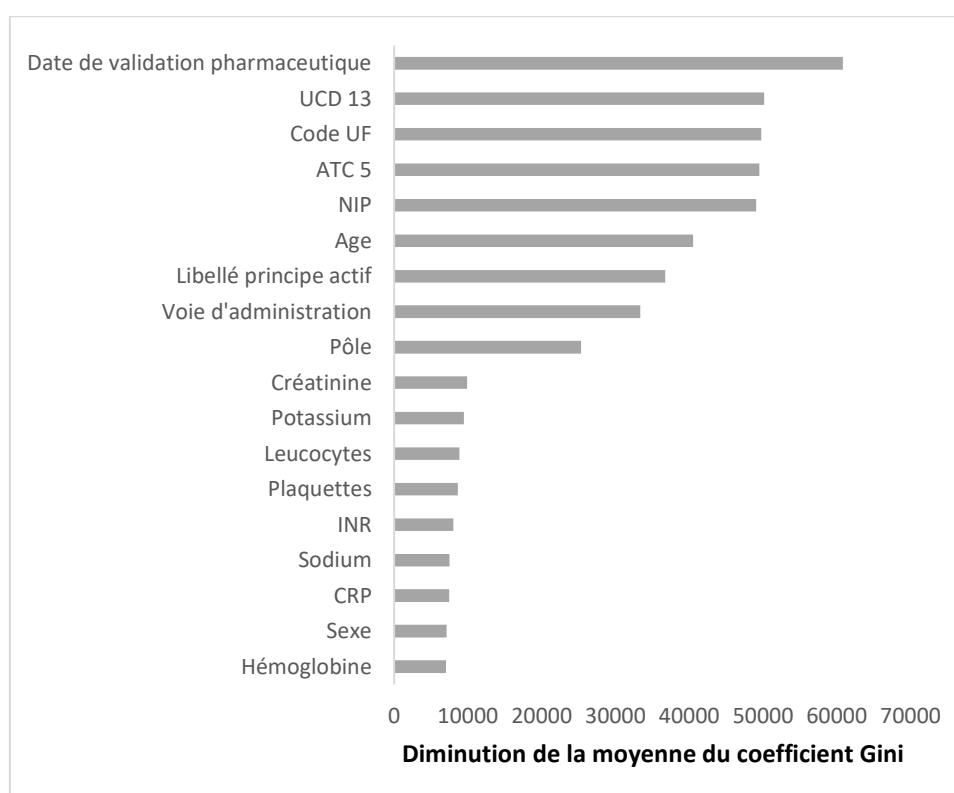


Figure 20 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- **LGBM :**

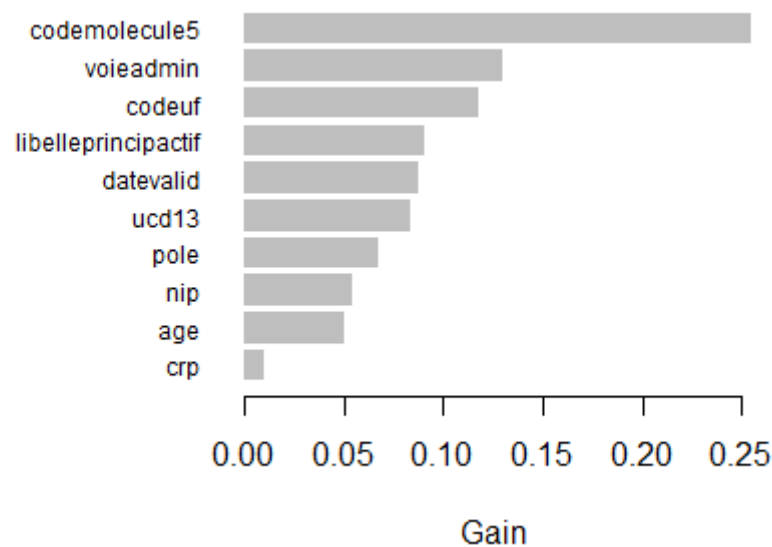


Figure 21 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

Nombre d'itérations :

Le nombre d'epochs est le nombre d'itération nécessaire pour arriver à un résultat sans sur-apprentissage du modèle.

- **ANN :** Le modèle arrête l'apprentissage après une stabilisation de la courbe *val_loss*, qui est la courbe d'apprentissage de fonction de coût du modèle sur le jeu de test. Si la courbe ne s'améliore pas, ou augmente à nouveau, le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres, dans

notre cas 54. En abscisse on trouve le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres et en ordonnée, on trouve la fonction de coût.

- Nombre d'epochs = 22

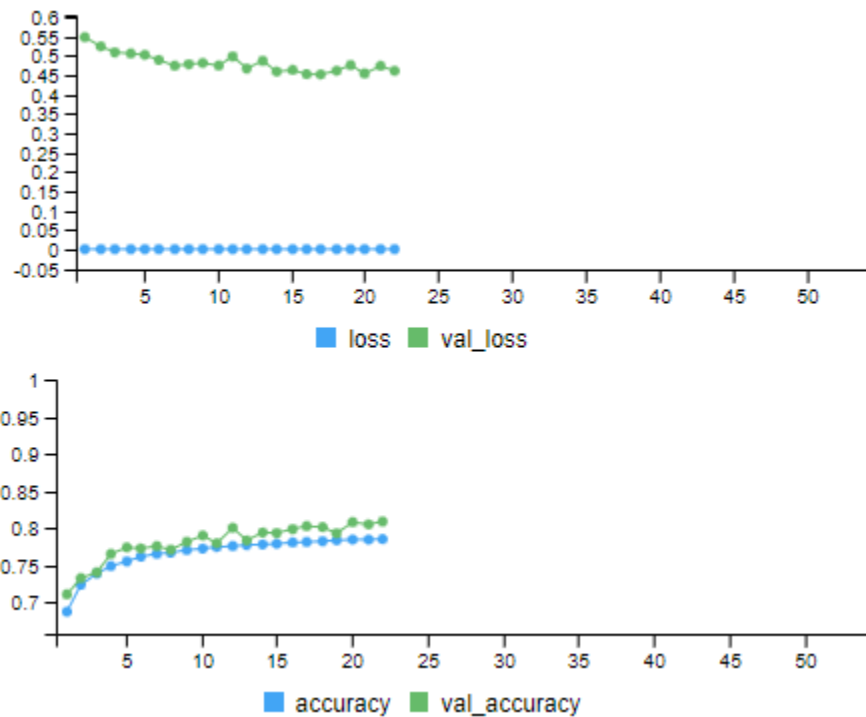


Figure 22 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération de 8 de la classe minoritaire sur la base de données « patients + biologie »

- **LGBM** : Le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'itérations déterminé dans les hyperparamètres, dans notre cas 150 000. Dans notre étude, le nombre d'itérations étaient de 47 234.

- iii. Base de données « patients », pondération par sur et sous-échantillonnage

Tableau 17 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage

Modèle	Exactitude	Sensibilité	VPP	Spécificité	F1-Score
ANN	75 %	69 %	30 %	76 %	42 %
LGBM	87 %	47 %	83 %	97 %	60 %
RF	93 %	57 %	67 %	98 %	62 %

VPP : Valeur Prédictive Positive

Variables d'importance :

- RF :

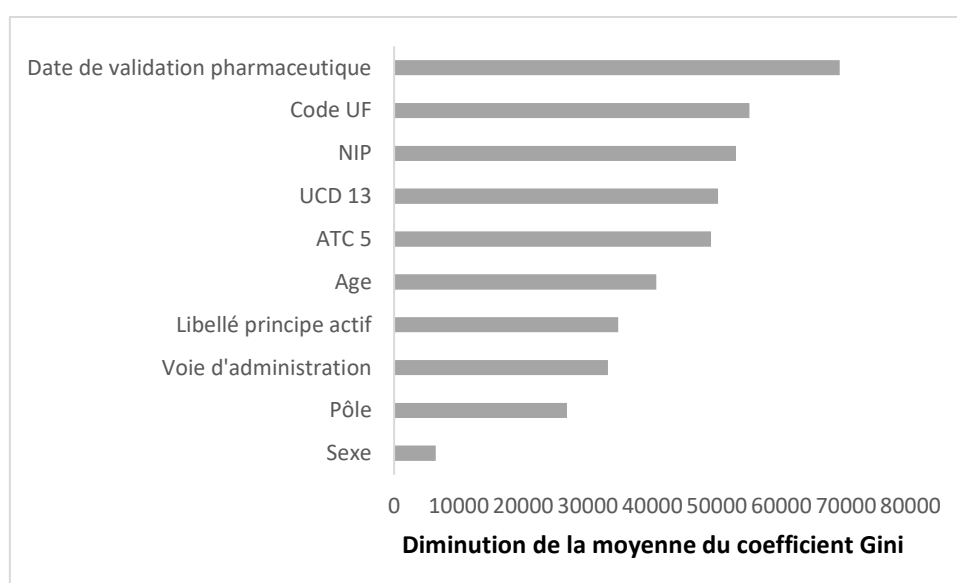


Figure 23 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- **LGBM :**

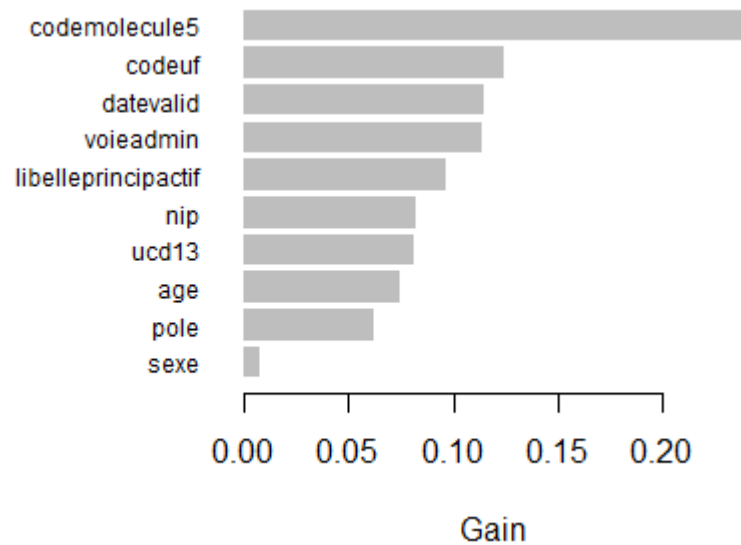


Figure 24 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

Nombre d'itérations :

Le nombre d'epochs est le nombre d'itération nécessaire pour arriver un résultat sans sur-apprentissage du modèle.

- **ANN :** Le modèle arrête l'apprentissage après une stabilisation de la courbe *val_loss*, qui est la courbe d'apprentissage de fonction de coût du modèle sur le jeu de test. Si la courbe ne s'améliore pas, ou augmente à nouveau, le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres, dans notre cas 54. En abscisse on trouve le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres et en ordonnée, on trouve la fonction de coût.
- Nombre d'epochs = 9

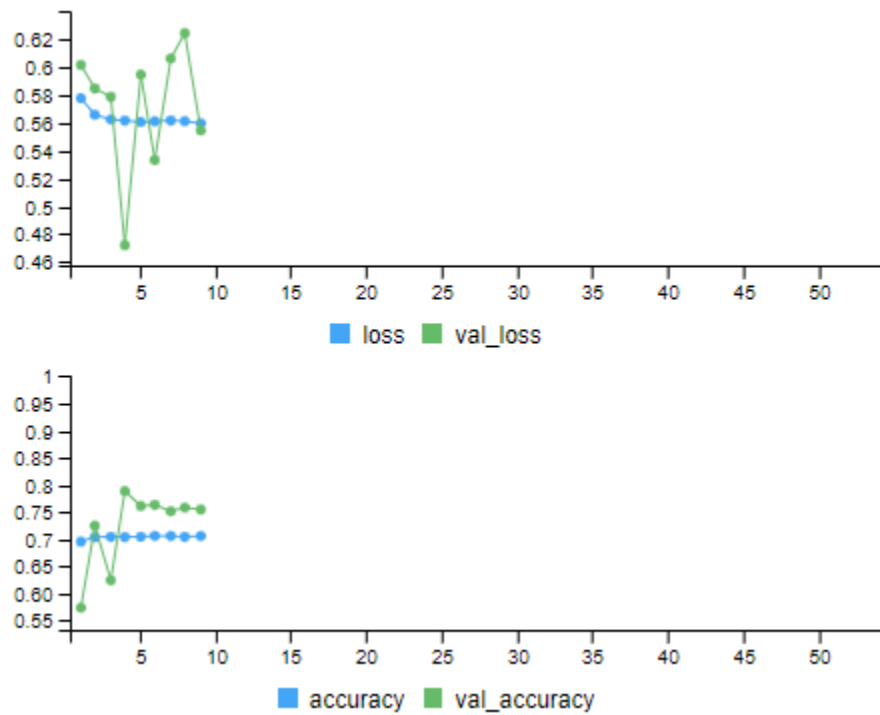


Figure 25 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération par sur et sous-échantillonnage sur la base de données « patients »

- **LGBM** : Le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'itérations déterminé dans les hyperparamètres, dans notre cas 150 000. Dans notre étude, le nombre d'itérations étaient de 46 681.

- iv. Base de données totale « patients + biologie », pondération par sur et sous-échantillonnage

Tableau 18 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage

Modèle	Exactitude	Sensibilité	VPP	Spécificité	F1-Score
ANN	76 %	65 %	29 %	77 %	40 %
LGBM	88 %	50 %	83 %	97 %	62 %
RF	93 %	56 %	82 %	98 %	67 %

VPP : Valeur Prédictive Positive

Variables d'importance :

- RF :

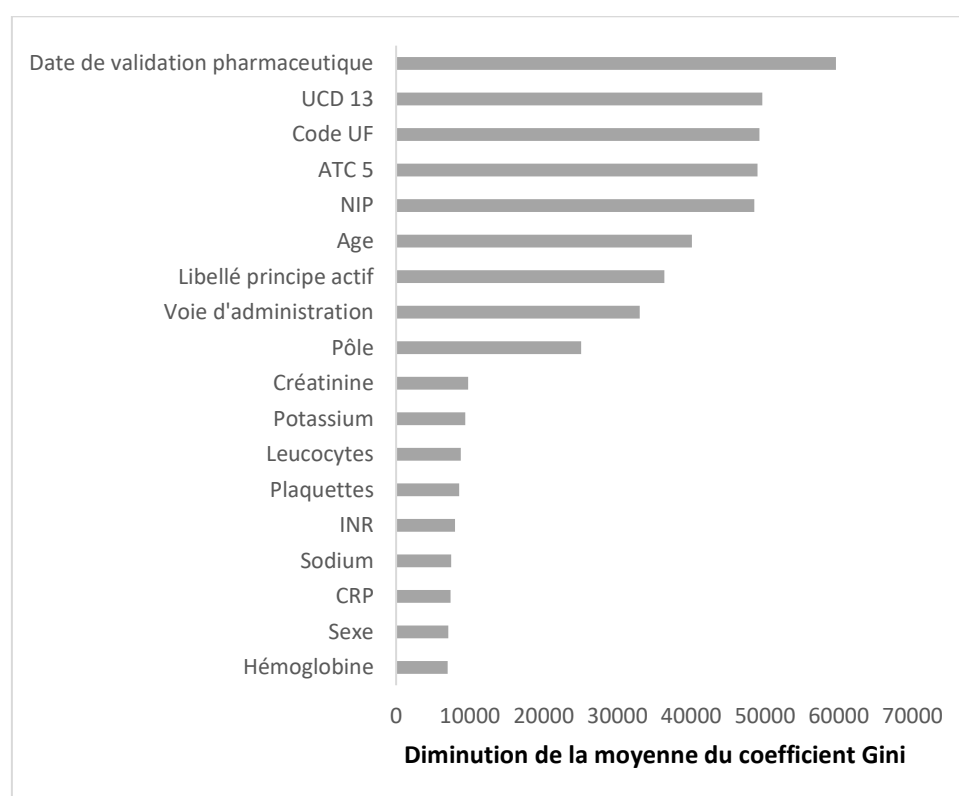


Figure 26 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour le modèle RF sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- **LGBM :**

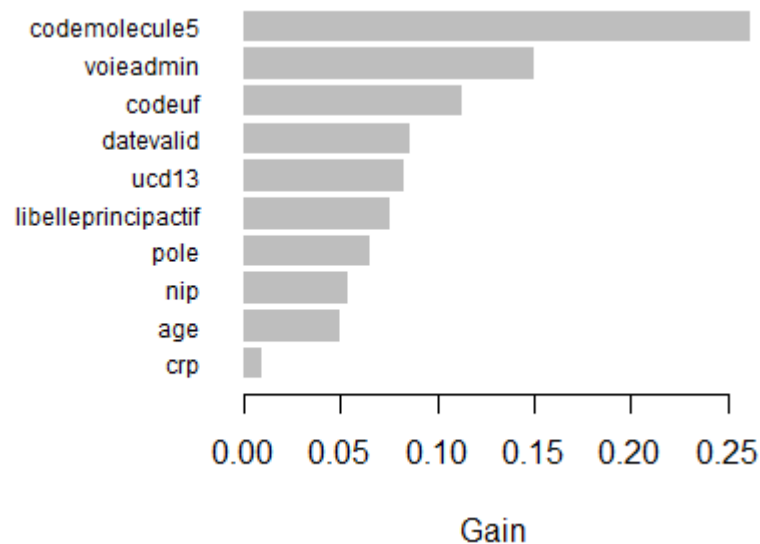


Figure 27 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul du gain pour le modèle LGBM sur la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération par sur et sous-échantillonnage

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

Nombre d'itérations :

Le nombre d'epochs est le nombre d'itération nécessaire pour arriver un résultat sans sur-apprentissage du modèle.

- **ANN :** Le modèle arrête l'apprentissage après une stabilisation de la courbe *val_loss*, qui est la courbe d'apprentissage de fonction de coût du modèle sur le jeu de test. Si la courbe ne s'améliore pas, ou augmente à nouveau, le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres, dans

notre cas 54. En abscisse on trouve le nombre d'epochs déterminé dans les hyperparamètres et en ordonnée, on trouve la fonction de coût.

- Nombre d'epochs = 9

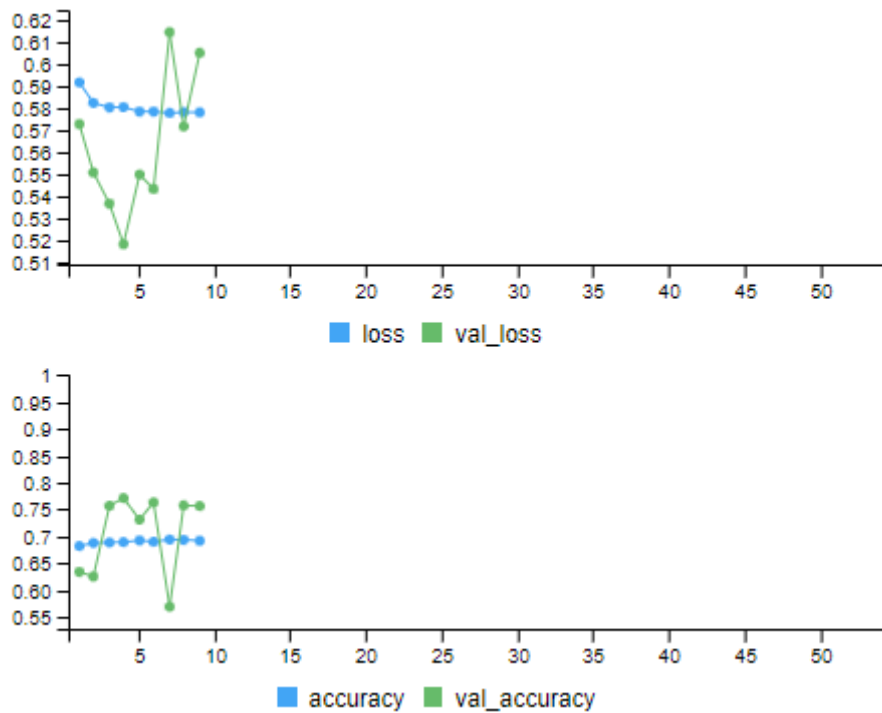


Figure 28 : Nombre d'epochs pour le modèle ANN après une pondération par sur et sous-échantillonnage sur la base de données « patients + biologie »

- **LGBM** : Le modèle va stopper l'apprentissage après estimation de la meilleure fonction de coût, même s'il n'a pas atteint le nombre d'itérations déterminé dans les hyperparamètres, dans notre cas 150 000. Dans notre étude, le nombre d'itérations étaient de 67 954.

5. Synthèse

Dans notre étude nous souhaitons déterminer si une nouvelle ligne de prescription nécessite ou non une IP. Cela se modélise par la détermination de la classe prédictive de la nouvelle ligne de prescription. La performance du modèle se mesure grâce à différents paramètres présentés au Chapitre 1 :

- L'exactitude, ou la proportion des lignes de prescription correctement classées ;
- La sensibilité, ou la proportion de lignes de prescription nécessitant une IP correctement classée ;
- La valeur prédictive positive, ou le nombre lignes de prescription nécessitant une IP correctement classées comme telles, parmi les lignes de prescription prédites comme nécessitant une IP ;
- La spécificité, ou la proportion de lignes de prescription sans IP correctement classée ;
- Le F1-score, ou la moyenne harmonique (moyenne de taux ou de pourcentage) entre la sensibilité et la VPP, c'est-à-dire la moyenne harmonique des lignes de prescription avec IP.

Lorsqu'on fait de la prédiction sur un jeu de données non équilibré, ce qui est le cas dans notre étude, il est préférable de baser la performance de l'algorithme sur le F1-score (144), car il ne tient pas compte des prédictions négatives. Cela signifie que le résultat mettra en avant la capacité de l'algorithme à maximiser les prédictions positives, ce que nous souhaitons dans notre étude. Plus le F1-score est élevé, meilleure est la performance de l'algorithme.

Les résultats des différents F1-score présentés après l'apprentissage par les différents modèles et sur les différentes bases de données montrent des résultats proches pour les modèles RF et LGBM et des résultats légèrement plus bas pour le modèle ANN. L'intégration des données « biologie » s'impose pour la construction d'un tel modèle de classification des prescriptions inappropriées, car nous constatons une amélioration du

F1-score. C'est pourquoi notre choix se porte sur le modèle RF entraîné sur la base de données totale « patients + biologie » avec un F1-score de 69 %.

II. Algorithmes spécifiques

Après avoir comparé les différents modèles sur notre base de données « patients + biologie », nous avons souhaité découper le jeu de données en plusieurs bases de données pour essayer différents algorithmes plus spécifiques et ainsi espérer améliorer la sensibilité, la valeur prédictive positive et le F1-score.

Pour cela, nous avons imaginé créer des modèles spécifiques pour les différents pôles médicaux des HUS et certains profils de patients à risque.

Ces différents algorithmes ont été développés à l'aide du modèle RF tout en pondérant le jeu d'entraînement avec un poids de plus fort pour la classe minoritaire, car c'est le modèle qui a eu les meilleures performances sur la base de données totale « patients + biologie ». En effet, pondérer le jeu d'entraînement pondéré par sur et sous-échantillonnage du jeu d'entraînement ne nous a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.

Quatorze algorithmes spécifiques ont ainsi été entraînés :

- Dix pour les pôles médicaux des HUS ;
- Quatre pour les patients à risque.

1. Pôles médicaux des HUS

a. Construction des algorithmes

Les algorithmes spécifiques à chaque pôle des HUS, ont été construits à partir de la base de données finale (« patients + biologie »). Nous avons créé dix nouvelles bases de données en extrayant les lignes de prescriptions contenant un pôle médical spécifique. Une nouvelle base de données a été créée pour chacun des pôles suivants :

- Pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie
- Pôle de gériatrie
- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire
- Pôle de pathologie thoracique
- Pôle de tête-cou
- Pôle d'orthopédie – traumatologie
- Pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie
- Urgences – SAMU67 –médecine intensive
- Pôle hépato-digestif
- Pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation

Un poids a également été appliqué sur le jeu d'entraînement selon le ratio :

$$\frac{\text{lignes de prescription sans IP}}{\text{lignes de prescription avec IP}}$$

b. Résultats

i. Bases de données

- Pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie

Tableau 19 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	292 504	28 860
Jeu d'entraînement (70 %)	204 752	20 267
Jeu de validation (30 %)	87 752	8 593

- Pôle de gériatrie

Tableau 20 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de gériatrie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	213 628	14 812
Jeu d'entraînement (70 %)	149 539	10 443
Jeu de validation (30 %)	64 089	4 369

- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire

Tableau 21 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	275 055	30 763
Jeu d'entraînement (70 %)	192 538	21 442
Jeu de validation (30 %)	82 517	9 321

- Pôle de pathologie thoracique

Tableau 22 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de pathologie thoracique, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	169 461	17 131
Jeu d'entraînement (70 %)	118 622	11 974
Jeu de validation (30 %)	50 839	5 157

- Pôle de tête-cou

Tableau 23 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de tête-cou, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	218 762	35 058
Jeu d'entraînement (70 %)	153 133	24 407
Jeu de validation (30 %)	65 629	10 651

- Pôle d'orthopédie – traumatologie

Tableau 24 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle d'orthopédie – traumatologie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	200 993	43 222
Jeu d'entraînement (70 %)	140 695	30 364
Jeu de validation (30 %)	60 298	12 858

- Pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie

Tableau 25 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	386 139	40 656
Jeu d'entraînement (70 %)	270 297	28 487
Jeu de validation (30 %)	115 842	12 169

- Urgences – SAMU67 – médecine intensive

Tableau 26 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle d'urgences – SAMU 67 – médecine intensive, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	259 086	28 942
Jeu d'entraînement (70 %)	181 360	20 196
Jeu de validation (30 %)	77 726	8 746

- Pôle hépato-digestif

Tableau 27 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle hépato-digestif, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	74 561	11 515
Jeu d'entraînement (70 %)	52 192	8 057
Jeu de validation (30 %)	22 369	3 548

- Pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation

Tableau 28 : Présentation de la répartition de la base de données du pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	264 434	34 997
Jeu d'entraînement (70 %)	185 103	24 428
Jeu de validation (30 %)	79 331	10 569

ii. Performances

Tableau 29 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des différents pôles médicaux, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Pôles médicaux	Exactitude	Sensibilité	VPP	Spécificité	F1-Score
Maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie	94 %	50 %	80 %	99 %	61 %
Gériatrie	95 %	46 %	76 %	99 %	57 %
Activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire	96 %	74 %	87 %	99 %	80 %
Pathologie thoracique	95 %	62 %	86 %	99 %	72 %
Tête-cou	93 %	69 %	83 %	97 %	75 %
Orthopédie – traumatologie	88 %	61 %	77 %	95 %	68 %
Médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie	94 %	58 %	84 %	99 %	69 %
Urgences – SAMU67 – médecine intensive	92 %	54 %	71 %	97 %	61 %
Hépatodigestif	91 %	62 %	78 %	97 %	69 %
Pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation	94 %	69 %	85 %	98 %	76 %

VPP : Valeur Prédictive Positive

iii. Variables d'importance

- Pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie

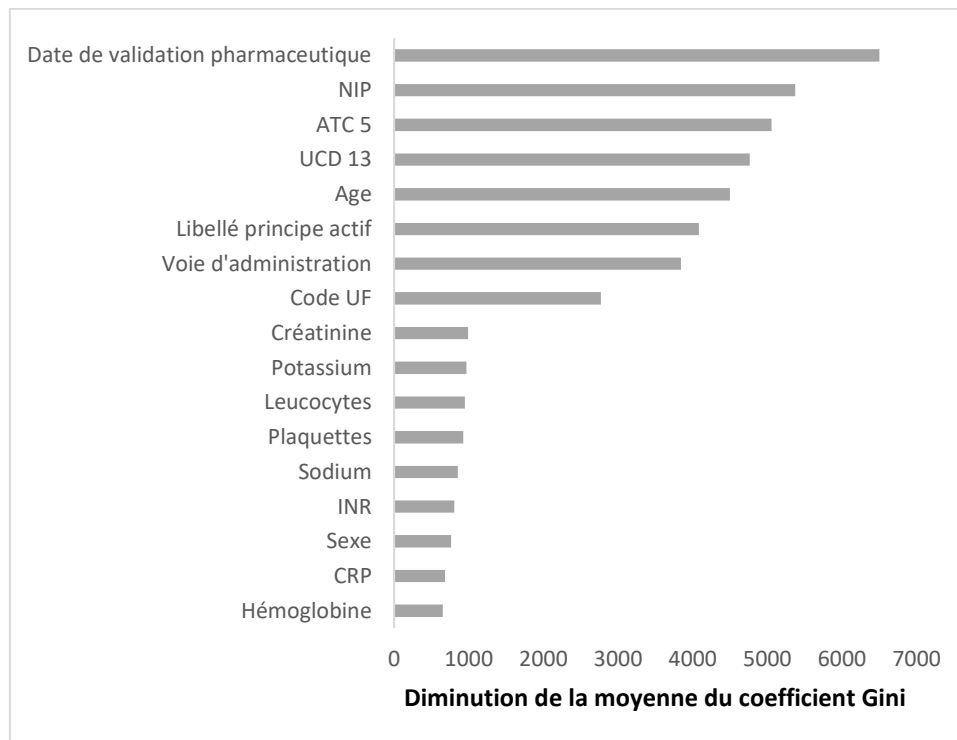


Figure 29 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de maladies infectieuses, néphrologie, ophtalmologie issue la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle de gériatrie

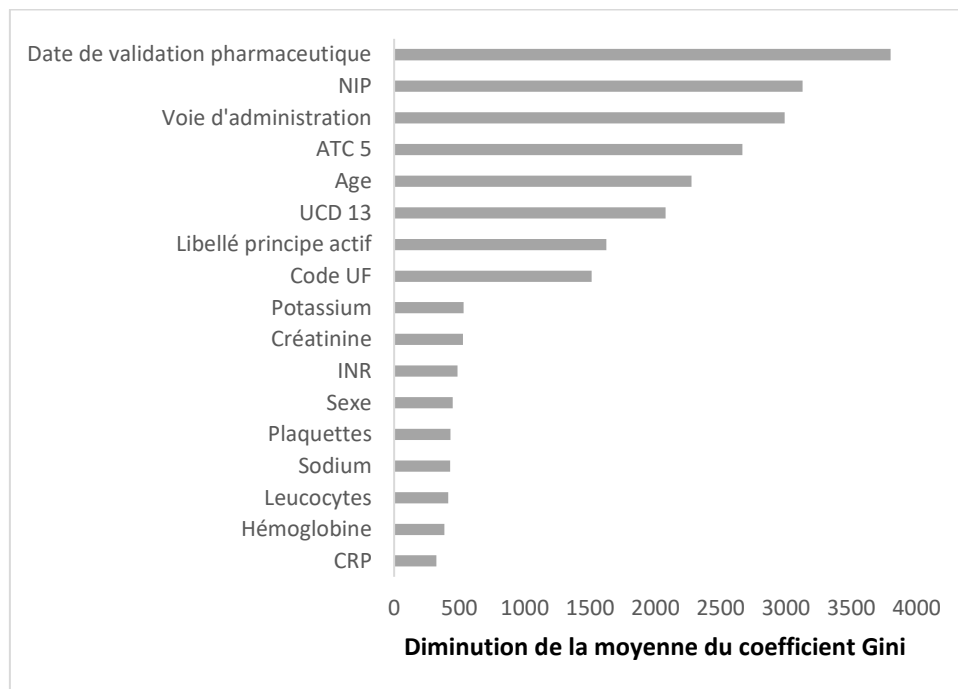


Figure 30 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de gériatrie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire

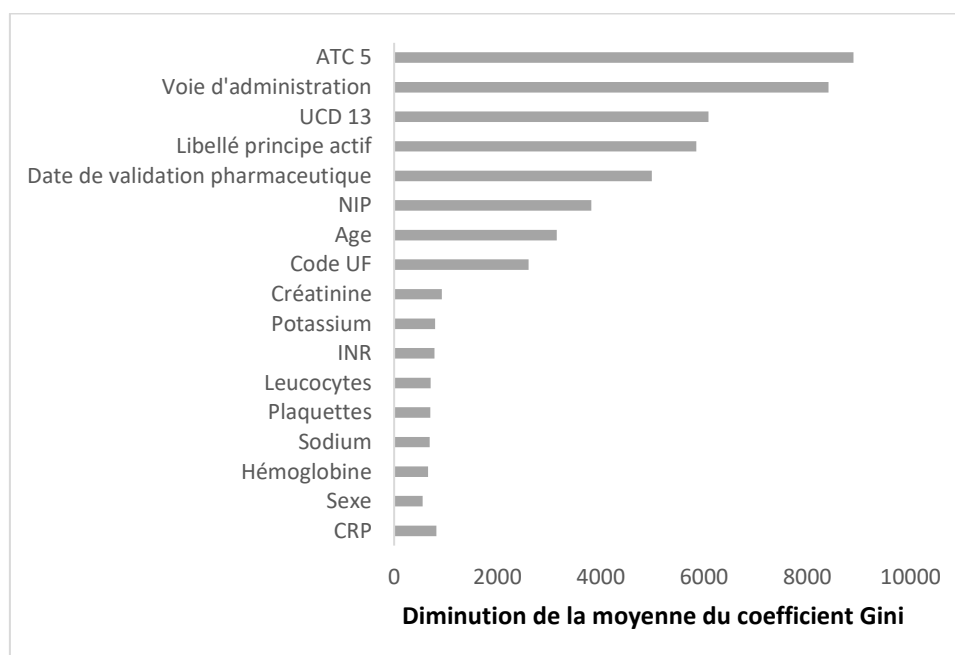


Figure 31 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle de pathologie thoracique

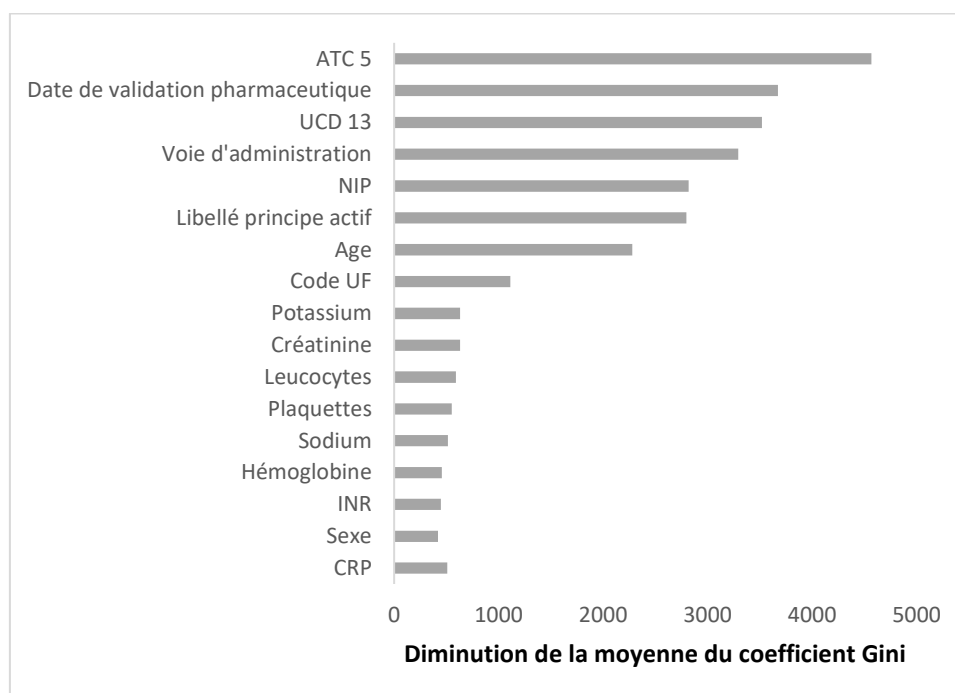


Figure 32 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de pathologie thoracique issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle de tête – cou

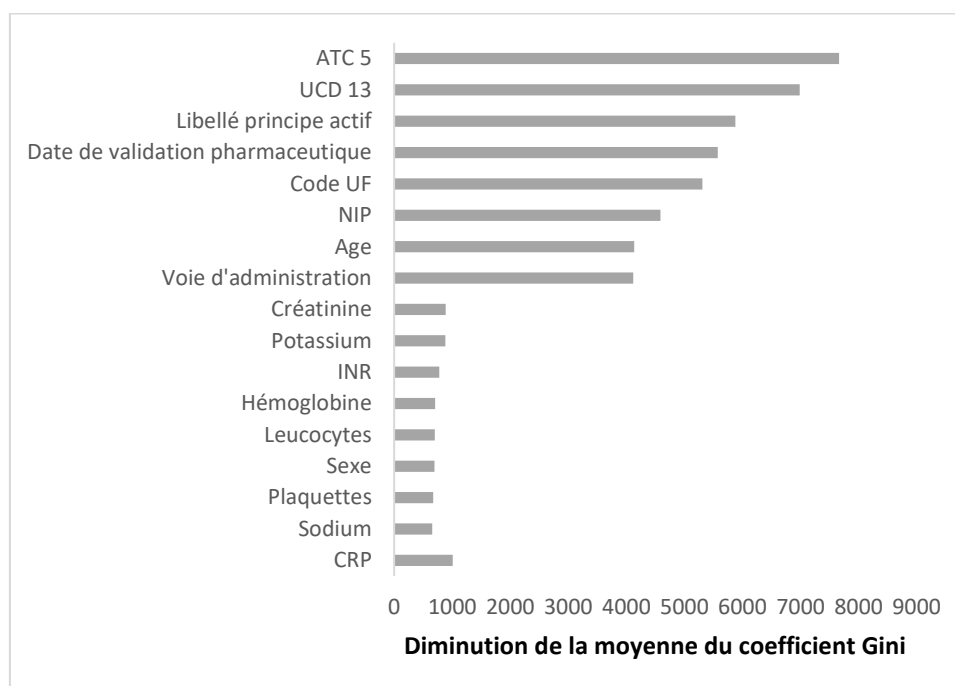


Figure 33 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de tête – cou issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle d'orthopédie – traumatologie

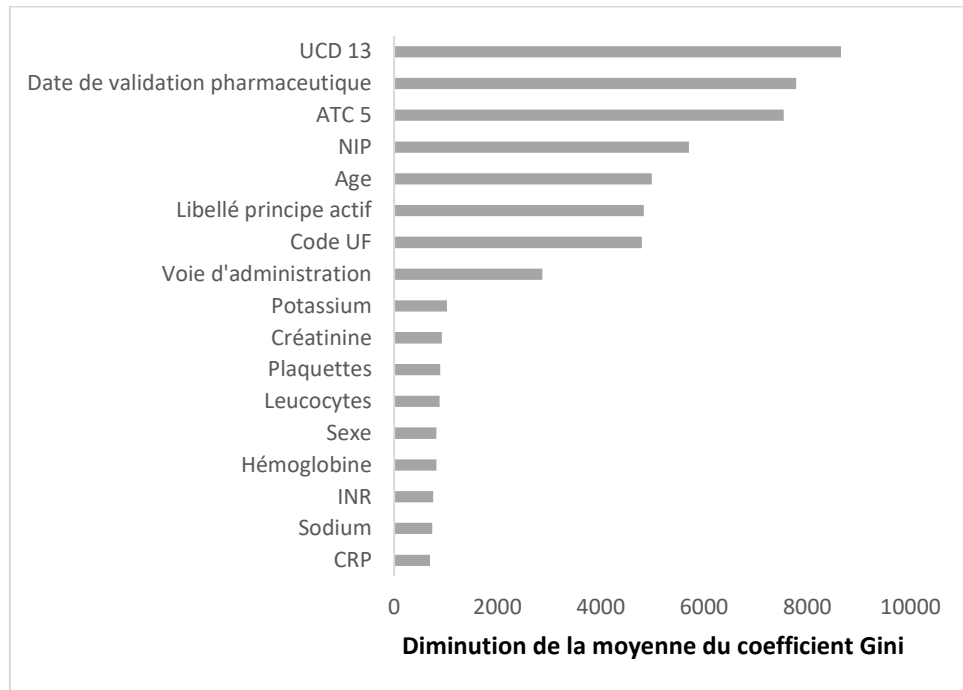


Figure 34 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle d'orthopédie – traumatologie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie

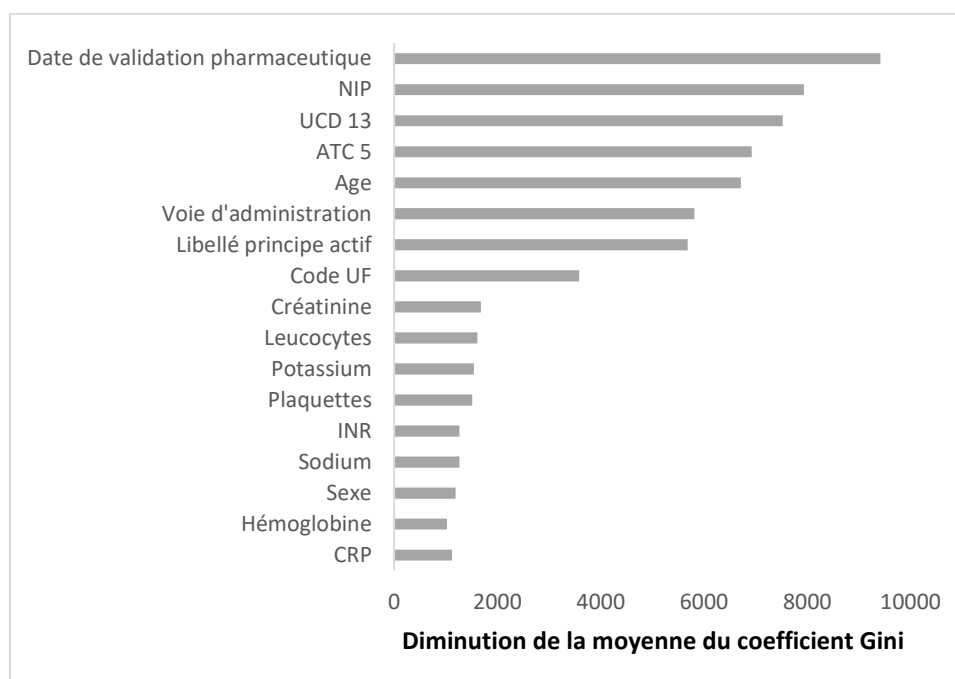


Figure 35 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Urgences – SAMU67 – médecine intensive

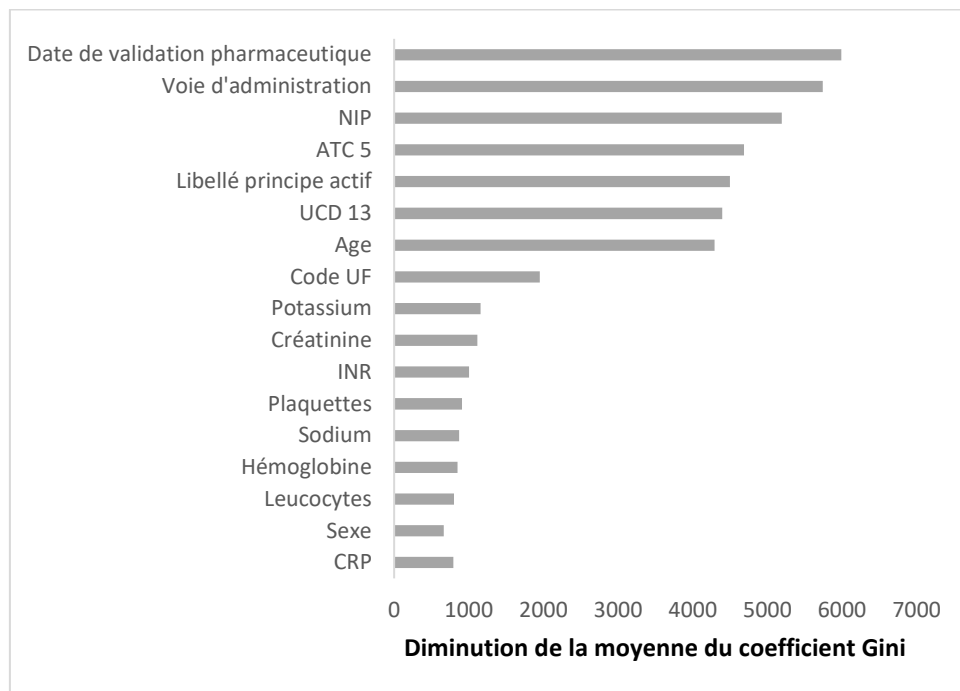


Figure 36 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de Urgences – SAMU67 – médecine intensive issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle hépato-digestif

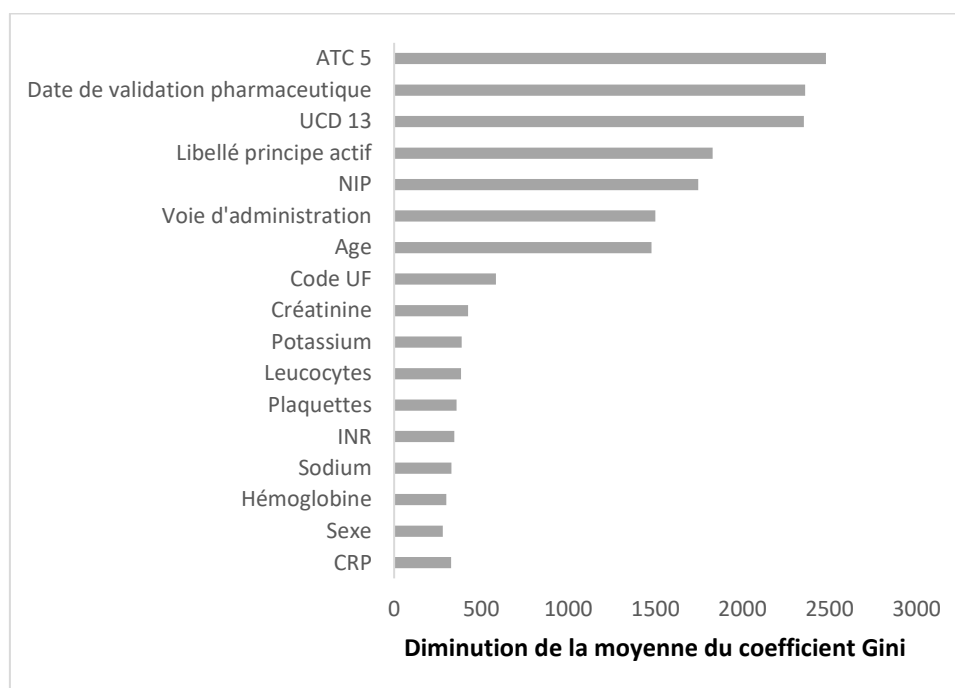


Figure 37 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle de hépato-digestif issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation

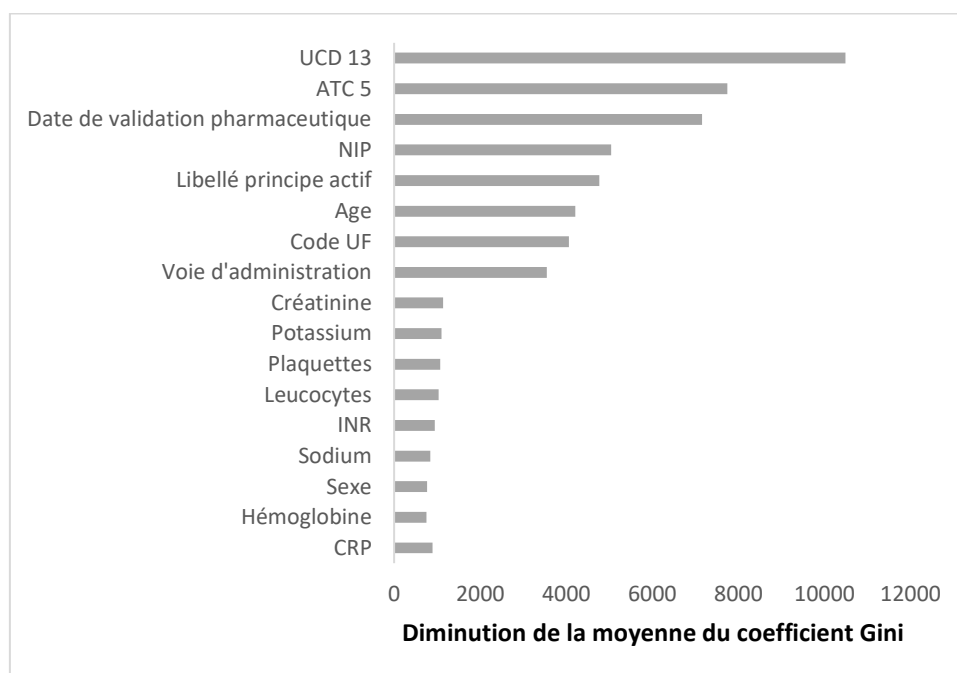


Figure 38 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données du pôle des pathologies digestives, hépatiques & de la transplantation issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

2. Patients à haut risque

a. Définition

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (6) définit les patients à haut risque comme « les patients les plus à risques d'événements indésirables médicamenteux, avec un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveau-nés et personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes...). »

b. Construction des algorithmes

Les algorithmes sur les données des patients à haut risque, ont été construits à partir de la base de données finale (« patients + biologie »). Nous avons créé quatre nouvelles bases de données en extrayant les lignes de prescriptions contenant un profil de patients à haut risque :

- Patients polymédiqués (≥ 5 prescriptions médicamenteuses par jour (145)) ;
- Patients âgés de 75 ans et plus ;
- Patients âgés de 75 ans et plus, non hospitalisés en gériatrie ;
- Patients insuffisants rénaux (créatinine $> 90 \mu\text{mol/L}$).

Le modèle utilisé pour construire les algorithmes est le modèle RF, tout en pondérant le jeu d'entraînement selon le ratio : $\frac{\text{lignes de prescription sans IP}}{\text{lignes de prescription avec IP}}$.

c. Résultats

i. Bases de données

- Patients polymédiqués (≥ 5 prescriptions médicamenteuses par jour)

Tableau 30 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients polymédiqués, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	1 607 133 ^a	209 338 ^b
Jeu d'entraînement (70 %)	1 124 993	146 451
Jeu de validation (30 %)	482 140	62 887

a : 65 % de la base totale (« patients » + « biologie ») ;

b : 69 % de la base totale (« patients » + « biologie »)

- Patients âgés de 75 ans et plus

Tableau 31 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients âgés de 75 ans et plus, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	917 908 ^a	90 297 ^b
Jeu d'entraînement (70 %)	642 535	63 286
Jeu de validation (30 %)	275 373	27 011

a : 37 % de la base totale (« patients » + « biologie ») ;

b : 30 % de la base totale (« patients » + « biologie »)

- Patients âgés de 75 ans et plus, non hospitalisés en gériatrie

Tableau 32 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients âgés de 75 ans et plus non hospitalisés en gériatrie, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	722 412 ^a	77 356 ^b
Jeu d'entraînement (70 %)	505 688	54 178
Jeu de validation (30 %)	216 724	23 178

a : 29 % de la base totale (« patients » + « biologie ») ;

b : 26 % de la base totale (« patients » + « biologie »)

- Patients insuffisants rénaux (créatinine > 90 µmol/L)

Tableau 33 : Résultats des prédictions exploitant la base de données des patients insuffisants rénaux, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	683 630 ^a	81 969 ^b
Jeu d'entraînement (70 %)	478 540	57 272
Jeu de validation (30 %)	180 393	24 697

a : 28 % de la base totale (« patients » + « biologie ») ;

b : 27 % de la base totale (« patients » + « biologie »)

ii. Performances

Tableau 34 : Résultats des prédictions exploitant la base de données patients à haut risque, après échantillonnage de la base de données totale « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Profil patient	Exactitude	Sensibilité	VPP	Spécificité	F1-Score
Patients polymédiqués	93 %	65 %	80 %	98 %	72 %
Patients ≥ 75 ans	94 %	56 %	79 %	98 %	66 %
Patients ≥ 75 ans, non hospitalisés en gériatrie	94 %	58 %	79 %	98 %	67 %
Patients insuffisants rénaux	94 %	61 %	80 %	98 %	70 %

iii. Variables d'importance

- Patients polymédiqués (≥ 5 prescriptions médicamenteuses par jour)

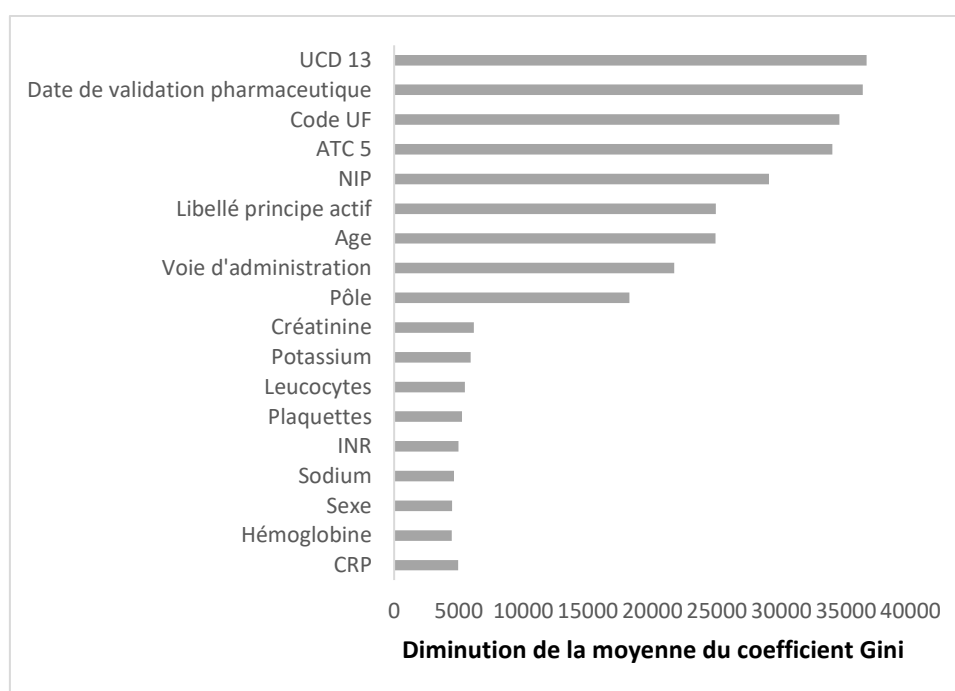


Figure 39 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des patients polymédiqués issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Patients âgés de 75 ans et plus

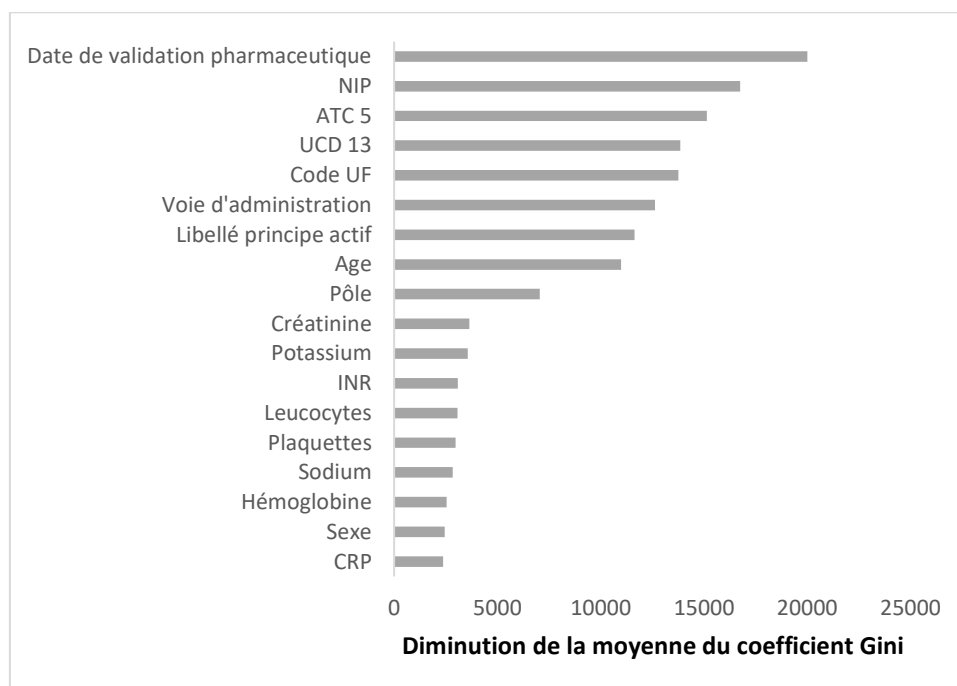


Figure 40 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des patients âgés de 75 ans et plus issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Patients âgés de 75 ans et plus, non hospitalisés en gériatrie

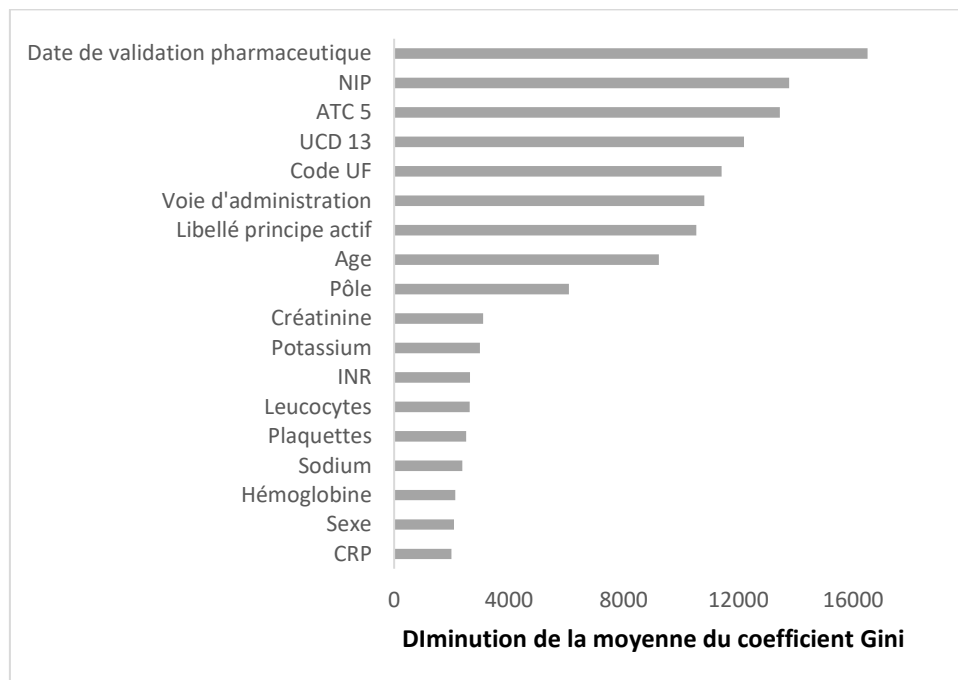


Figure 41 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des patients âgés de 75 ans et plus, non hospitalisés en gériatrie issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

- Patients insuffisants rénaux (créatinine > 90 $\mu\text{mol/L}$)

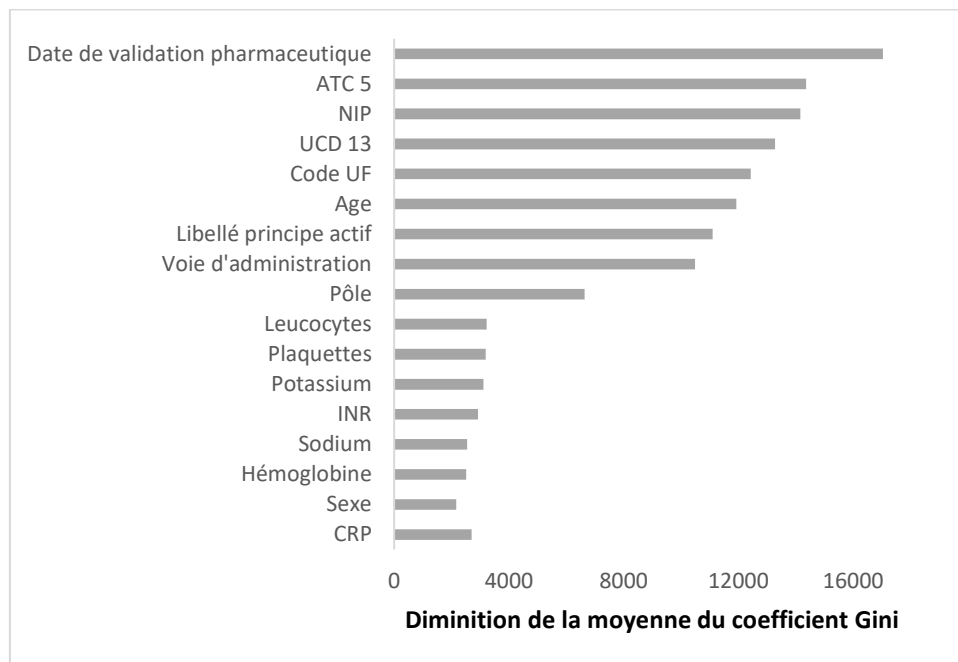


Figure 42 : Importance de chaque variable prédictive selon le calcul de la diminution de la moyenne du coefficient de Gini, pour la base de données des insuffisants rénaux issue de la base de données « patients + biologie » et s'appuyant sur une pondération plus forte de la classe minoritaire

Plus le résultat est élevé, plus la variable est importante, c'est-à-dire que les données sont plus discriminantes pour faire la classification.

III. Discussion

Les résultats de l'algorithme général présentés précédemment, montrent une supériorité du modèle RF. En effet, les résultats obtenus ont un meilleur F1-score pour ce modèle. A notre avis, il est essentiel de se concentrer sur les vrais positifs plutôt que sur les vrais négatifs lorsqu'on traite des données de santé. Cependant, la pertinence de la classification des données est importante pour éviter la fatigue et la désensibilisation du pharmacien clinicien, en limitant l'apparition de faux positifs.

Après comparaison des modèles avec les données de la littérature, on trouve des résultats comparables à ceux des études existantes. Imai et al. (73) ont une exactitude de 86 %, légèrement plus élevée que notre modèle (81 %) pour le modèle utilisant ANN. Les autres métriques ne sont pas les mêmes, donc la comparaison ne peut se poursuivre.

Balestra et al. (127), Van Laere et al. (129), Hu et al. (146) et Wongyikul et al. (147) ont également entraîné un modèle de *gradient boosting*. Ils ont choisi le modèle Adaboost, XGBoost ou un modèle de GBDT. A l'exception du modèle entraîné par Hu et al., notre modèle LGBM a une meilleure exactitude. La sensibilité des différents modèles est également meilleure que celle de notre modèle, à l'exception du modèle de Hu et al. (146). King et al. (128) utilisent d'autres métriques pour évaluer la performance de leur modèle, donc la comparaison ne peut être effectuée.

Enfin, Van Laere et al. (129) et Yalçın et al. (74) ont également entraîné un modèle RF. Notre modèle est plus performant en termes d'exactitude et de spécificité.

Travailler avec un tel modèle peut être un véritable atout pour le pharmacien clinicien et l'accompagner dans son analyse. L'algorithme signalera les situations inappropriées et accélérera le processus d'analyse pharmaceutique des prescriptions. Les pharmaciens cliniciens auront alors plus de temps pour étudier les lignes de prescription atypiques et apporter leur expertise pharmaceutique au médecin afin de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés.

Le ML est une technologie capable de s'adapter à son environnement, ce qui est nécessaire en santé. L'apprentissage par renforcement permet cette adaptation à l'environnement.

Les pharmaciens cliniciens pourront évaluer les alertes IP de l'algorithme afin qu'il améliore sa classification, et donc sa pertinence et mette à jour le modèle en fonction des nouvelles avancées scientifiques.

Bien que cette étude soit prometteuse, elle présente des limites. Tout d'abord, les données entraînées ont été extraites d'un seul hôpital. Les données extraites sont rétrospectives, collectées dans la vie réelle, ce qui implique qu'elles contiennent des biais, car elles reflètent des pratiques différentes et des adaptations institutionnelles des protocoles de prise en charge des patients. L'extraction des données regroupe des données provenant de différents logiciels, ce qui implique une perte potentielle d'informations, en fonction du paramétrage et de la codification des différentes informations saisies. Les données collectées sont issues de la vie réelle et peuvent donc contenir des erreurs et des biais. Ces erreurs et biais peuvent se retrouver dans le modèle prédictif final et être ainsi perpétués. Une analyse pharmaceutique critique des alertes émises par l'algorithme est donc de rigueur. C'est pourquoi un premier traitement des données avant la formation est nécessaire afin d'analyser et de préparer les données pour sa formation. Par ailleurs, nous avons basé notre analyse sur des données numériques, temporelles, ordinales ou nominales, excluant les données textuelles pour des raisons de simplification technique.

La création d'un modèle prédictif général répond à notre objectif initial, il nous semblait toutefois important d'élargir le champ d'investigation en développant des modèles spécifiques basés sur des échantillons de la base de données totales « patients + biologie ». À notre connaissance, il s'agit de la première étude à avoir développé plusieurs algorithmes de détection des prescriptions hospitalières inappropriées en fonction des pôles médicaux ou des profils patients. L'apprentissage de modèles spécifiques nous semblait pertinent, notamment pour la mise en place d'un apprentissage renforcé, qui aurait pu amener à avoir des algorithmes spécialisés pour chaque pôle médical. Nos résultats toutefois montrent que le modèle entraîné sur la base de données totale est dans la plupart des cas plus performant que les modèles entraînés sur les bases de données spécifiques (pôles médicaux et profils patients). Les algorithmes spécifiques ayant les meilleures performances peuvent refléter le développement des activités de pharmacie clinique déployées dans les pôles médicaux. Les différences de performance peuvent

s'expliquer par un déploiement non-homogène des activités de pharmacie clinique dans tous les pôles médicaux.

Ainsi, les algorithmes spécifiques ne seront pas exploités en conditions réelles. Ils pourront tout de même être utilisés pour la formation des internes en pharmacie par exemple. L'analyse de profils patients spécifiques mettra en avant des situations à risque et amènera à la réflexion de la prise en charge médicamenteuse à mener lors de ces situations. Ces différents algorithmes pourront être exploités à des fins exploratoires et pourront conduire à la réalisation d'études cliniques spécifiques selon un besoin identifié.

La comparaison de la performance des différents modèles présentés précédemment, conduit à choisir le modèle RF avec application d'un poids sur le jeu d'entraînement. Ces résultats ont donné lieu à la rédaction d'un article en cours de soumission.

Des études d'évaluation et de validation de l'algorithme viendront consolider ces résultats.

IV. Explorations complémentaires

1. Ajout des résumés caractéristiques des produits

A la suite de la modélisation des différents algorithmes présentés précédemment, nous avons choisi d'ajouter des données complémentaires aux lignes de prescriptions : les résumés caractéristiques des produits des différents médicaments prescrits. Pour cela, nous avons créé un modèle utilisant la technique du *word embedding*, qui est une technique de traitement du langage naturel, ou *Natural Language Processing* (NLP). Le NLP est un algorithme de DL composé de plusieurs couches, mais destiné spécifiquement au traitement du langage.

2. Principe

Avant tout traitement de données avec du NLP, il est nécessaire de préparer le jeu de données. Pour cela, il faut passer par une phase de nettoyage, puis de normalisation des données. Lors du nettoyage de la base de données, toutes les informations non pertinentes du corpus de texte vont être supprimées. Toute la ponctuation, les mots vides n'ajoutant pas de sens (*stopwords*) comme les articles, les prépositions, les conjonctions, etc. et la casse (majuscules) du texte vont disparaître. Après cela, la normalisation du corpus peut avoir lieu.

Lors de la normalisation du corpus de texte, le texte est découpé en *tokens*, c'est-à-dire en fractions de mots ou phrases selon le texte et le problème à adresser. Enfin les mots, sous forme de *tokens*, vont être encodés en chiffres dans des vecteurs dans un espace vectoriel.

Le *word embedding* (148,149) permet d'utiliser ces données chiffrées pour faciliter l'apprentissage du corpus de texte. Lors de l'encodage des mots pour les représenter sous forme de vecteurs denses, la dimension des vecteurs est réduite pour capturer le contexte et la similarité sémantique des mots. C'est le modèle qui choisira les caractéristiques les plus pertinentes des *tokens*. L'encodage sera multiplié en matrice d'*embedding* pour pouvoir être représenté sous forme de couche dense d'*embedding* dans l'ANN. La matrice

d'*embedding* sera alors entraîné avec les autres données pour résoudre le problème de classification.

Dans notre cas, les RCP ont été vectorisés et chaque vecteur a ensuite été associé à un médicament et au contexte de la ligne de prescription. La classification des nouvelles lignes de prescription s'est faite grâce à la similitude des vecteurs créés lors de l'entraînement.

3. Construction du modèle

Ce modèle a été construit à l'aide de la bibliothèque *keras* et du *tensorflow* dans R. La bibliothèque *keras* permet d'ajouter une couche au modèle ANN grâce à la fonction *layer_embedding*.

Le code CIS ou Code Identifiant de Spécialité (150) est un « code numérique de 8 chiffres qui permet d'identifier un médicament quelle que soit sa présentation (ou encore conditionnement). »

Le code UCD est le numéro national d'identification des Unités Communes de Dispensation (151). Il est nommé « UCD13 » car il comporte 13 chiffres.

L'ajout des RCP s'est fait sur la base de données totale (« patient + biologie »). Initialement nous avons deux bases de données relatives aux RCP : une première base de données recensant les RCP et leur code CIS associé et une deuxième base de données regroupant les codes CIS et UCD13. Nous avons d'abord traité les RCP issus de la première base. Nous avons sélectionné les paragraphes pertinents pour notre étude :

- 4.3 Contre-indications,
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi,
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions,
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques,

- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.

Nous avons ensuite supprimé les titres des différents paragraphes et supprimé les caractères spéciaux et *stopwords* des RCP. Après traitement, les RCP étaient comparables à une suite de mots apportant une information sur le principe actif auxquels ils étaient rattachés. Cette base CIS-RCP a ensuite été jointe avec la base CIS-UCD13, donnant la table CIS-UCD13-RCP. Enfin, les RCP ont été ajoutés à la base de données totale par une jointure via le code UCD13.

Après la jointure finale, 213 principes actifs n'avaient pas de RCP, car leur code UCD13 était manquant. Nous avons ajouté manuellement ce code pour 147 principes actifs. Nous avons ensuite supprimé les lignes de prescriptions sans RCP pour arriver à une base de données « patient + biologie + RCP » de 1 840 597 lignes de prescriptions pour 206 612 IP.

A la suite de la construction de la nouvelle base de données incluant les RCP, nous avons construit la couche d'*embedding*. Nous avons déterminé le nombre de mots à considérer comme caractéristiques *max_words* (*max_words* = 1000) et la longueur maximale des vecteurs *maxlen* (*maxlen* = 1000). Ces définitions ont permis de créer des tokens pour chaque RCP. Les *tokens* (*tokens* = 29256) ont ensuite été converti en tenseurs à trois dimensions (*max_words*, 2, *maxlen*).

Suite à cela, le jeu de données a été découpé en deux jeux de données : 70 % des données ont été utilisés pour la construction du jeu de données d'entraînement et les 30 % restants pour la construction du jeu de données de test.

Ensuite, pour construire le modèle de ANN sur notre jeu de données, nous avons d'abord déterminé les différents hyperparamètres :

- 1 1 couche pour l'*embedding*,
- 1 couche « *flatten* » pour aplatir le tenseur pour n'avoir que 2 dimensions,
- 1 couche dense d'activation « *relu* »,

- 1 couche dense d'activation « *softmax* »,
- 1 *optimizer* « *adam* » = 0.0002,
- 1 *loss*: « *binary_crossentropy* »,
- *early_stopping* = 5,
- 54 epochs,
- 64 batch.

Du fait du déséquilibre du jeu de données quant à la variable COMMENT, le jeu de données d'entraînement a été pondéré selon le calcul suivant :

- Pour la classe 0 : $\frac{1}{\text{nombre de lignes de prescription sans IP}} = 7,5 \cdot 10^{-7}$
- Pour la classe 1 : $\frac{1}{\text{nombre de lignes de prescription avec IP}} = 6,9 \cdot 10^{-6}$

Ce modèle a été construit à l'aide de la bibliothèque *keras* (135) et du *tensorflow* (142) dans R.

4. Résultats

Des résultats préliminaires ont été présentés lors du 27^{ème} Congrès Européen des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP) en mars 2023 (Annexe 2).

Tableau 35 : Présentation de la répartition des données après partition du jeu de données complet pour l'entraînement du modèle, suite à une pondération de 8 de la classe minoritaire

Echantillon	Nombre de lignes de prescription	Nombre d'IP
Jeu de données complet	1 840 597	206 612
Jeu d'entraînement (70 %)	1 472 477	144 628
Jeu de validation (30 %)	368 120	61 984

Tableau 36 : Résultats des prédictions exploitant la base de données « patients + biologie + RCP » et s'appuyant sur une pondération de 8 de la classe minoritaire

PERFORMANCE MESUREE	MESURE
Exactitude	72 %
Sensibilité	80 %
Valeur Prédictive Positive	26 %
Spécificité	71 %
F1-score	39 %

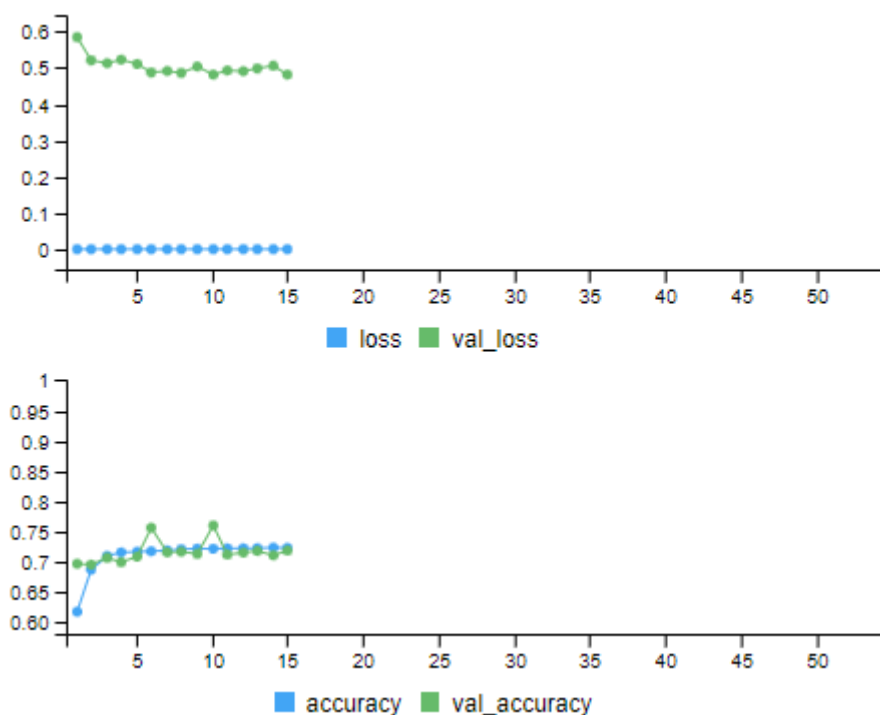


Figure 43 : Nombre d'epochs pour le modèle de word embedding après une pondération de 8 de la classe minoritaire sur la base de données « patients + biologie + RCP »

Le modèle a arrêté son apprentissage après 15 epochs.

L'ajout des RCP ne nous a pas permis d'avoir de meilleurs résultats. Cela peut être dû à l'ajout de certains RCP manuellement, qui peut apporter des incohérences lors de l'apprentissage de la base de données. Une nouvelle extraction exhaustive des RCP devra être réalisée pour confirmer ces résultats.

5. Explorations complémentaires

Les différents algorithmes construits ont des résultats prometteurs, mais peuvent encore être améliorés d'un point de vue technique. D'autres méthodes d'apprentissage pourront être explorés, tel que les apprentissages semi-supervisé ou non-supervisé.

Le renforcement des modèles permettra de les pérenniser et de les maintenir à jour.

Aussi, le regroupement des lignes de prescription effectuées sur une même période pour un patient donné serait intéressant à tester. En effet, ce regroupement s'assimilerait à un raisonnement de prescription par ordonnance et permettrait la détection d'interactions médicamenteuses et de contre-indications entre les médicaments prescrits conjointement.

Enfin, des données complémentaires pourront renforcer la base de données finale, tel que l'ajout des antécédents, mais également des historiques médicamenteux. L'étude des mouvements des patients entre les différentes UF et/ou le passage par les urgences sont aussi des informations qui peuvent se révéler intéressantes à intégrer à la base de données. Cependant, l'ajout de telles données est contraint par la technique et l'interopérabilité des logiciels.

V. *Using machine learning to predict pharmaceutical interventions in a hospital setting*

Les résultats des différents algorithmes présentés précédemment ont été colligés dans un article. Celui-ci est actuellement en cours de rédaction pour soumission dans la revue *Journal of America Medical Information Association*. La construction de tels algorithmes est innovante dans le domaine de l'IA en pharmacie clinique. Cela permettra d'avoir des outils puissants d'aide à l'analyse des prescriptions et contribuera à apporter une plus-value indéniable à la pharmacie clinique hospitalière.

USING MACHINE LEARNING TO PREDICT PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS IN A HOSPITAL SETTING

AUTHORS

Erin JOHNS^{1,2,3*}, Laurent DAL MAS¹, Morgane BECK¹, Ahmad ALKANJ³, Bénédicte GOURIEUX^{3,5}, Erik-André SAULEAU^{2,4}, Bruno MICHEL^{3,5}

1: Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation, Agence Régionale de Santé Grand Est, Strasbourg, France

2: ICube – IMAGeS, UMR 7357, Université de Strasbourg, France

3: Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie Neurocardiovasculaire, UR7296, Faculté de médecine, Strasbourg, France

4: Département de Santé Publique – Groupe Méthodes Recherche Clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

5: Service Pharmacie-Stérilisation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

ABSTRACT

Introduction: Medication errors is a worldwide public health issue. Reducing medication use is challenge that clinical pharmacists face in their daily practice. Computerization of the medication use process and the growth of AI make it possible to develop AI tools to detect inappropriate prescriptions. **Objective:** Our goal was to compare the performances of several machine learning models capable of predicting the probability of a prescription requiring pharmaceutical intervention in a hospital setting. **Materials and methods:** The study was conducted in a single hospital. Patients' data were collected over a 4-year period, including pharmaceutical interventions (PIs): 2,463,653 prescriptions orders, including 303,256 PIs. Three binary classification machine learning and deep learning models were tested on the whole dataset: tree-based models such as random forest (RF), light gradient boosting machine (LGBM) and artificial neural network (ANN). To counter the imbalanced dataset, a weight factor of height was applied to 70% of the dataset representing the training set. **Results:** The performances of the RF and LGBM models were quite similar in terms of accuracy (93% vs 91%), recall (60% vs 79%) and specificity (98% vs 92%). However the precision was significantly better for the RF model (81% vs 35%). The ANN model had a decent performance, except for precision (34%). **Discussion:** Random forest showed the best results in terms of performances. Studies are still necessary to confirm the results and the benefit of this approach, but this model has great potential in the future of clinical pharmacy.

KEYWORDS

Artificial intelligence, machine learning, deep learning, clinical pharmacy, inappropriate prescribing, high-risk prescriptions

INTRODUCTION

Background and Significance

Medication errors is a worldwide public health issue. According to the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention(1), a medication error is “any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the healthcare professional, patient, or consumer”. It can result from a wrong or no indication for this medication, an incorrect dose or treatment duration, drug interactions, no medication initiation or a medication not appropriate in a specific context. In 2017, the World Health Organization initiated the “Medication Without Harm” program(2) to reduce severe avoidable harm related to medication by 50% in five years. Worldwide, medication harm is preventable in 50% of the harm caused by medical care and annual medication errors cost is estimated at US\$ 42 billion(3). The goal is to reduce medication errors, cause by unsafe medication practices due to weak health care systems.

Clinical pharmacists have a predominant role in limiting medication errors through medication review. The Pharmaceutical Care Network Europe(4) defines medication review as follows “a structured evaluation of a patient’s medicines with the aim of optimizing medicines use and improving health outcomes. This entails detecting drug-related problems and recommending interventions.” Pharmaceutical intervention (PI) is defined as “any activity undertaken by the pharmacist which benefits the patient”(5). PIs are meant to prevent negative outcomes and optimize therapy when a medication error is detected. Scott et al.(6) analyzed the PIs made: most of them were significant interventions and improved the standard of care of the patient. Medication review, including the statement of PIs, led to reduce medication errors.

Today, the computerization of the medication use process in hospitals and the development of Clinical Decision Support System (CDSS) help hospital clinical pharmacists in the medication review process. However, CDSSs fragment the workflow of the user, also they are accountable for over alerting clinicians for non-relevant or inappropriate situations leading to fatigue (desensitization) and subsequent inefficiency(7). Yet, computerization of the pharmaceutical activities has led to the collection of a massive quantity of data. The rise of Artificial Intelligence (AI) in pharmaceuticals is an opportunity to reuse these data and develop tools to assist clinical pharmacists in their medication review activities.

AI, thanks to machine learning (ML) techniques, has the capacity to predict situations using retrospective data. ML is a subset of AI and is used for addressing classification, regression, clustering, and dimension reduction or association tasks. The ML model will determine the rules to solve these tasks, thanks to the training dataset. The training dataset is a retrospective dataset composed of data relative to the task to predict. The training can be either supervised, unsupervised, semi-supervised, self-supervised or reinforced. Supervised ML means the outcome to predict is labeled, it is specified to the algorithm to facilitate the development of the predictive model. On the contrary, for unsupervised ML there is no mention of a label. The algorithm determines a pattern to classify the data according to their similarities or dissimilarities. Semi-supervised is a mix of these two methods. Self-supervised algorithms will learn the input data from another part of the input dataset. Finally, reinforced learning is performed by interacting with the environment and reward mechanism.

ML is finding its way in clinical pharmacy to assist pharmacists in their activities.

Objective

The objectives of this study were:

- 1- to compare the performance of several ML methods to produce algorithms from the same dataset capable of predicting the probability of a prescription requiring pharmaceutical intervention in a hospital setting
- 2 - then, on the basis of the initial results, to develop other algorithms using smaller, selected databases, in order to improve the model's sensitivity performances.

MATERIALS AND METHODS

Setting

This study was conducted at the University Hospital of Strasbourg, France. This hospital offers 1,972 beds for medical surgical and obstetrics activities, grouped in more than twenty care departments (subdivided in specialized care units). In all care units, with the exception of medical and surgical intensive care units, the patients' prescription orders are prescribed using the prescription assistance software DxCare® (Dedalus, France), apart from the biological orders filed in the GLIMS® (Clinisys, France) software. Clinical pharmacists perform their medication review activity on DxCare® and notify the prescriber if a prescription orders requires a pharmaceutical intervention through a brief

commentary explaining the drug related problem and suggest an adequate prescription modification.

Dataset

Data collected over a 4-year period (January 2017 to December 2020) were extracted from the Electronic Health Record by the Medical Information Department. This study included all adult patients hospitalized in a care unit using the DxCare® software. Prescription orders, PIs generated by the clinical pharmacists, biological results, hospitalization and administrative data for all inpatients were collected to train the machine learning models, resulting in a total of 2,463,653 prescriptions orders, including 303,256 PIs.

Before training the model, the extracted data was preprocessed. After a first analysis of the data, outliers and duplicates were deleted and missing values handled. Biological results were dichotomized in four categories to bypass the large amount of missing values: 0 (missing value), 1 (value below the standard), 2 (value in the standard), 3 (value above the standard). The large amount of missing values was because not all biological exams were prescribed to each patient. PIs were also dichotomized: 0 (no PI), 1 (presence of a PI).

Finally, the extraction was divided into selected care departments' datasets: ophthalmology, geriatric, cardiovascular pathologies, thoracic pathologies, head and neck pathologies, internal medicine, traumatology, emergency, digestive pathologies and transplantations,

Training and validation sets

The first model was trained on the whole extraction. The training set included 70% of the dataset (1,724,557 prescription orders, including 212,253 PIs) and the validation set included the remaining 30% of the dataset (739,096 prescriptions orders, including 91,003 PIs). The PIs (binary categorization 0/1) were the labels used for the training of the models and the outcome to be predicted. The remaining variables were the predictors necessary for the predictive modeling. Due to the imbalanced datasets, we applied a weight parameter of 8 to the labels in the training set. The weight was determined by calculating the ratio of $\frac{\text{lines of prescription without PIs}}{\text{lines of prescription with PIs}}$.

The following models, for selected care departments, were built on the same basis: 70% of the dataset was used for the training set and the remaining 30% for the validation set. A weight parameter was also applied to the datasets to counter the imbalance.

Machine learning models used

Various binary classification machine learning models were tested on the whole dataset: tree-based models such as Random Forest(8) (RF) and Gradient boosting(9) (Light Gradient Boosting Machine(10) (LGBM). A deep learning model (Artificial Neural Network(11) (ANN)) was tested as well. Deep learning is a subset of ML, using hidden layers to perform predictions.

Then, performances of the different models were compared. The ML model with the best performance was then used to train the ensuing ten models based on the selected care departments. The models' performance assessment has been carried out by measuring the accuracy, recall, precision, specificity and F1-score of the trained models(12). Feature importance of the predictors was analyzed.

The different models were trained using R version 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Austria). RF and LGBM models were trained using respectively the *randomforest* (4.6-14) and *lgbm* (3.3.5) packages. The deep learning model was trained using *keras* (2.11.1) package and *tensorflow* (2.11.0) backend.

Ethics approval

The local Ethics committee (Comité d'éthique des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Écoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux) approved this non- interventional and retrospective study (reference CE-2022-21).

RESULTS

Datasets characteristics

Between January 2017 and December 2020, 2,463,653 prescription orders were reviewed by the clinical pharmacists, which led to 303,256 PIs (12.3%). As shown in Table 1, 53.8% of the PIs were meant for male patients, the median age of patients with a PI was 66 years. Between 32.5% (Potassium) and 55.7% (International Normalized Ratio) of the biological data were missing. Table 2 describes the selected care departments' datasets.

Table 1: Patients' data descriptive statistics

	Total	
	PIs (N=303,256)	No PIs (N=2,160,397)
SEX		
Male	163,060 (53.8%)	1,148,398 (53.2%)
Female	140,190 (46.2%)	1,011,786 (46.8%)
Unknown	6 (0.0%)	213 (0.0%)
AGE (years)		
Mean (SD)	63.7 (17.5)	67.1 (17.3)
Median [Min, Max]	66.0 [19.0, 108]	69.0 [19.0, 108]
CREATININE (μmol/L)		
Mean (SD)	96.0 (59.9)	95.9 (60.2)
Median [Min, Max]	83.8 [30.1, 450]	82.5 [30.1, 450]
Missing	109,576 (36.1%)	680,265 (31.5%)
C-REACTIVE PROTEIN (mg/L)		
Mean (SD)	67.0 (77.5)	61.7 (74.0)
Median [Min, Max]	35.4 [4.00, 450]	31.0 [4.00, 450]
Missing	160,084 (52.8%)	999,867 (46.3%)
INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO		
Mean (SD)	1.34 (0.633)	1.45 (0.792)
Median [Min, Max]	1.14 [0.950, 9.69]	1.16 [0.950, 9.97]
Missing	168,864 (55.7%)	1,22,3552 (56.6%)
HEMOGLOBIN (μg/L)		
Mean (SD)	11.2 (2.06)	11.3 (2.02)
Median [Min, Max]	11.1 [3.40, 15.9]	11.2 [3.10, 15.9]
Missing	108,153 (35.7%)	722,430 (33.4%)
LEUKOCYTES (g/dL)		
Mean (SD)	9.66 (4.70)	9.40 (4.44)
Median [Min, Max]	8.85 [0.210, 30.0]	8.58 [0.210, 30.0]
Missing	109,197 (36.0%)	712,845 (33.0%)
POTASSIUM (mmol/L)		
Mean (SD)	4.01 (0.511)	3.99 (0.521)
Median [Min, Max]	3.97 [2.71, 6.98]	3.94 [2.71, 6.98]
Missing	98,500 (32.5%)	621,304 (28.8%)
PLATELETS (10⁹/L)		
Mean (SD)	244 (111)	248 (108)

Median [Min, Max]	234 [11.0, 599]	236 [11.0, 599]
Missing	111,010 (36.6%)	733,350 (33.9%)
SODIUM (mmol/L)		
Mean (SD)	138 (4.39)	138 (4.40)
Median [Min, Max]	138 [121, 159]	138 [121, 159]
Missing	100,689 (33.2%)	640,066 (29.6%)

PIs: Pharmaceutical Interventions

Table 2: Selected care departments data descriptive statistics

CARE DEPARTMENTS	TOTAL	
	Number of PIs prescription orders	Number of non-PIs prescription orders
Ophthalmology	28,860	263,644
Geriatric	14,812	198,816
Cardiovascular pathologies	30,763	244,292
Thoracic pathologies	17,131	152,330
Head and neck pathologies	35,058	183,704
Traumatology	43,222	157,771
Internal medicine	40,656	345,483
Emergency	28,942	230,144
Digestive pathologies	11,515	63,046
Transplantation	34,997	229,437

PIs: Pharmaceutical Interventions

Comparative performance of the models on the whole dataset

The performances (Table 3) of the RF and LGBM models were quite similar in terms of accuracy (93% *vs* 91%), recall (60% *vs* 79%) and specificity (98% *vs* 92%), however the precision was significantly better for the RF model (81% *vs* 35%). The ANN model had a decent performance, except for precision (34%).

Table 3: Model performance using the validation dataset (N = 739,096 prescription orders; 91,003 PIs)

MODELS	Accuracy	Recall	Precision	Specificity	F1-score
RF	93%	60%	81%	98%	69%
LGBM	87%	48%	84%	97%	61%
ANN	80%	73%	36%	82%	48%

RF: Random Forest; LGBM: Light Gradient Boosting Machine; ANN: Artificial Neural Network

The analysis of the features' importance show that predictors do not have the same importance in the model's training. However, eight of the ten most important features are common for the RF and LGBM model (Figures 1 & 2):

- Anatomical Therapeutic Chemical Classification 5
- Route of administration
- Care unit
- Active substance
- Pharmaceutical validation date
- Dispensing code
- Care department
- Number of patient identification
- Age
- C-reactive Protein

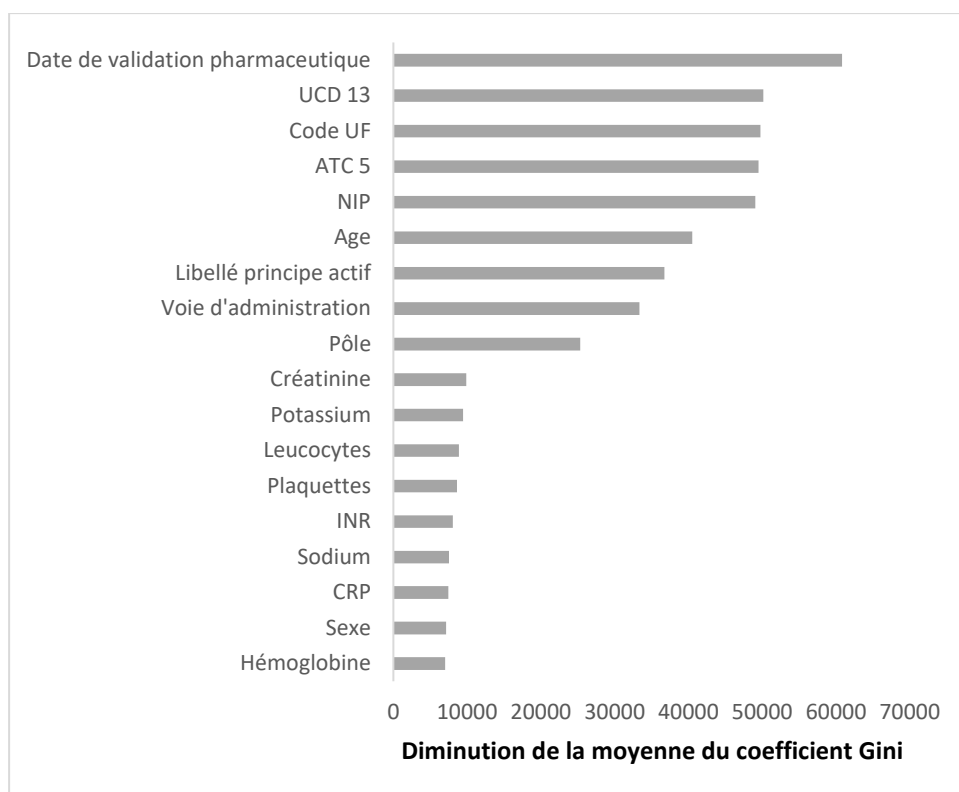


Figure 1: Variable importance for the RF model

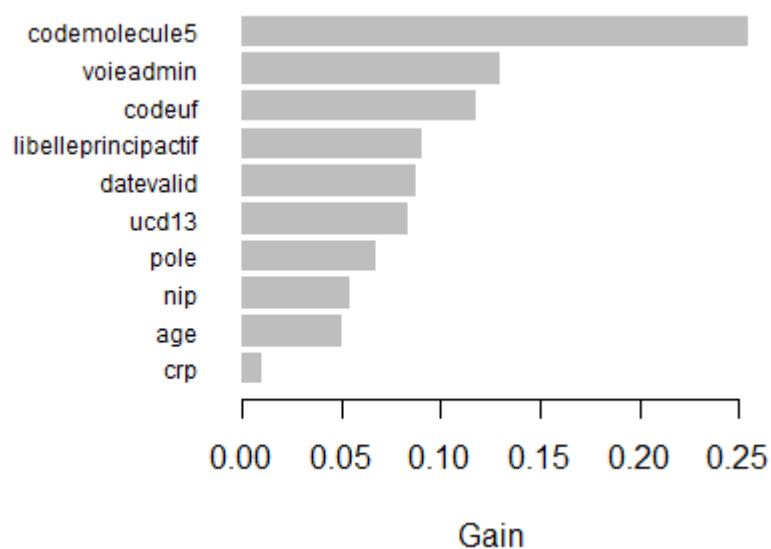


Figure 2: Variable importance for the LGBM model

The RF model performs better than the other trained models. Therefore, we chose to pursue our study using RF for the following models.

Comparative performance of the whole dataset versus the subdivided datasets

The subdivided datasets have comparable results to the RF model on the whole dataset (Table 4).

Table 4: Models performances using the selected care departments validation datasets

MODELS	Accuracy	Recall	Precision	Specificity	F1-score
RF MODEL	93%	60%	81%	98%	69%
CARE DEPARTMENTS					
Ophthalmology	94%	50%	80%	99%	61%
Geriatric	95%	46%	76%	99%	57%
Cardiovascular pathologies	96%	74%	87%	99%	80%
Thoracic pathologies	95%	62%	86%	99%	72%
Head and neck pathologies	93%	69%	83%	97%	75%
Traumatology	88%	61%	77%	95%	68%
Internal medicine	94%	58%	84%	99%	69%
Emergency	92%	54%	71%	97%	61%
Digestive pathologies	91%	62%	78%	97%	69%
Transplantation	94%	69%	85%	98%	76%

DISCUSSION

The results of the general algorithm presented above show the superiority of the RF model. Indeed, the results obtained have a better F1-score for this model. In our opinion, it is essential to focus on true positives rather than true negatives when dealing with health data. However, the appropriateness of data classification is important to avoid fatigue and desensitization of the clinical pharmacist, by limiting the occurrence of false positives. When making predictions on an unbalanced dataset, which is the case in our study, it is preferable to base the algorithm's performance on the F1-score(13), as it does not take negative predictions into account. This means that the result will highlight the algorithm's ability to maximize positive predictions, which is what we want in our study. The higher the F1-score, the better the algorithm's performance.

Prior studies using ML in clinical pharmacy to detect prescription orders requiring a PI have been published. Nonetheless, our study stands out for being the first algorithm to test these models on a large dataset and a 4-year period. For example, Balestra et al.(14) focused on a 2-week data extraction, using an XGBoost model. King et al.(15) used a GBDT

model, but the metrics used to evaluate the performance of the algorithm are not comparable with our study(13). Van Laere et al.(16) compared RF and Adaboost algorithms for analyzing specific prescription orders and determining which prescriptions requires a PI. Comparing our results to theirs is difficult, because the datasets are not similar.

Working with a global model can be a real asset for the clinical pharmacist and accompany them in their review. The model will point out inappropriate situations and accelerate the medication review process. Clinical pharmacists will then have more time to study atypical prescription orders and share their expertise with the physician to secure drug management. ML is a technology capable of adapting to its environment, which is necessary in healthcare. Reinforcement learning enables this adaptation to the environment. Clinical pharmacists will be able to evaluate the algorithm's PI alerts so that it can improve its classification, and therefore its relevance, and update the model in line with new scientific advances.

After training a global model, we developed further algorithms for specific care departments to put into perspective the performance of the algorithm on the whole dataset.

While the creation of a general predictive model meets our initial objective, we felt it was important to broaden the scope of investigation by developing specific models based on samples from the whole database. To the best of our knowledge, this is the first study to have developed several algorithms for detecting inappropriate hospital prescriptions based on specific care departments. Training specific models seemed to us to be relevant, particularly for the implementation of reinforced learning, which could have led to having specialized algorithms for each medical pole. However, our results show that model trained on the whole dataset globally has better results than models trained on specific datasets. Some specific algorithms have better results when training on a sampled dataset. These specific algorithms could reflect the development of clinical pharmacy activities deployed in these care departments. Differences in performance could be explained by the non-homogeneous deployment of clinical pharmacy activities in all care departments.

Although this study is promising, it has limitations. First, the trained data has been extracted from a single hospital. The extracted data is retrospective, collected in real life, which implies it contains biases, as they reflect different practices and institutional

adaptations of patient management protocols. Data extraction combines data from different software, which implies a potential loss of information, depending on the parameterization and coding of the various items of information entered. The data collected is not always accurate, and data entry errors may occur. This is why a first processing of the data before training is necessary to analyze and prepare the data for its training. In addition, we based our analysis on numerical, temporal, ordinal or nominal data, excluding textual data for reasons of technical simplification.

Finally, further studies must be conducted on the developed algorithms to test the models in real life and evaluate the clinical relevance of our global algorithm. PIs detected thanks to the algorithm will be compared to PIs detected through conventional medication review methods directly by the clinical pharmacists. Clinical and organizational impacts will also be studied to estimate the benefits of the use of ML in medication review activities.

CONCLUSION

This study evaluated the performance of a ML models trained on different datasets of a single hospital to detect inappropriate prescriptions. Random forest showed the best results in terms of performances. Studies are still necessary to confirm the results and the benefit of this approach, but this model has great potential in the future of clinical pharmacy.

ACKNOWLEDGMENTS

Thank you to Dr T. Fabacher and Dr J. Muller for extracting the data from the hospital information system.

COMPETING INTERESTS

The authors have nothing to disclose.

FUNDING

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

ETHICS APPROVAL

The local Ethics committee (Comité d'éthique des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Écoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux) approved this non- interventional and retrospective study (reference CE-2022-21).

CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

Conceptualization: EJ, LDM, AA, MB, BG, EAS, BM

Data acquisition and curation: EJ

Software coding: EJ; Supervision: LDM, MB, BG, EAS, BM

Writing of original draft: EJ, BM

Writing review and editing: EJ, LDM, AA, MB, BG, EAS, BM

REFERENCES

1. Medication Error Definition [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
2. Medication Without Harm [Internet]. [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>
3. World Patient Safety Day 2022 [Internet]. [cited 2023 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-patient-safety-day/2022>
4. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct;40(5):1199–208.
5. Bright JM, Tenni PC. The Clinical Services Documentation (CSD) System for Documenting Clinical Pharmacists' Services. *Aust J Hosp Pharm*. 2000;30(1):10–5.
6. Scott MG, Scullin C, Hogg A, Fleming GF, McElnay JC. Integrated medicines management to medicines optimisation in Northern Ireland (2000–2014): a review. *Eur J Hosp Pharm*. 2015 Jul 1;22(4):222–8.
7. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *Npj Digit Med*. 2020 Feb 6;3(1):1–10.
8. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001 Oct 1;45(1):5–32.
9. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann Stat*. 2001 Oct;29(5):1189–232.
10. Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, et al. LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. In: *Advances in Neural Information Processing Systems* [Internet]. Curran Associates, Inc.; 2017 [cited 2023 Apr 18]. Available from:

https://papers.nips.cc/paper_files/paper/2017/hash/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Abstract.html

11. Agatonovic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *J Pharm Biomed Anal.* 2000 Jun 1;22(5):717–27.
12. Hicks SA, Strümke I, Thambawita V, Hammou M, Riegler MA, Halvorsen P, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. *Sci Rep.* 2022 Apr 8;12:5979.
13. Hand DJ, Christen P, Kirielle N. F*: an interpretable transformation of the F-measure. *Mach Learn.* 2021 Mar 1;110(3):451–6.
14. Balestra M, Chen J, Iturrate E, Aphinyanaphongs Y, Nov O. Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data. *JAMIA Open.* 2021 Jul;4(3):ooab083.
15. King CR, Abraham J, Fritz BA, Cui Z, Galanter W, Chen Y, et al. Predicting self-intercepted medication ordering errors using machine learning. *PloS One.* 2021;16(7):e0254358.
16. Van Laere S, Muylle KM, Dupont AG, Cornu P. Machine Learning Techniques Outperform Conventional Statistical Methods in the Prediction of High Risk QTc Prolongation Related to a Drug-Drug Interaction. *J Med Syst.* 2022 Nov 23;46(12):100.

CHAPITRE 5 :

Perspectives

La phase de développement et d'entraînement des modèles prédictifs aboutie, il convient désormais d'enclencher des études de validation et d'évaluation clinique. La validation des algorithmes sera réalisée sur de nouveaux jeux de données, aussi bien internes, qu'externes. L'évaluation de l'intérêt clinique sera réalisée sur plusieurs études, avec une utilisation des algorithmes en condition réelle.

Avant de pouvoir démarrer ses différentes études, il a fallu réfléchir à une solution pour mettre à disposition des pharmaciens les différents algorithmes produits. A la suite de plusieurs échanges avec le DIM des HUS, il a été convenu de créer une interface intermédiaire entre le LAP et le serveur d'analyse R connecté à l'infocentre. En effet, implémenter l'algorithme directement dans le LAP DxCare® aurait nécessité la signature d'une collaboration avec la société Dédalus. Cette implémentation directe dans le LAP nécessite des infrastructures et des développements informatiques trop importants pour les HUS, c'est pourquoi nous avons imaginé cette solution technique temporaire permettant de faire les premiers essais en temps réel avant un déploiement plus pérenne de l'algorithme.

Une interface *Shiny* est assez aisée à mettre en œuvre et se présente sous la forme d'une nouvelle fenêtre directement connectée au serveur d'analyse R, lui-même connecté à l'infocentre des HUS pour récupérer les données stockées dans le LAP et le serveur de biologie. Il est cependant essentiel que cette interface reste temporaire pour ne pas surcharger l'environnement de travail des pharmaciens avec la multiplicité des fenêtres nécessaires à la réalisation de l'analyse pharmaceutique, comme le rappelle Khalifa et al. (152), et qu'à terme les alertes émises soient pleinement intégrées au LAP. L'interface compilera les alertes émises par l'algorithme de chaque prescription ayant la probabilité d'être inappropriée dans son contexte de prescription. Le pharmacien clinicien en charge de l'analyse pharmaceutique de la prescription pourra alors faire l'IP s'il juge l'alerte pertinente.

Prédiction des IP

Indiquez le NIP du patient

Sélectionnez un POLE

4180

Sélectionnez une UF

6108

Sélectionnez un code ATC5

C02CA06

Scoring de prédiction de l'IP

0

0.10.20.30.40.50.60.70.80.901

0.71

Show 10 ▼ entrées

Search:

	X	libelleprincipalactif	codeurf	codemolecules	nip	pole	X1
3	46139	URAPIDIL	6108	C02CA06	2037126	4180	0.98
45	1081124	URAPIDIL	6108	C02CA06	1259053	4180	0.98
61	1362203	URAPIDIL	6108	C02CA06	362831	4180	0.98
50	1131116	URAPIDIL	6108	C02CA06	1629902	4180	0.96
60	1340880	URAPIDIL	6108	C02CA06	802643	4180	0.96
1	9	URAPIDIL	6108	C02CA06	552042	4180	0.95
26	712226	URAPIDIL	6108	C02CA06	956262	4180	0.95
88	1968478	URAPIDIL	6108	C02CA06	355681	4180	0.95
72	1740680	URAPIDIL	6108	C02CA06	45423	4180	0.85
32	827294	URAPIDIL	6108	C02CA06	1069067	4180	0.79

Showing 1 to 10 of 92 entries

Previous12345...10Next

Figure 44 : Capture de l'interface Shiny développée

L'interface *Shiny* développée (Figure 44) permet de sélectionner les patients directement via leur NIP, leur pôle ou UF d'hospitalisation, le code ATC 5 de la molécule prescrite ou selon le score de probabilité de nécessité d'une IP. La table de droite affiche alors les lignes en accord avec le ou les critères définis. Au quotidien, les pharmaciens cliniciens devront travailler en parallèle sur le LAP et l'interface lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

Cette interface a été construite à partir du package *Shiny* dans R (153). Deux scripts distincts ont été créés. Le premier script est celui qui permet de faire la prédiction sur les nouvelles données collectées. Il génère alors un fichier CSV recensant la probabilité d'une IP sur chaque prescription. Quant au deuxième script, il se repose sur ce CSV qui permet à l'interface *Shiny* de faire les requêtes selon les filtres définis par les pharmaciens.

Dans un second temps, un module supplémentaire pourra être ajouté : un bouton cliquable pour valider l'alerte d'une IP générée par l'algorithme et continuer ainsi à enrichir ce dernier par apprentissage renforcé.

I. Etude *a posteriori*

Avant de tester cliniquement l'algorithme, il s'agit de tester le modèle prédictif construit préalablement sur un nouveau jeu de données. Ce nouveau jeu de données n'aura pas été rencontré préalablement par le modèle prédictif lors de son entraînement. Cette validation interne pourra se faire sur un jeu de données issu du SIH des HUS et de taille plus conséquente que les échantillons de validation de l'algorithme utilisés lors de son entraînement.

Afin de comparer les algorithmes construits, nous avons commencé l'élaboration d'un protocole d'étude incluant :

- L'algorithme RF entraîné sur la base de données totale, avec application d'un poids sur le jeu d'entraînement ;
- L'algorithme RF entraîné sur la base de données totale (avec application d'un poids sur le jeu d'entraînement) du pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire, pris à titre d'exemple.

Cette étude *a posteriori* pourra se faire sur les données « patients » et « biologie » des années 2021, 2022 et du premier semestre 2023. Un prétraitement des données sera tout de même nécessaire avant l'application du modèle prédictif sur ces données.

La prédiction sur ce nouveau jeu de données sera alors comparée aux résultats obtenus sur les données 2017 à 2020 et aux IP effectivement réalisées par les pharmaciens cliniciens des HUS en 2021, 2022 et du premier semestre 2023.

1. Objectif

L'objectif principal de cette étude mono-centrique rétrospective sera de comparer la performance des deux algorithmes à identifier les prescriptions inappropriées.

2. Critères d'évaluation

- Exactitude, sensibilité, VPP, spécificité et F1-score ;
- Analyse des écarts entre les alertes faites par l'algorithme entraîné sur la base de données totale et celles générées par l'algorithme entraîné sur la base de données du pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire des HUS sur une période donnée (à définir avec les biostatisticiens des HUS) ;
- Analyse a posteriori des écarts entre les alertes faites par l'algorithme et les IP réalisées de manière conventionnelle par les pharmaciens cliniciens sur le même jeu de données et sur la même période.

II. Etude *a priori*

Afin d'évaluer l'intérêt clinique de l'algorithme, nous avons commencé l'élaboration d'un protocole d'étude clinique qui sera menée dans le pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire des HUS, à titre d'exemple.

Cette étude sera une étude prospective, mono-centrique, de type avant-après, de catégorie 2 de recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales. Une saisine du CPP sera faite pour s'assurer de la conformité de l'étude à la MR-001.

Elle exploitera l'algorithme ayant donné les meilleurs résultats lors de l'étude *a posteriori*.

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude sera de tester la capacité de l'algorithme choisi à détecter les prescriptions inappropriées en conditions réelles.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires seront :

- D'identifier le profil des médicaments issus des prescriptions inappropriées ;
- D'identifier les prescriptions inappropriées via une modélisation basée sur le score de probabilité. Les scores de probabilité de survenue des alertes pourront être exploités, permettant aux pharmaciens de prioriser de manière plus précise les alertes émises par l'algorithme (le seuil de génération d'une alerte a été fixé à 50 % dans le cadre du développement des algorithmes mais ce pourcentage pour une alerte donnée peut être largement supérieure et s'approchée de 100% (voir figure « Capture de l'interface Shiny développée » colonne de droite) ;
- De prioriser l'analyse pharmaceutique en fonction de la nature des alertes c'est-à-dire en fonction de la nature des PLT. Un travail mené en parallèle aux HUS a permis de développer un modèle prédictif capable de déterminer la nature d'une

IP en s'appuyant sur la nomenclature de la SFPC. Une telle identification permettra de définir les catégories de PLT à analyser en priorité ;

- D'évaluer le niveau de satisfaction des pharmaciens utilisateurs de l'algorithme, des prescripteurs et des soignants.

3. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation de l'objectif principal de cette étude sera de comptabiliser le nombre de prescriptions inappropriées détectées par l'algorithme et par les pharmaciens sans l'utilisation de l'algorithme.

4. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- D'identifier les médicaments nécessitant une IP (classes pharmacothérapeutiques, fréquence, ...) ;
- De comptabiliser le nombre de prescriptions inappropriées détectées par l'algorithme en intégrant les 2 niveaux de priorisation (priorisation selon les scores de probabilité de survenue des alertes et en fonction de la nature des problèmes liés à la thérapeutique) ;
- De comptabiliser le nombre de prescriptions inappropriées détectées par l'algorithme et acceptées par les pharmaciens ;
- De comptabiliser le nombre de prescriptions inappropriées détectées par l'algorithme ou par les pharmaciens et acceptées par les médecins ;
- D'identifier les profils patients concernés ;
- De mesurer le taux de satisfaction des pharmaciens, des médecins en s'appuyant sur une échelle standardisée [de type Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8)].

5. Critères d'inclusion

Toutes les personnes majeures hospitalisées dans le pôle de médecines internes, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie des HUS, seront incluses dans l'étude (selon le respect des mentions définies dans le livret d'accueil et sur le site Internet des HUS : <http://www.chru-strasbourg.fr>).

6. Critères de non-inclusion

Les personnes mineures et toute personne ayant expressément émis le souhait de ne pas voir ses données incluses dans des études cliniques.

7. Chronologie et description des interventions

Le bras contrôle (avant) correspondra à une période définie durant laquelle les pharmaciens feront l'analyse pharmaceutique des prescriptions de manière conventionnelle.

Le bras test (après), incluant les mêmes pharmaciens, exploitera comme outil d'aide à l'analyse pharmaceutique l'algorithme prédictif.

- Bras contrôle :

- Patient : les patients inclus dans le bras contrôle bénéficient d'une analyse pharmaceutique conventionnelle de leurs prescriptions selon la procédure en cours aux HUS.
- Pharmacien clinicien : les pharmaciens cliniciens ne modifient pas leur pratique.
- Prescripteurs et soignants : ils sont informés de l'inclusion du patient dans l'étude.

- Bras test :

- Patient : les patients inclus dans le bras test bénéficient d'une analyse pharmaceutique réalisée à partir des alertes émises par l'algorithme.

- Pharmacien clinicien : les pharmaciens cliniciens analysent les prescriptions inappropriées détectées par l'algorithme.
- Prescripteurs et soignants : ils sont informés de l'inclusion du patient dans l'étude.

8. Nombre de sujets nécessaires (NSN)

Le NSN et la période d'étude seront calculés en tenant compte des résultats de l'étude *a posteriori*.

III. Validation externe

Après évaluation et validation de l'algorithme au sein des HUS, il s'agira d'éprouver le modèle prédictif de l'algorithme sur des données externes, c'est-à-dire venant d'un contexte différent des données utilisées pour son entraînement.

Dans le cadre de la convention avec l'ARS Grand Est, une collaboration avec un établissement de santé comparable aux HUS pourra être envisagée. La collaboration ne nécessiterait pas le partage de données de santé, facilitant ainsi la réglementation de mise en œuvre.

Le modèle prédictif entraîné sur les données des HUS sera testé sur les données de l'établissement concerné via l'application *Shiny*: la phase d'entraînement ne sera pas à redévelopper, toutefois quelques ajustements des paramètres seront nécessaires pour ensuite faire la prédiction sur le nouveau jeu de données. Cela permettrait ainsi de procéder à la validation du modèle entraîné aux HUS sur les données d'un nouvel établissement.

Cette validation externe permettra d'étudier la généralisation et la transférabilité de l'algorithme sur des données différentes du jeu de données d'apprentissage. Cette étude permettra aussi d'écarter tout risque de sur-apprentissage du modèle sur le jeu de données d'entraînement.

Si l'évaluation se montre concluante, l'interface *Shiny* pourra également être mise à disposition de l'établissement pour faciliter l'analyse pharmaceutique des prescriptions à l'aide de l'algorithme développé.

IV. Déploiement aux HUS

Si l'analyse des résultats des différentes études d'évaluation et de validation des algorithmes conduites est concluante, la dernière étape du projet d'IA au service de la pharmacie clinique aux HUS sera son déploiement et son utilisation en routine. Des aménagements, tant informatiques, qu'organisationnels seront toutefois nécessaires.

Néanmoins, la généralisation de l'utilisation des algorithmes aux HUS, ou dans d'autres établissements, ne pourra se faire qu'après marquage CE du dispositif selon la réglementation en vigueur.

1. Aménagements techniques

Actuellement, l'infocentre des HUS regroupe les données issues des LAP et du serveur de biologie et est mis à jour toutes les 24h. Lors de la connexion de l'algorithme à l'infocentre les paramétrages de mise à jour devront être revus ou pensés différemment. En effet, la conception actuelle de l'algorithme prédictif nécessite un traitement des données en temps réel afin que les pharmaciens cliniciens soient alertés lors de l'initiation ou de la modification d'une prescription médicamenteuse. La plus-value et le succès de cet outil de profilage des patients dépendront aussi de la capacité de l'algorithme à réagir lors de la génération de nouvelles prescriptions inappropriées. Aussi, un protocole devra être pensé pour détecter l'absence de transmissions de nouvelles données ou de discontinuité des flux pour ne pas interrompre la prise en charge des patients et maintenir une sécurisation de celle-ci.

Lors de l'importation quotidienne des données issues de l'infocentre des HUS, il sera nécessaire de s'assurer de la bonne gestion des données manquantes ou aberrantes. La saisie des données en vie réelle n'exclut pas l'apparition de données erronées dans l'extraction, ce qui peut fausser la prédiction de la probabilité de nécessité d'une IP pour une prescription médicamenteuse donnée. Un script pourrait être créé et intégré au

processus qualité pour s'assurer de la bonne complétude des données avant de les soumettre au modèle prédictif.

2. Aménagements organisationnels

Le déploiement de l'algorithme au sein de la PUI des HUS entraînera potentiellement des changements notables, notamment organisationnels. Ce changement tant institutionnel qu'individuel sera facilité par la définition d'une stratégie partagée par tous les utilisateurs pour faciliter l'acceptation, l'adhésion et l'intégration de l'algorithme. Tous les utilisateurs devront se sentir acteurs de ce nouveau mode de fonctionnement pour s'impliquer pleinement et parvenir à la réussite collective de ce projet. L'étude de Petersson et al. (154) a mis en avant les potentielles difficultés rencontrées lors de l'implémentation d'outils utilisant de l'IA en santé. Elles sont classées en trois catégories : les facteurs externes au système de soins (notamment la réglementation et la formation à l'IA), la stratégie de changement (basée sur une approche systémique tout en impliquant les collaborateurs et en s'appuyant sur de nouvelles stratégies), et enfin, la transformation des professions et pratiques de soins. Ces changements opérationnels devront s'inscrire dans la stratégie de l'établissement de santé pour impulser et accompagner le changement à travers différentes étapes, comme la formation, la révision des procédures, et la réalisation d'enquêtes de satisfaction auprès des utilisateurs.

Avant un déploiement effectif de l'algorithme, une acculturation à l'IA est nécessaire et chaque utilisateur (interne en pharmacie et pharmacien cliniciens des HUS) devra être formé à l'utilisation de l'algorithme. Cela est primordial pour connaître les tenants et aboutissants liés à l'algorithme et ainsi mieux appréhender ce changement organisationnel à la suite de l'implémentation d'un nouvel outil. Cette acculturation aura toutefois déjà été initiée lors des précédentes études en vie réelle au sein de la PUI des HUS. L'implémentation de l'algorithme en routine se fera en plusieurs étapes après validation de l'algorithme par les pharmaciens cliniciens. Néanmoins, il est indispensable de rappeler que l'algorithme mis à disposition est un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique et non de validation des prescriptions médicamenteuses.

Les alertes émises par l'algorithme pourront aiguiller le pharmacien clinicien dans le profilage des patients les plus à risque et nécessitant une IP rapide, mais n'empêcheront pas le pharmacien d'analyser d'autres prescriptions. Le pharmacien clinicien devra mettre à profit son expertise pharmaceutique pour examiner les alertes émises et juger de leur pertinence et intérêt clinique pour le patient dans un contexte précis. Différents degrés d'utilisation de l'algorithme pourront être pensés selon l'antériorité du pharmacien clinicien utilisateur. L'algorithme pourra également être intégré dans la formation des internes et participer activement à leur apprentissage en pharmacie clinique. Cela devra être intégré dans le processus qualité de la PUI et l'outil pourra être utilisé comme double vérification des analyses pharmaceutiques effectuées, mais également permettra de détecter des cas cliniques pharmaceutiques nécessitant une expertise à forte valeur ajoutée.

La réalisation d'une étude organisationnelle permettra d'évaluer les changements à prévoir découlant de l'implémentation de l'algorithme. Plusieurs modifications sont envisageables :

- Si l'algorithme utilisant la base de données totale est retenu, l'organisation actuelle de l'analyse pharmaceutique des prescriptions pourra être révisée. Le planning actuel d'analyse pharmaceutique bi-hebdomadaire pourrait être remis en question ; les alertes quotidiennes pourraient être traitées, sans distinction d'UF, mais selon leur priorité. Cette remise en question du planning actuel d'analyse pharmaceutique, pourrait également amener à réexaminer la répartition des pharmaciens par pôle. Les pharmaciens pourraient se voir attribuer les alertes de tous les pôles d'un site clinique au sein des HUS (NHC et Hautepierre) et non l'analyse d'un pôle en particulier. Cette nouvelle organisation demanderait toutefois aux pharmaciens d'être polyvalents et de s'adapter à chaque nouveau contexte de prescription (c'est-à-dire aux spécificités des services : pathologies et pratiques médicales).
- Selon l'alerte émise par l'algorithme, après traitement de l'IP, une prestation de pharmacie clinique étendue pourrait être envisagée selon le contexte de la prescription. Cette démarche permettrait selon les besoins en soins

pharmaceutiques de développer d'autres activités de pharmacie clinique (conciliation médicamenteuse, entretien pharmaceutique par exemple) et d'avoir une prise en charge pharmaceutique globale pour les patients les plus à risque. Le développement de ces activités de pharmacie clinique associées à des IP à risque serait assuré par des Equipes Opérationnelles de Pharmacie Clinique (EOPC). Ces équipes pharmaceutiques seraient alors constituées d'un pharmacien clinicien, d'internes et d'externes en pharmacie, ainsi que d'un préparateur en pharmacie. Ces équipes assureront le suivi spécialisé des patients à risque, en concertation avec les équipes médicales et paramédicales. Les EOPC contribueront à développer les échanges pluriprofessionnels et le déploiement des pharmaciens dans les unités de soins pour garantir une prise charge médicamenteuse sécurisée des patients.

Conclusion

Ce projet de thèse s'inscrit dans la dynamique de développement des activités de pharmacie clinique hospitalière tout en y mêlant l'émergence de l'IA en pharmacie et plus particulièrement de pharmacie clinique. Au commencement du projet de recherche, l'IA appliquée à la pharmacie clinique hospitalière était encore quelque chose d'irréaliste. Depuis, onze travaux d'IA en pharmacie clinique hospitalière ont été publiés comme l'atteste la revue de littérature réalisée pendant la thèse. Ces travaux montrent l'intérêt de l'IA en pharmacie clinique hospitalière, mais mettent également en avant les difficultés à mener un tel projet.

Les résultats issus des multiples modèles testés sont satisfaisants et contribuent à l'avancée de la recherche en apportant de nouvelles perspectives dans le domaine de l'IA en pharmacie clinique hospitalière. Les travaux exploratoires continueront à enrichir ces algorithmes et contribueront ainsi à sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.

Les différentes études de validation et d'évaluation présentées précédemment évalueront l'intérêt de ces algorithmes en pharmacie clinique hospitalière. La validation externe des modèles enclenchera leur généralisation et un déploiement plus large au service de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients. Enfin, l'intégration de ces algorithmes en routine permettra de continuer le déploiement des autres activités de pharmacie clinique, tout en valorisant l'expertise pharmaceutique dans l'analyse pharmaceutique des IP, alors plus pertinentes. Finalement, les changements organisationnels enclenchés à sa suite engendreront une meilleure gestion des ressources humaines pharmaceutiques. Différentes études (155–157) de ce type démontrent déjà la plus-value d'un système d'aide à la décision pharmaceutique dans la détection des IP. De plus, un travail conjoint entre les prescripteurs et les pharmaciens augmente leurs taux d'acceptation des IP (62). Les impacts attendus sont à court et moyen termes et se traduiront par l'amélioration du service rendu pour les patients, notamment par la diminution potentielle des erreurs médicamenteuses, des problèmes liés à la pharmacothérapie et des événements indésirables graves médicamenteux.

Ce projet de recherche ambitieux s'insère dans l'écosystème technologique actuel et vient compléter les expérimentations déjà menées, autant au niveau régional qu'à l'échelle nationale.

En région Grand Est, le projet AVICENNE (Algorithmes dont l'utilisation est Valorisée par l'Informatisation de la démarche Clinique EN pharmacie) mené dans le Groupement Hospitalier de Territoire Sud-Lorraine et débuté en 2016 suite à l'obtention d'un financement par l'ARS Grand Est a également pour objectif la détection des problèmes liés à la pharmacothérapie pour améliorer la qualité de l'analyse pharmaceutique et sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.

Si l'objectif est le même, la méthodologie diffère. Le projet AVICENNE est un algorithme d'IA symbolique basé sur un corpus de règles. Ces règles sont conçues par les pharmaciens cliniciens et permettent de détecter une situation jugée à risque précise. Cela nécessite la conception d'autant de règles que de potentielles situations à risque. Des études comparatives entre l'algorithme AVICENNE et notre algorithme peuvent être envisagées. De même, un rapprochement des deux algorithmes sous la forme d'un algorithme hybride donnerait la possibilité d'intégrer les règles de connaissance à l'algorithme prédictif pour renforcer la détection de situations à risque particulières.

A l'échelle francophone, plusieurs équipes pharmaceutiques françaises et suisses se sont dotées de systèmes d'aide à la décision pharmaceutique (SADP). Ces différents systèmes sont basés sur de l'IA symbolique et nécessitent la création d'un corpus de règles. Notre approche algorithmique originale, basée sur un système de *machine learning* a pu être présentée à cette communauté de pharmaciens utilisateurs de SADP lors des premières journées francophones des utilisateurs des SADP (158). A l'issue de ces journées, une communauté de pratique a été créée pour poursuivre les échanges et structurer l'utilisation de tels systèmes d'aide à la décision pharmaceutique afin de valoriser leur application et œuvrer au partage de règles de connaissance pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients. Intégrer cette communauté de pratique d'utilisateurs de SADP, nous a permis d'échanger avec des pharmaciens cliniciens déjà initiés et avertis quant aux problématiques rencontrées. De riches échanges ont contribué à l'avancée des travaux et aboutiront certainement à de futures collaborations entre nos algorithmes prédictifs et les algorithmes basés sur des règles de connaissance.

Pour finir, la volonté de déployer des entrepôts de données de santé interopérables et alimentés par des données homogènes en France, permet d'imaginer un déploiement facilité de l'algorithme favorisant ainsi la mise en place d'études multicentriques pour le développement de la recherche en pharmacie clinique.

Bibliographie

1. ANSM [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Dossier thématique - Bon usage du médicament. Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament>
2. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 30]. Effet indésirable. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/effet-indesirable>
3. WHO Meeting on International Drug Monitoring: the Role of National Centres (1971: Geneva S, Organization WH. International drug monitoring: the role of national centres , report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971] [Internet]. World Health Organization; 1972 [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>
4. Société Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire de l'erreur médicamenteuse [Internet]. 2006. Available from: http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf
5. Bedouch P, Bardet JD, Chanoine S, Allenet B. EM-Consulte. [cited 2023 Aug 30]. L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? Available from: <https://www.em-consulte.com/article/294134/liatrogenie-medicamenteuse-quels-enjeux-pour-la-ph>
6. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 30]. Mésusage. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
7. OMÉDIT Grand Est. Prescriptions inappropriées [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/prescriptions-inappropriees>
8. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
9. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 30]. RCP. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rcp>
10. WHO. World Patient Safety Day 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-patient-safety-day/2022>
11. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. 1997 Jan 22;277(4):307-11.

12. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997 Jan 22;277(4):301–6.
13. Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of Adverse Drug Reactions Using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance. J Pharm Pract Res. 2009;39(1):19–23.
14. Mekonnen AB, Alhawassi TM, McLachlan AJ, Brien JAE. Adverse Drug Events and Medication Errors in African Hospitals: A Systematic Review. Drugs - Real World Outcomes. 2018 Mar;5(1):1–24.
15. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. J Gen Intern Med. 2011 Feb;26(2):148–53.
16. Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals--a microcosting study. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2012;15(6):868–75.
17. WHO. Medication Without Harm [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>
18. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. Therapie. 1999;54(1):21–7.
19. Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Aug 30]. Report No.: 109. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>
20. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
21. Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/documents-de-travail-1998-2019/enquetes-nationales-sur-les-evenements-indesirables>
22. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. 2008 Sep 25;
23. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 30]. Événements indésirables graves associés aux soins en établissement de santé. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et->

pratiques/article/evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante

24. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005627734>
25. Haute Autorité de Santé. Les évènements indésirables associés aux soins (EIAS) [Internet]. Santé & Médecine presented at; 07:52:44 UTC [cited 2019 Oct 21]. Available from: https://fr.slideshare.net/HAS_Sante/eias-infographie
26. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la prise en charge médicamenteuse selon le référentiel de certification [Internet]. 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/fiche_pedagogique_pec_medicamenteuse.pdf
27. Varin R, Doucet J, Carlet J, al et. La politique du médicament. Du prescripteur à l'usager. ADSP Actual Doss En Santé Publique. 2016 Dec;(n° 97):pp.37-43.
28. Tully MP, Buchan IE. Prescribing errors during hospital inpatient care: factors influencing identification by pharmacists. Pharm World Sci PWS. 2009 Dec;31(6):682-8.
29. Hawthorne N, Anderson C. The global pharmacy workforce: a systematic review of the literature. Hum Resour Health. 2009 Jun 19;7(1):48.
30. Shao SC, Chan YY, Lin SJ, Li CY, Kao Yang YH, Chen YH, et al. Workload of pharmacists and the performance of pharmacy services. PLoS ONE. 2020 Apr 21;15(4):e0231482.
31. Grill E, Weber A, Lohmann S, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch KW. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Jul;20(7):739-46.
32. Hernández-Ramos JA, Caro-Telle JM, Bruni-Montero MÁ, Canales-Siguero D, Ferrari-Piquero JM. Interaction between valproic acid and meropenem or ertapenem in patients with epilepsy: clinical relevance and results from pharmaceutical intervention. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. 2021 Sep 28;45(6):335-9.
33. Ibarra Mira ML, Caro-Teller JM, Rodríguez Quesada PP, Garcia-Muñoz C, Añino Alba A, Ferrari Piquero JM. Impact of a Pharmaceutical Care Program at Discharge on Patients at High Risk of Readmission According to the Hospital Score. J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech. 2021 Dec;37(6):310-5.
34. Lagreula J, Maes F, Wouters D, Quennery S, Dalleur O. Optimizing pharmacists' detection of prescribing errors: Comparison of on-ward and central pharmacy services. J Clin Pharm Ther. 2021 Jun;46(3):738-43.

35. Lattard C, Baudouin A, Larbre V, Herledan C, Cerutti A, Cerfon MA, et al. Clinical and economic impact of clinical oncology pharmacy in cancer patients receiving injectable anticancer treatments: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Aug;149(10):7905–24.
36. Lexow M, Wernecke K, Sultzer R, Bertsche T, Schiek S. Determine the impact of a structured pharmacist-led medication review - a controlled intervention study to optimise medication safety for residents in long-term care facilities. *BMC Geriatr*. 2022 Apr 9;22(1):307.
37. Novais T, Maldonado F, Grail M, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. Clinical, economic, and organizational impact of pharmacists' interventions in a cognitive-behavioral unit in France. *Int J Clin Pharm*. 2021 Jun;43(3):613–20.
38. Parro Martín M de LÁ, Muñoz García M, Delgado Silveira E, Martín-Aragón Álvarez S, Bermejo Vicedo T. Intervention study for the reduction of medication errors in elderly trauma patients. *J Eval Clin Pract*. 2021 Feb;27(1):160–6.
39. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. *Pharm Hosp Clin*. 2021 Jun 1;56(2):119–23.
40. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin*. 2019 Mar;54(1):56–63.
41. Article R5015-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006799231/2022-04-12
42. Décret n° 2016-994 du 20 juillet 2016 relatif aux conditions d'échange et de partage d'informations entre professionnels de santé et autres professionnels des champs social et médico-social et à l'accès aux informations de santé à caractère personnel - Légifrance [Internet]. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032922455>
43. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
44. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1). 2016-1827 Dec 23, 2016.
45. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin*. 2012 Dec;47(4):293–5.
46. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 May 21, 2019.
47. Logigramme analyse pharmaceutique d'une prescription - OMEDIT PdL [Internet]. OMEDIT. [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.omedit->

paysdelaloire.fr/documentation/logigramme-analyse-pharmaceutique-dune-prescription-omedit-pays-de-la-loire-decembre-2020/

48. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1).
49. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 11]. Le programme hôpital numérique. Available from: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/e-sante/sih/hopital-numerique/Hopital-Numerique>
50. Le programme HOP'EN - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/e-sante/sih/hopen>
51. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Certification des logiciels des professionnels de santé. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_989142/fr/certification-des-logiciels-des-professionnels-de-sante
52. Van De Sijpe G, Quintens C, Walgraeve K, Van Laer E, Penny J, De Vlieger G, et al. Overall performance of a drug–drug interaction clinical decision support system: quantitative evaluation and end-user survey. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 Feb 22;22(1):48.
53. Fair MA, Pane F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2004 Jun 15;61(12):1286–8.
54. Rouayroux N, Calmels V, Bachelet B, Sallerin B, Divol E. Medication prescribing errors: a pre- and post-computerized physician order entry retrospective study. *Int J Clin Pharm*. 2019 Feb;41(1):228–36.
55. Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Rose FX, Juste M, Roubille R, et al. Opportunités d'erreurs médicamenteuses et interventions pharmaceutiques dans le cadre de la prescription informatisée : revue des données publiées par les pharmaciens hospitaliers français. *Ann Pharm Fr*. 2012 Mar 1;70(2):62–74.
56. Armoiry X, Lassiaz C, Jurus V, Charpiat B. Analyse pharmaceutique des prescriptions : Comparaison avant/après l'informatisation de la prescription au sein d'un service de chirurgie. In 2006 [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Analyse-pharmaceutique-des-prescriptions-%3A-avant-de-Armoiry-Lassiaz/8cb406501ad2b60a83649a5d69b99ef2f21f70f2>
57. Calloway S, Akilo HA, Bierman K. Impact of a Clinical Decision Support System on Pharmacy Clinical Interventions, Documentation Efforts, and Costs. *Hosp Pharm*. 2013 Sep 1;48(9):744–52.
58. Yan L, Reese T, Nelson SD. A Narrative Review of Clinical Decision Support for Inpatient Clinical Pharmacists. *Appl Clin Inform*. 2021 Mar;12(2):199–207.

59. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *Npj Digit Med*. 2020 Feb 6;3(1):1–10.
60. Wright A, Sittig DF, Ash JS, Feblowitz J, Meltzer S, McMullen C, et al. Development and evaluation of a comprehensive clinical decision support taxonomy: comparison of front-end tools in commercial and internally developed electronic health record systems. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2011;18(3):232–42.
61. Baudet A, Agrinier N, Charmillon A, Pulcini C, Lozniewski A, Aissa N, et al. Evaluating antibiotic stewardship and healthcare-associated infections surveillance assisted by computer: protocol for an interrupted time series study. *BMJ Open*. 2022 Apr 5;12(4):e056125.
62. Cuvelier E, Robert L, Musy E, Rousselière C, Marcilly R, Gautier S, et al. The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *Int J Med Inf*. 2021 Nov;155:104568.
63. Marcilly R, Coliaux J, Robert L, Pelayo S, Beuscart JB, Rousselière C, et al. Improving the usability and usefulness of computerized decision support systems for medication review by clinical pharmacists: A convergent, parallel evaluation. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2022 Aug 24;S1551-7411(22)00278-9.
64. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, Rosa-Triviño JLD la, et al. Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform*. 2019 May;10(3):513–20.
65. Rahim NR, Nordin S, Dom RM. Review on barriers and considerations of Clinical Decision Support System for medication prescribing. In: 2015 IEEE Student Conference on Research and Development (SCoReD). 2015. p. 489–94.
66. Flynn A. Using artificial intelligence in health-system pharmacy practice: Finding new patterns that matter. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Apr 17;76(9):622–7.
67. Sloane EB, J. Silva R. Chapter 83 - Artificial intelligence in medical devices and clinical decision support systems. In: Iadanza E, editor. *Clinical Engineering Handbook (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2020 [cited 2022 Oct 25]. p. 556–68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128134672000845>
68. Li Q, Spooner SA, Kaiser M, Lingren N, Robbins J, Lingren T, et al. An end-to-end hybrid algorithm for automated medication discrepancy detection. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015 May 6;15(1):37.
69. Rozenblum R, Rodríguez-Monguio R, Volk LA, Forsythe KJ, Myers S, McGurrin M, et al. Using a Machine Learning System to Identify and Prevent Medication Prescribing Errors: A Clinical and Cost Analysis Evaluation. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2020 Jan;46(1):3–10.

70. Segal G, Segev A, Brom A, Lifshitz Y, Wasserstrum Y, Zimlichman E. Reducing drug prescription errors and adverse drug events by application of a probabilistic, machine-learning based clinical decision support system in an inpatient setting. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2019 Dec 1;26(12):1560–5.
71. Levivien C, Cavagna P, Grah A, Buronfosse A, Courseau R, Bézie Y, et al. Assessment of a hybrid decision support system using machine learning with artificial intelligence to safely rule out prescriptions from medication review in daily practice. *Int J Clin Pharm*. 2022 Apr 1;44(2):459–65.
72. Shirazibeheshti A, Etefaghian A, Khanizadeh F, Wilson G, Radwan T, Luca C. Automated Detection of Patients at High Risk of Polypharmacy including Anticholinergic and Sedative Medications. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jun 19;20(12):6178.
73. Imai S, Takekuma Y, Kashiwagi H, Miyai T, Kobayashi M, Iseki K, et al. Validation of the usefulness of artificial neural networks for risk prediction of adverse drug reactions used for individual patients in clinical practice. *PloS One*. 2020;15(7):e0236789.
74. Yalçın N, Kaşıkçı M, Çelik HT, Allegaert K, Demirkan K, Yiğit Ş, et al. Development and validation of a machine learning-based detection system to improve precision screening for medication errors in the neonatal intensive care unit. *Front Pharmacol*. 2023;14:1151560.
75. Bartneck C, Lütge C, Wagner A, Welsh S. What Is AI? In: Bartneck C, Lütge C, Wagner A, Welsh S, editors. *An Introduction to Ethics in Robotics and AI* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2023 Aug 22]. p. 5–16. (SpringerBriefs in Ethics). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-51110-4_2
76. Turing AM. COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. *Mind*. 1950 Oct 1;LIX(236):433–60.
77. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://web.archive.org/web/20070826230310/http://www-formal.stanford.edu/jmc/history/dartmouth/dartmouth.html>
78. Cardon D, Cointet JP, Mazières A. La revanche des neurones. L'invention des machines inductives et la controverse de l'intelligence artificielle. *Réseaux*. 2018;211(5):173–220.
79. Machine Learning textbook [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Available from: <http://www.cs.cmu.edu/~tom/mlbook.html>
80. Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning*. New York: Springer; 2006. 738 p. (Information science and statistics).
81. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep Learning* [Internet]. MIT Press; 2016 [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.deeplearningbook.org/>
82. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May;521(7553):436–44.

83. Chapelle O, Scholkopf B, Zien A Eds. Semi-Supervised Learning (Chapelle, O. et al., Eds.; 2006) [Book reviews]. *IEEE Trans Neural Netw.* 2009 Mar;20(3):542–542.
84. Jing L, Tian Y. Self-supervised Visual Feature Learning with Deep Neural Networks: A Survey [Internet]. *arXiv*; 2019 [cited 2023 Aug 23]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1902.06162>
85. Sutton & Barto Book: Reinforcement Learning: An Introduction [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <http://incompleteideas.net/book/the-book.html>
86. Deng H, Ding M, Wang Y, Li W, Liu G, Tang Y. ACP-MLC: A two-level prediction engine for identification of anticancer peptides and multi-label classification of their functional types. *Comput Biol Med.* 2023 May;158:106844.
87. Torab-Miandoab A, Poursheikh Asghari M, Hashemzadeh N, Ferdousi R. Analysis and identification of drug similarity through drug side effects and indications data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023 Feb 14;23(1):35.
88. Drgan V, Bajželj B. Application of Supervised SOM Algorithms in Predicting the Hepatotoxic Potential of Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 24;22(9):4443.
89. van der Lee M, Swen JJ. Artificial intelligence in pharmacology research and practice. *Clin Transl Sci.* 2022 Oct 1;
90. Létinier L, Jouganous J, Benkebil M, Bel-Létoile A, Goehrs C, Singier A, et al. Artificial Intelligence for Unstructured Healthcare Data: Application to Coding of Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Aug;110(2):392–400.
91. Bouzillé G, Morival C, Westerlynck R, Lemordant P, Chazard E, Lecorre P, et al. An Automated Detection System of Drug-Drug Interactions from Electronic Patient Records Using Big Data Analytics. *Stud Health Technol Inform.* 2019 Aug;264:45–9.
92. Zhang T, Leng J, Liu Y. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Brief Bioinform.* 2020 Sep 25;21(5):1609–27.
93. You YS, Lin YS. A Novel Two-Stage Induced Deep Learning System for Classifying Similar Drugs with Diverse Packaging. *Sensors.* 2023 Aug 19;23(16):7275.
94. Alahmari AR, Alrabghi KK, Dighriri IM. An Overview of the Current State and Perspectives of Pharmacy Robot and Medication Dispensing Technology. *Cureus.* 14(8):e28642.
95. Bannay A, Bories M, Le Corre P, Riou C, Lemordant P, Van Hille P, et al. Leveraging National Claims and Hospital Big Data: Cohort Study on a Statin-Drug Interaction Use Case. *JMIR Med Inform.* 2021 Dec 13;9(12):e29286.
96. Lamberti MJ, Wilkinson M, Donzanti BA, Wohlhieter GE, Parikh S, Wilkins RG, et al. A Study on the Application and Use of Artificial Intelligence to Support Drug Development. *Clin Ther.* 2019 Aug;41(8):1414–26.

97. Poncette AS, Glauert DL, Mosch L, Braune K, Balzer F, Back DA. Undergraduate Medical Competencies in Digital Health and Curricular Module Development: Mixed Methods Study. *J Med Internet Res*. 2020 Oct 29;22(10):e22161.
98. Hicks SA, Strümke I, Thambawita V, Hammou M, Riegler MA, Halvorsen P, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. *Sci Rep*. 2022 Apr 8;12:5979.
99. Saito T, Rehmsmeier M. The Precision-Recall Plot Is More Informative than the ROC Plot When Evaluating Binary Classifiers on Imbalanced Datasets. *PLoS ONE*. 2015 Mar 4;10(3):e0118432.
100. Lundberg SM, Erion GG, Lee SI. Consistent Individualized Feature Attribution for Tree Ensembles [Internet]. arXiv; 2019 [cited 2023 May 11]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1802.03888>
101. Gianfrancesco MA, Tamang S, Yazdany J, Schmajuk G. Potential Biases in Machine Learning Algorithms Using Electronic Health Record Data. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1544–7.
102. Berisha V, Krantsevich C, Hahn PR, Hahn S, Dasarathy G, Turaga P, et al. Digital medicine and the curse of dimensionality. *Npj Digit Med*. 2021 Oct 28;4(1):1–8.
103. Amann J, Blasimme A, Vayena E, Frey D, Madai VI. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):310.
104. Amann J, Vetter D, Blomberg SN, Christensen HC, Coffee M, Gerke S, et al. To explain or not to explain?—Artificial intelligence explainability in clinical decision support systems. *PLOS Digit Health*. 2022 Feb;1(2):e0000016.
105. Parasuraman R, Manzey DH. Complacency and Bias in Human Use of Automation: An Attentional Integration. *Hum Factors*. 2010 Jun 1;52(3):381–410.
106. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L Apr 27, 2016. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>
107. Reddy S, Allan S, Coghlan S, Cooper P. A governance model for the application of AI in health care. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2020 Mar 1;27(3):491–7.
108. Regulation (EU) 2022/868 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2022 on European data governance and amending Regulation (EU) 2018/1724 (Data Governance Act) (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L May 30, 2022. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/868/oj/eng>
109. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE)

n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L Apr 5, 2017. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>

110. Sande D van de, Genderen MEV, Smit JM, Huiskens J, Visser JJ, Veen RER, et al. Developing, implementing and governing artificial intelligence in medicine: a step-by-step approach to prevent an artificial intelligence winter. *BMJ Health Care Inform.* 2022 Feb 1;29(1):e100495.
111. Vasey B, Clifton DA, Collins GS, Denniston AK, Faes L, Geerts BF, et al. DECIDE-AI: new reporting guidelines to bridge the development-to-implementation gap in clinical artificial intelligence. *Nat Med.* 2021;27(2):186–7.
112. Smith H, Downer J, Ives J. Clinicians and AI use: where is the professional guidance? *J Med Ethics.* 2023 Aug 22;jme-2022-108831.
113. Fjeld J, Achten N, Hilligoss H, Nagy A, Srikumar M. Principled Artificial Intelligence: Mapping Consensus in Ethical and Rights-Based Approaches to Principles for AI [Internet]. Rochester, NY; 2020 [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3518482>
114. Ethics guidelines for trustworthy AI | Shaping Europe's digital future [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 24]. Available from: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai>
115. L'Agence Régionale de Santé Grand Est [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/presentation-1>
116. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Notre organisation - Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [Internet]. 2022 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.chru-strasbourg.fr/notre-organisation/>
117. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Chiffres-clés 2021 des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [Internet]. 2022 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.chru-strasbourg.fr/chiffres-cles-2021-des-hopitaux-universitaires-de-strasbourg/>
118. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) Basse-Alsace Sud-Moselle - Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [Internet]. 2022 [cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.chru-strasbourg.fr/le-groupement-hospitalier-de-territoire-ght-basse-alsace-sud-moselle/>
119. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Pharmacie et pharmacologie - Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [Internet]. [cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.chru-strasbourg.fr/service/pharmacie-et-pharmacologie/>
120. Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escofier L, et al. Site internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions

- pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives. *J Pharm Clin*. 2007 Jan 1;26(1):40–4.
121. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 Jul 21, 2009.
 122. Article R1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2023 May 12]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043723460
 123. Clinisys [Internet]. [cited 2023 May 12]. Clinisys MIPS [FR]. Available from: <https://www.clinisys.com/fr/fr/historique-de-clinisys/clinisys-mips-fr/>
 124. Clinisys [Internet]. [cited 2023 May 12]. Clinisys GLIMS [FR]. Available from: <https://www.clinisys.com/fr/fr/products/clinisys-glms-fr/>
 125. Accueil ACT-IP [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: <http://www.actip.sfpc.eu/actip/index/ficheip>
 126. Caruana R, Niculescu-Mizil A. An empirical comparison of supervised learning algorithms. In: Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2006 [cited 2023 Aug 8]. p. 161–8. (ICML '06). Available from: <https://doi.org/10.1145/1143844.1143865>
 127. Balestra M, Chen J, Iturrate E, Aphinyanaphongs Y, Nov O. Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data. *JAMIA Open*. 2021 Jul;4(3):ooab083.
 128. King CR, Abraham J, Fritz BA, Cui Z, Galanter W, Chen Y, et al. Predicting self-intercepted medication ordering errors using machine learning. *PloS One*. 2021;16(7):e0254358.
 129. Van Laere S, Muylle KM, Dupont AG, Cornu P. Machine Learning Techniques Outperform Conventional Statistical Methods in the Prediction of High Risk QTc Prolongation Related to a Drug-Drug Interaction. *J Med Syst*. 2022 Nov 23;46(12):100.
 130. Breiman L. Classification and Regression Trees. New York: Routledge; 2017. 368 p.
 131. Breiman L. Bagging predictors. *Mach Learn*. 1996 Aug 1;24(2):123–40.
 132. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann Stat*. 2001 Oct;29(5):1189–232.
 133. Rosenblatt F. The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev*. 1958;65(6):386–408.
 134. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 1986 Oct;323(6088):533–6.

135. Kalinowski T, Falbel D, Allaire JJ, Chollet F, RStudio, Google, et al. keras: R Interface to “Keras” [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/keras/index.html>
136. Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, et al. LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. In: Advances in Neural Information Processing Systems [Internet]. Curran Associates, Inc.; 2017 [cited 2023 Apr 18]. Available from: https://papers.nips.cc/paper_files/paper/2017/hash/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Abstract.html
137. Shi Y, Ke G, Soukhavong D, Lamb J, Meng Q, Finley T, et al. lightgbm: Light Gradient Boosting Machine [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/lightgbm/index.html>
138. Fernández-Delgado M, Cernadas E, Barro S, Amorim D. Do we Need Hundreds of Classifiers to Solve Real World Classification Problems? J Mach Learn Res. 2014;15(90):3133–81.
139. Breiman L. Random Forests. Mach Learn. 2001 Oct 1;45(1):5–32.
140. Cutler F original by LB and A, Wiener R port by AL and M. randomForest: Breiman and Cutler’s Random Forests for Classification and Regression [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/randomForest/index.html>
141. Chen C, Breiman L. Using Random Forest to Learn Imbalanced Data. Univ Calif Berkeley. 2004 Jan 1;
142. Falbel D, Allaire JJ, RStudio, Tang [aut Y, cph, Eddelbuettel D, et al. tensorflow: R Interface to “TensorFlow” [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/tensorflow/index.html>
143. Oshiro TM, Perez PS, Baranauskas JA. How many trees in a random forest? In: Proceedings of the 8th international conference on Machine Learning and Data Mining in Pattern Recognition [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012 [cited 2023 Aug 8]. p. 154–68. (MLDM’12). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-31537-4_13
144. Hand DJ, Christen P, Kirielle N. F*: an interpretable transformation of the F-measure. Mach Learn. 2021 Mar 1;110(3):451–6.
145. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017 Oct 10;17(1):230.
146. Hu Q, Wu B, Wu J, Xu T. Predicting adverse drug events in older inpatients: a machine learning study. Int J Clin Pharm. 2022 Dec;44(6):1304–11.
147. Wongyikul P, Thongyot N, Tantrakoolcharoen P, Seephueng P, Khumrin P. High alert drugs screening using gradient boosting classifier. Sci Rep. 2021;11(1):20132.

148. Bengio Y, Ducharme R, Vincent P, Jauvin C. A Neural Probabilistic Language Model. *J Mach Learn Res.* 2003;3(Feb):1137–55.
149. Chollet F. Deep learning with Python. Shelter Island, NY: Manning; 2018. 361 p.
150. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 4]. Code CIS. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/code-cis>
151. Unités communes de dispensation prises en charge en sus | Publication ATIH [Internet]. [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>
152. Khalifa M, Alswailem O. Clinical Decision Support Knowledge Management: Strategies for Success. *Stud Health Technol Inform.* 2015;213:67–70.
153. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Sievert C, Schloerke B, Xie Y, et al. shiny: Web Application Framework for R [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/shiny/index.html>
154. Petersson L, Larsson I, Nygren JM, Nilsen P, Neher M, Reed JE, et al. Challenges to implementing artificial intelligence in healthcare: a qualitative interview study with healthcare leaders in Sweden. *BMC Health Serv Res.* 2022 Jul 1;22(1):850.
155. Robert L, Cuvelier E, Rousselière C, Gautier S, Odou P, Beuscart JB, et al. Detection of Drug-Related Problems through a Clinical Decision Support System Used by a Clinical Pharmacy Team. *Healthc Basel Switz.* 2023 Mar 11;11(6):827.
156. Skalaforis C, Reny JL, Stirnemann J, Groscurin O, Eggimann F, Grauser D, et al. Development and assessment of PharmaCheck: an electronic screening tool for the prevention of twenty major adverse drug events. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):146.
157. Potier A, Dufay E, Dony A, Divoux E, Arnoux LA, Boschetti E, et al. Pharmaceutical algorithms set in a real time clinical decision support targeting high-alert medications applied to pharmaceutical analysis. *Int J Med Inf [Internet].* 2022;160. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016872200&from=export>
158. Robert L, Rousselière C, Beuscart JB, Gautier S, Delporte L, Lafci G, et al. [First French-speaking days of users of decision support system in clinical pharmacy: Feedback and perspectives]. *Ann Pharm Fr.* 2023 Jun 28;S0003-4509(23)00068-8.

Annexes

Annexe 1 : Communication orale lors des 1^{ères} Journées francophones sur les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique, le 27 septembre 2021 à Lille

L'IA au service de la pharmacie clinique

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) – Dr Erin Johns

Dr Julien Godet, Dr Bénédicte Gourieux, Dr Bruno Michel, Pr Erik-André Sauleau



1. Contexte aux HUS

- Utilisation de plusieurs logiciels d'aide à la prescription (LAP) dont DxCare
- Nombre important de lignes de prescription ($\approx 3.10^6$ lignes par an)
- Ressources humaines insuffisantes pour développer une expertise pharmaceutique clinique pour tous les patients
- Objectif poursuivi : détecter les prescriptions nécessitant une intervention pharmaceutique (IP) à forte valeur ajoutée

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021

2. Matériel et méthode

- Méthodologie
 - ✓ Conception du modèle :
 - Apprentissage automatique des données par l'algorithme
 - ✓ Mise en production :
 - Injection de nouvelles données pour avoir le résultat attendu
- Outils
 - ✓ R, Keras, Tensorflow
- Construction de l'algorithme
 - ✓ Préparation des données (2017-2020)
 - Sélection et nettoyage des données (Dxcare)
 - Construction de la matrice de base
 - ✓ Apprentissage automatique et prédiction
 - Apprentissage des données par l'algorithme, s'appuyant sur les IP générées par les pharmaciens
 - Création du modèle prédictif
 - Découpage du jeu de données en 2 sets :
 - Entraînement (70 %)
 - Validation (30 %)

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021

3. Phase de test en temps réel

- Ciblage des Unités Fonctionnelles en cours
 - ✓ Activités d'analyse et de validation non modifiées pour les pharmaciens
 - ✓ En parallèle, lancement de l'algorithme et édition de la liste des alertes identifiées
- Evaluation des écarts entre les IP réalisées par les pharmaciens et les alertes détectées par l'algorithme prédictif (évaluations qualitative et quantitative)
- Restitution globalisée des données aux pharmaciens

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021

4. Apport du SADM

- Clinique :
 - ✓ Viser une meilleure prise en charge des patients
 - ✓ Faire ressortir les déterminants déclenchant une IP
- Organisationnel :
 - ✓ Optimiser la pratique de la pharmacie clinique actuelle
 - ✓ Contribuer indirectement au renforcement des autres axes de pharmacie clinique autour de la prise en charge du patient :
 - Conciliation médicamenteuse
 - Entretien pharmaceutique
 - Plan pharmaceutique personnalisé

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021

5. Précautions techniques

- Apprentissage des données
 - ✓ Sur-apprentissage de l'algorithme
 - L'algorithme capte le bruit généré par les données → modèle trop spécialisé qui ne sera plus généralisable
 - Mauvaise prédiction sur des données nouvelles
 - ✓ Sous-apprentissage de l'algorithme
 - Erreurs de prédiction
 - Modèle non généralisable
- Qualité et structure des données
 - ✓ Champs parfois mal renseignés dans DxCare
 - ✓ Qualité des IP

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021

6. Messages clés

- Dimension technique
 - ✓ Système expert d'aide à l'analyse pharmaceutique et non de validation
- Dimension pédagogique
 - ✓ Qualité des données : système expert construit à partir des données générées par les pharmaciens (approche non déterministe)
 - Action de sensibilisation des acteurs intervenant dans le processus
 - IP & Travaux d'évaluation des pratiques et de standardisation
- Dimension clinique
 - ✓ Sécurité renforcée et meilleure prise en charge des patients

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021



Merci pour votre attention

erin.johns@chru-strasbourg.fr

Journées francophones des utilisateurs de SADM dans la prise en charge thérapeutique du patient – 27-28 Septembre 2021

Annexe 2 : Communication orale lors du 19^{ème} Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, le 15 mars 2022 à Strasbourg



L'intelligence artificielle au service de la pharmacie clinique

Construction d'un algorithme prédictif d'aide à l'expertise pharmaceutique des prescriptions

Dr Johns E.

Dr Godet J., Alkanj A., Dr Beck M., Dal Mas L., Dr Gourieux B., Pr Sauleau E-A., Dr Michel B.



19^{ÈME} CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGREMENT DE L'ÉTAT.



Les données pharmaceutiques



19^{ÈME} CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGREMENT DE L'ÉTAT.





Utilisation de plusieurs LAP dont DxCare



Nombre important de lignes de prescription
($\approx 3.10^6$ lignes par an)



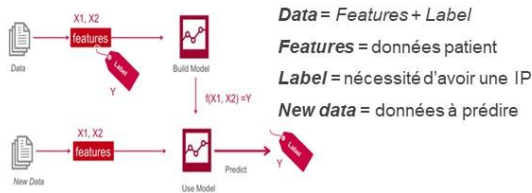
Ressources humaines insuffisantes pour
développer une expertise pharmaceutique
clinique pour tous les patients

Objectif

Construire un algorithme prédictif
pouvant détecter les lignes de
prescription nécessitant une
intervention pharmaceutique (IP) à forte
valeur ajoutée

Méthodologie

Création du modèle prédictif



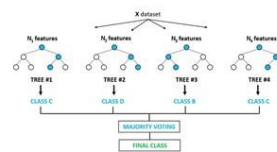
Outils



Random Forest

- Algorithme de classification
- Apprentissage en parallèle sur de multiples sous-ensemble de données aléatoirement construits
- Combinaison des différentes prédictions

Random Forest Classifier



19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
 SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE HTTPS://SFPC.EU
 NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGRÈMENT DE L'ÉTAT.



Matériel

Données utilisées

- Données DxCare de 2017 à 2020
 - Administratives du patient
 - Cliniques
 - Mouvements entre services
 - Prescriptions
 - Pharmaceutiques → IP

Construction de l'algorithme

- Préparation des données
 - Sélection et nettoyage des données patient (DxCare)
 - Construction de la matrice de base
- Apprentissage automatique et prédiction
 - Apprentissage des données par l'algorithme s'appuyant sur les IP générées par les pharmaciens
 - Création du modèle prédictif

19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
 SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE HTTPS://SFPC.EU
 NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGRÈMENT DE L'ÉTAT.



Résultats

Jeu de données

- 213 804 lignes de prescription après nettoyage, dont 23 345 IP
- Train (70 %) : 149 662 lignes de prescription, dont 16 517 IP
- Test (30 %) : 64 142 lignes de prescription, dont 6 828 IP

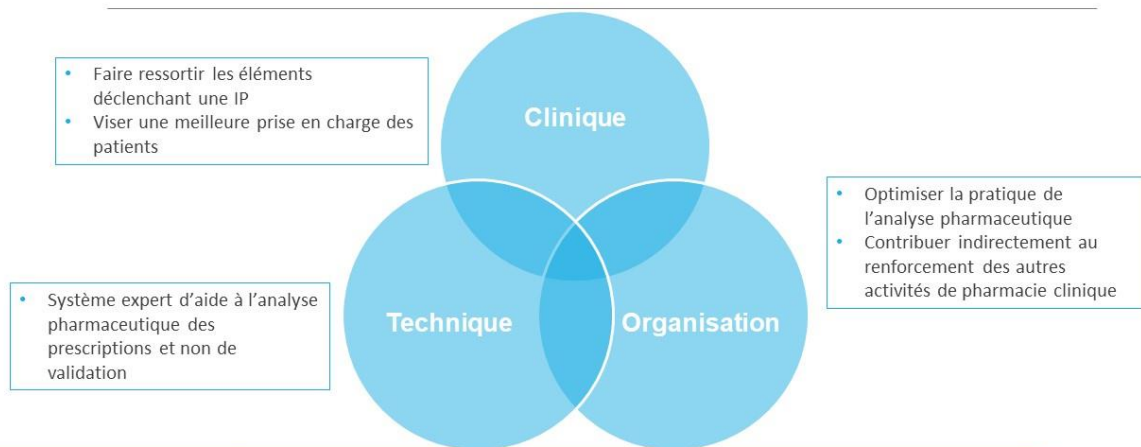
Prédiction

- Exactitude : 91 %
- Sensibilité : 26 %
- Spécificité : 99 %
- Valeur prédictive positive : 74 %

19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGRÈMENT DE L'ÉTAT.



Apports du Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique



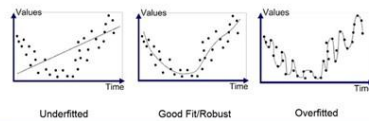
19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu) NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGRÈMENT DE L'ÉTAT.



Précautions techniques

Apprentissage des données

- Sur-apprentissage de l'algorithme
 - Modèle trop spécialisé qui ne sera plus généralisable
 - Mauvaise prédiction sur de nouvelles données
- Sous-apprentissage de l'algorithme
 - Erreurs de prédiction
 - Modèle non généralisable



Qualité et structure des données

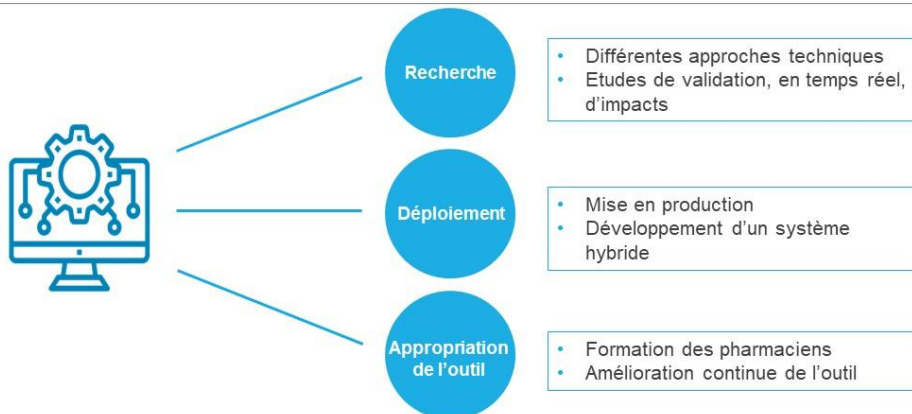
- Champs parfois mal renseignés dans DxCare
- Qualité des IP



19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGREMENT DE L'ÉTAT.

SFPC
Société Française de Pharmacie Clinique

Perspectives



19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGREMENT DE L'ÉTAT.

SFPC
Société Française de Pharmacie Clinique

Synthèse



Technique

- Système expert d'aide à l'analyse pharmaceutique et non de validation



Pédagogique

- Action de sensibilisation des acteurs intervenant dans la validation des prescriptions
- IP & Travaux d'évaluation des pratiques et de standardisation



Clinique

- Sécurité renforcée et meilleure prise en charge des patients

19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGRÈMENT DE L'ÉTAT.



11



Merci pour votre écoute !

Pour nous contacter :

erin.johns@ars.sante.fr

<https://www.linkedin.com/company/sfpclinique/>

<https://twitter.com/sfpcofficiel>

19ÈME CONGRÈS DE LA SFPC – STRASBOURG PALAIS DES CONGRÈS DU 13 AU 16 MARS 2022
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE - HÔPITAL DE LA TIMONE, 264 RUE ST PIERRE, 13005 MARSEILLE [HTTPS://SFPC.EU](https://sfpc.eu)
NUMÉRO DE DÉCLARATION D'ACTIVITÉ 93131898513 CET ENREGISTREMENT NE VAUT PAS AGRÈMENT DE L'ÉTAT.



Annexe 3 : Communication orale lors du Congrès de la Prévention médicale le 23 janvier 2023 à Paris

DR ERIN JOHNS - STRASBOURG

NANCY | LUNÉVILLE - DR ARNAUD POTIER

IA ET SÉCURITÉ MÉDICAMENTEUSE DU PATIENT DÉTECTER & RÉSOUDRE DES PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUES

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

CONSTAT

IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE
10 000 DÉCÈS PAR AN EN FRANCE

DÉFI MONDIAL

PROGRAMME "MEDICATION WITHOUT HARM" 2017
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

ENJEU

PERTINENCE THÉRAPEUTIQUE
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ / ASSURANCE MALADIE

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

SÉCURISER LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU PATIENT

FABRIQUER

ANALYSER
LA SITUATION

CONSEILLER

DÉLIVRER

DÉTECTER
DES PROBLÈMES LIÉS
À LA PHARMACOTHÉRAPIE

INTERVENIR
AUPRÈS
DU PRESCRIPTEUR

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

TRAITEMENT
DU LANGAGE NATUREL

RAISONNEMENT
AUTOMATIQUE

ONTOLOGIE

PERCEPTION
VISUELLE

REPRÉSENTATION
DES CONNAISSANCES

APPRENTISSAGE MACHINE

ARBRE
DÉCISIONNEL

K-PLUS PROCHES
VOISINS

RÉGRESSION
LINÉAIRE/LOGISTIQUE

FORÊT ALÉATOIRE

K-MEANS

MACHINE À SUPPORT
DE VECTEUR

APPRENTISSAGE PROFOND

RÉSEAUX DE NEURONES

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

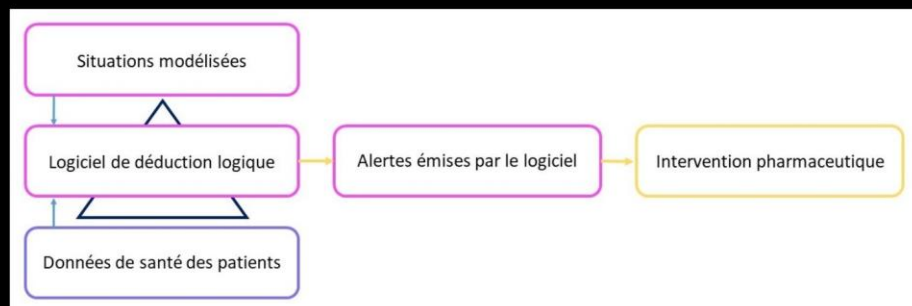
LES SYSTÈMES D'AIDE À LA DÉCISION PHARMACEUTIQUE (1/3)



[...]

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

LES SYSTÈMES D'AIDE À LA DÉCISION PHARMACEUTIQUE (2/3)



INPUTS → OUTPUTS → OUTCOMES

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

LES SYSTÈMES D'AIDE À LA DÉCISION PHARMACEUTIQUE (3/3)

FRANCE, BELGIQUE, SUISSE



700 SITUATIONS MODÉLISÉES
DANS LES SADP



15 000 INTERVENTIONS
PHARMACEUTIQUES ACCEPTÉES

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

IA SYMBOLIQUE

DÉDUCTION LOGIQUE

MODÉLISATION

MODÉLISATION

RECOMMANDATIONS



SITUATIONS MODÉLISÉES
(CONNAISSANCES)

PROBLÈME

INTERVENTION

CONSÉQUENCE CLINIQUE

APPLICATION

SITUATIONS MODÉLISÉES
(CONNAISSANCES)

DONNÉES ACTUELLES
PATIENT

LOGICIEL

DÉDUCTION
LOGIQUE



PROBLÈME

INTERVENTION
PHARMACEUTIQUE



ORDONNANCE ADAPTÉE

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

IA CONNEXIONNISTE

MACHINE LEARNING / DEEP LEARNING

MODÉLISATION



PRÉDICTION



CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

CAS CLINIQUE

DOSSIER PATIENT INFORMATISÉ



PATIENT N°12
ÂGE : 87 ANS
POIDS : 48 KG
MOTIF D'HOSPITALISATION : FRACTURE DE LA HANCHE

DONNÉES BIOLOGIQUES

CKD-EPI : 8 ML/MIN
TRANSAMINASE ALAT : 34 UI/L
CHOLESTEROL : 3 G/L

ORDONNANCE

LOVENOX 4000 UI/0,4 ML SER
PARACETAMOL 1 G CPR 8/JOUR
NEFOPAM 20 MG/2 ML INJ

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

JE SOUHAITE METTRE EN PLACE UN SYSTÈME
QUI M'AIDE À DETECTER CETTE SITUATION :
COMMENT FAIRE ?

2 TECHNOLOGIES

+

DES DONNÉES

IA SYMBOLIQUE

IA CONNEXIONISTE

CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

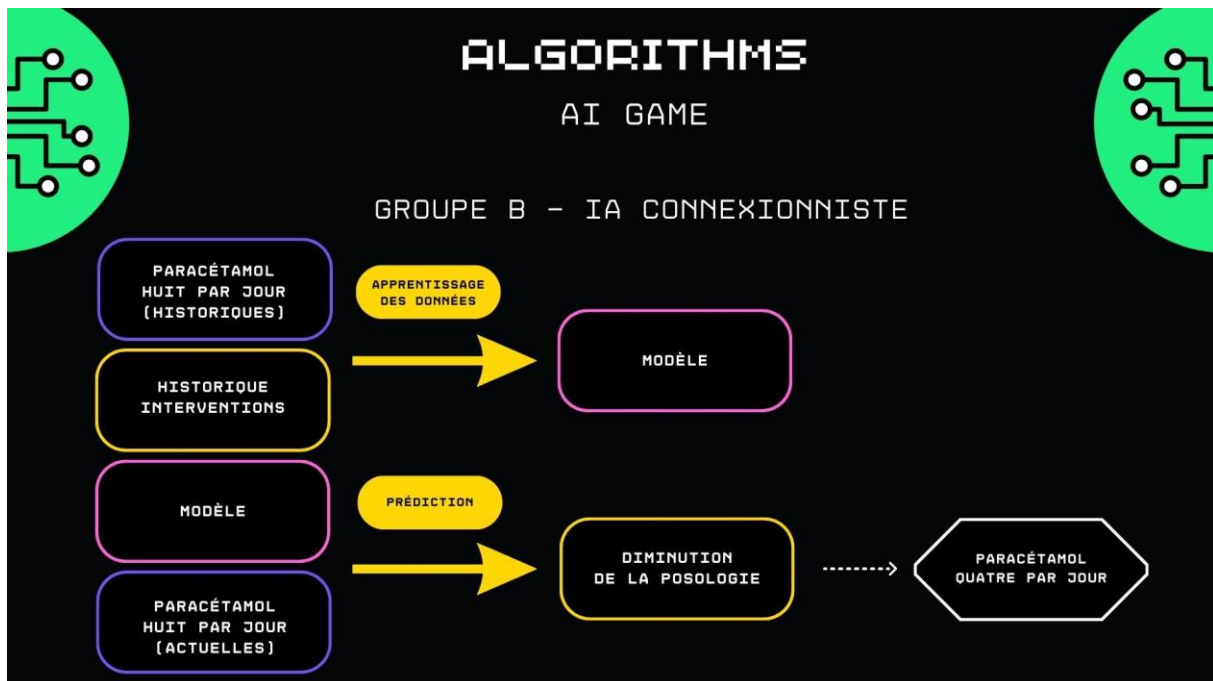
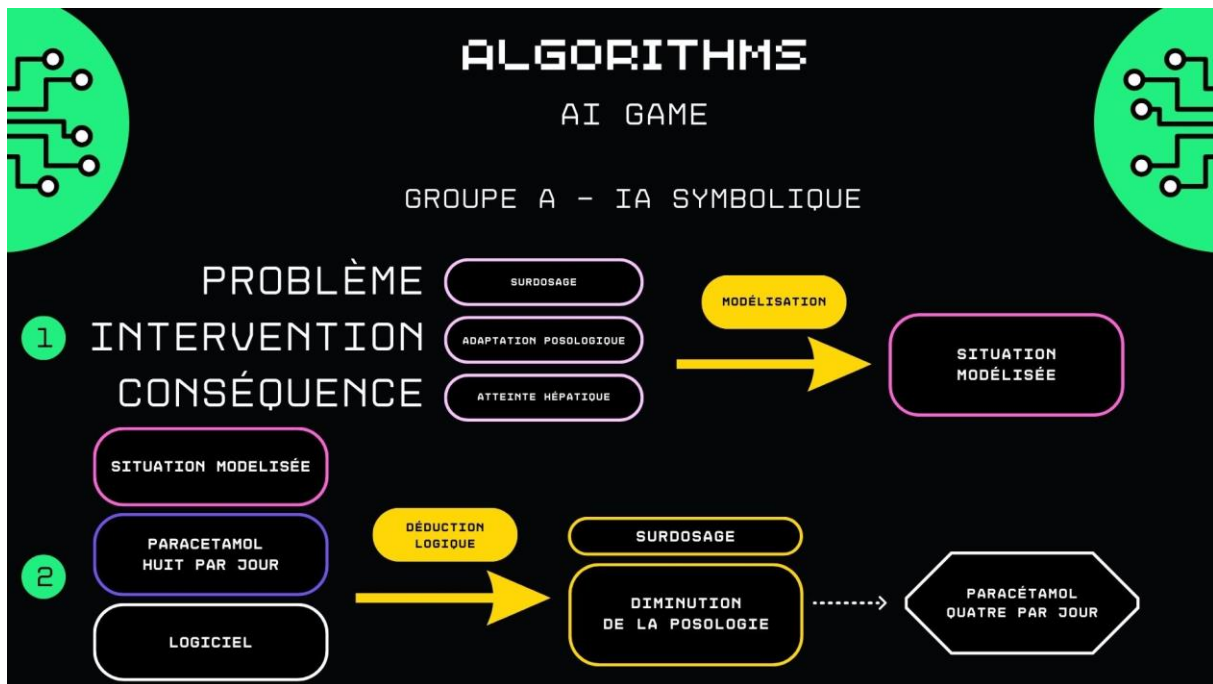
PLAYER 1 

HIGHSCORE 2500

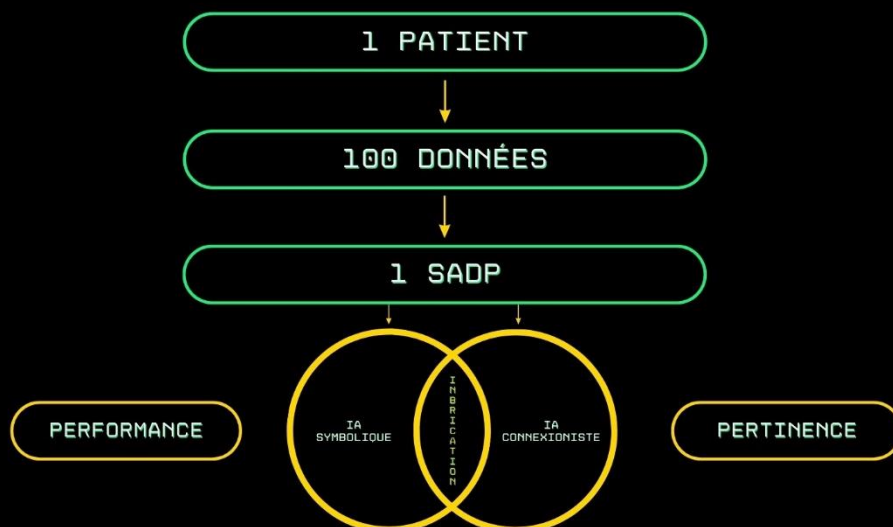
 PLAYER 2

À VOUS
DE JOUER

START



CONCLUSION



CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

DR ERIN JOHNS

MARGAUX PESCH

DR ARNAUD POTIER



MERCI



CONGRÈS DE LA PRÉVENTION MÉDICALE 2023

Annexe 4 : Communications orale et affichée lors du 27^{ème} Congrès Européen des Pharmaciens Hospitaliers (*European Association of Hospital Pharmacists*) le 22 mars 2023 à Lisbonne



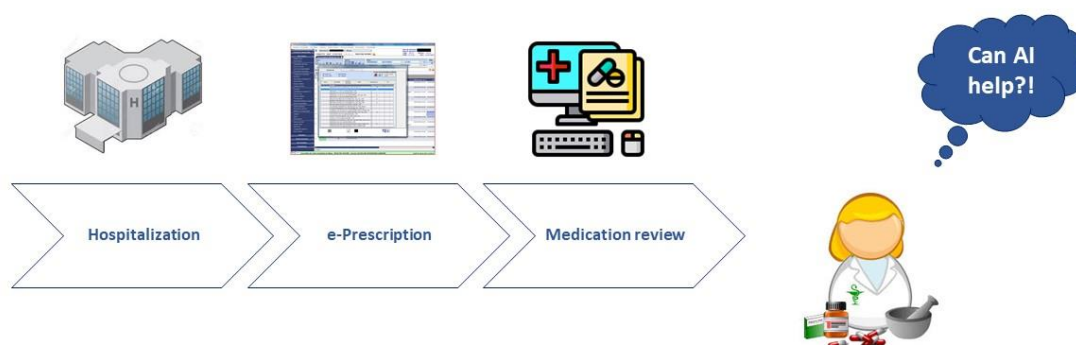
27th EAHP CONGRESS - LISBON, 22 March 2023

USING MACHINE LEARNING TO PREDICT
PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS IN A
HOSPITAL SETTING

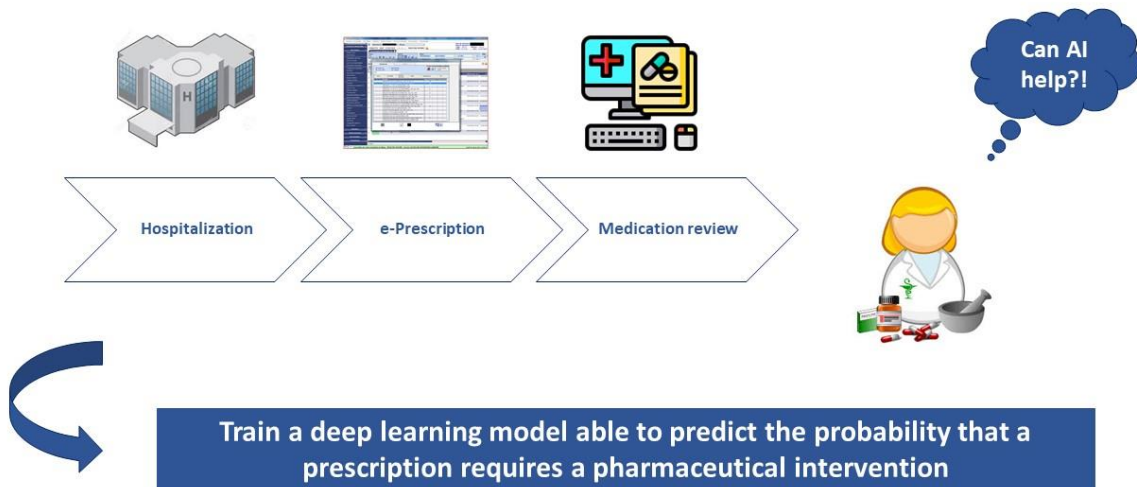
E. JOHNS,

J. GODET, A. ALKANJ, M. BECK, L. DAL MAS, B. GOURIEUX, E.-A. SAULEAU, B. MICHEL

BACKGROUND AND IMPORTANCE



BACKGROUND AND IMPORTANCE



MATERIALS

INPUT



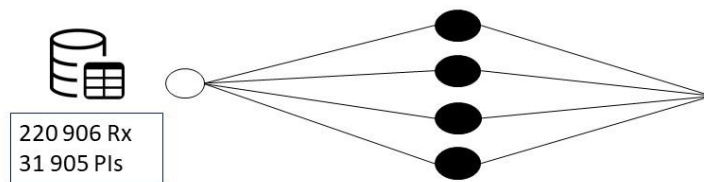
220 906 Rx
31 905 PIs

Monocentric retrospective study (2017-2020)



INPUT

CLASSIFICATION



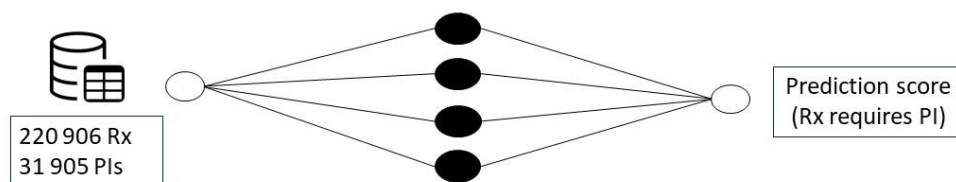
Monocentric retrospective study (2017-2020)



INPUT

CLASSIFICATION

OUTPUT



Accuracy= 0.74
Precision= 0.73
Recall= 0.75
F1-score= 0.74

Monocentric retrospective study (2017-2020)

CONCLUSION AND RELEVANCE

- Detection of high risk prescriptions thanks to deep learning and previous data validated by clinical pharmacists
- Technical assistance for medication review
- Great potential that has to be confirmed in further studies (technical, real-life use, impacts evaluation)

THANKS FOR LISTENING

Any questions?

Contact: erin.johns@ars.sante.fr

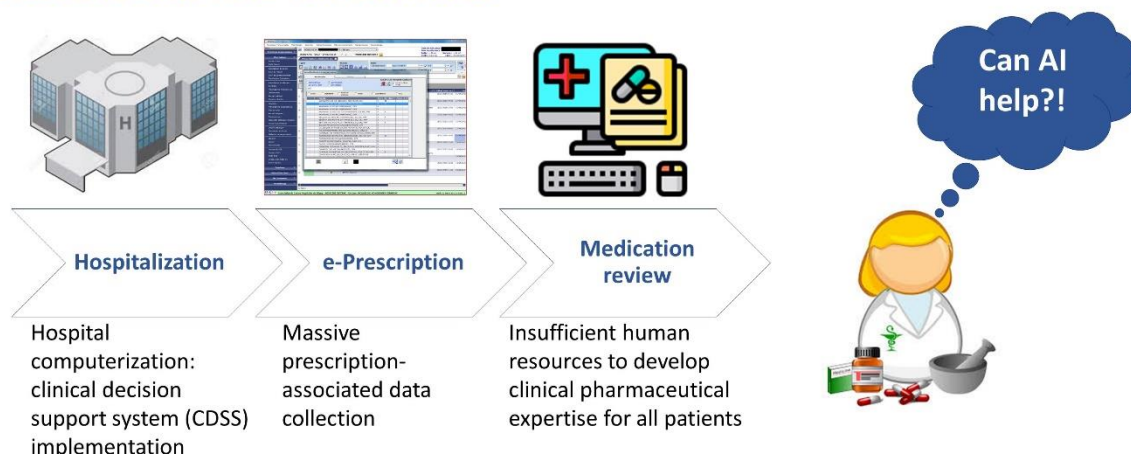
USING MACHINE LEARNING TO PREDICT PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS IN A HOSPITAL SETTING

E. JOHNS^{1,2,3}, J. GODET^{2,4}, A. ALKANJ³, M. BECK¹, L. DAL MAS¹, B. GOURIEUX^{3,5}, E.-A. SAULEAU^{2,4}, B. MICHEL^{3,5}

1: Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation, Agence Régionale de Santé Grand Est, Strasbourg, France; 2: ICube – IMAGeS, UMR 7357, Université de Strasbourg, France; 3: Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie Neurocardiovasculaire, UR7296, Faculté de médecine, Strasbourg, France; 4: Département de Santé Publique – Groupe Méthodes Recherche Clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; 5: Service Pharmacie-Stérilisation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

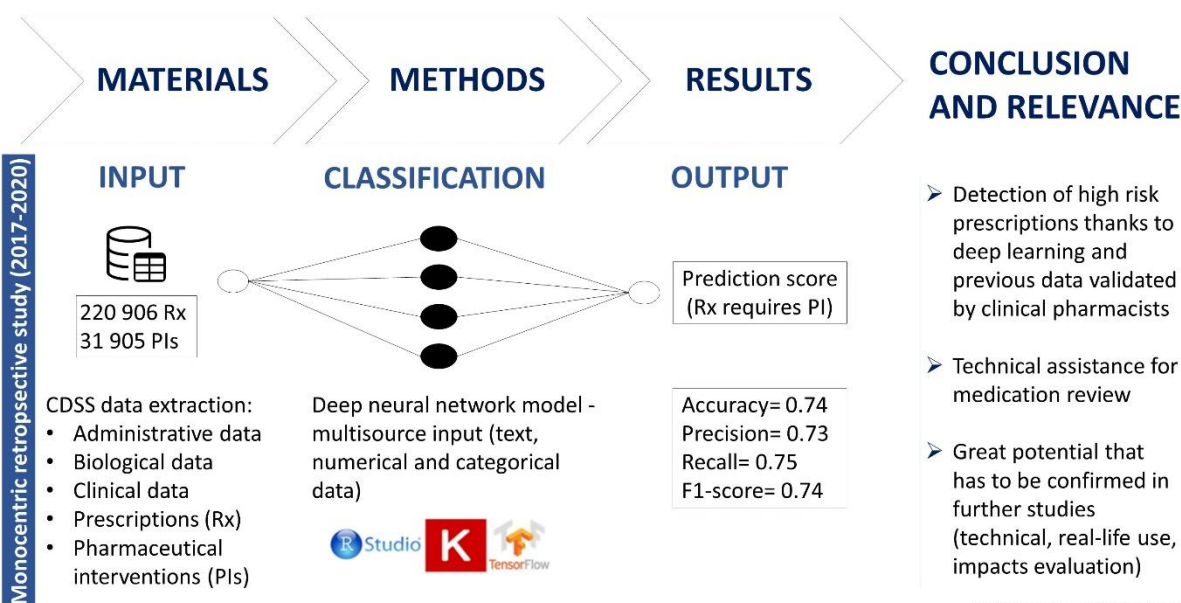
Contact: erin.johns@ars.sante.fr

BACKGROUND AND IMPORTANCE



AIM AND OBJECTIVES

Train a deep learning model able to predict the probability that a prescription requires a pharmaceutical intervention



So far, preliminary results show predictive performance close to the current state of the art.¹ The integration of all data is likely to further improve the performance of the model.

1: Corny J, Rajkumar A, Martin O, et al. A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. *J Am Med Inform Assoc.* 2020 Nov 1;27(11):1688-1694. doi: 10.1093/jamia/ocaa154. PMID: 32984901; PMCID: PMC7671619.



Annexe 5 : Communication orale lors des 2^{èmes} Journées francophones sur les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique le 6 juin 2023 à Lille



Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

L'IA au service de la pharmacie clinique hospitalière

Dr Erin Johns – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Dr Julien Godet, Dr Bénédicte Gourieux, Pr Bruno Michel, Pr Erik-André Sauleau



CHAIRE e-LoDi

l'anap | agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale

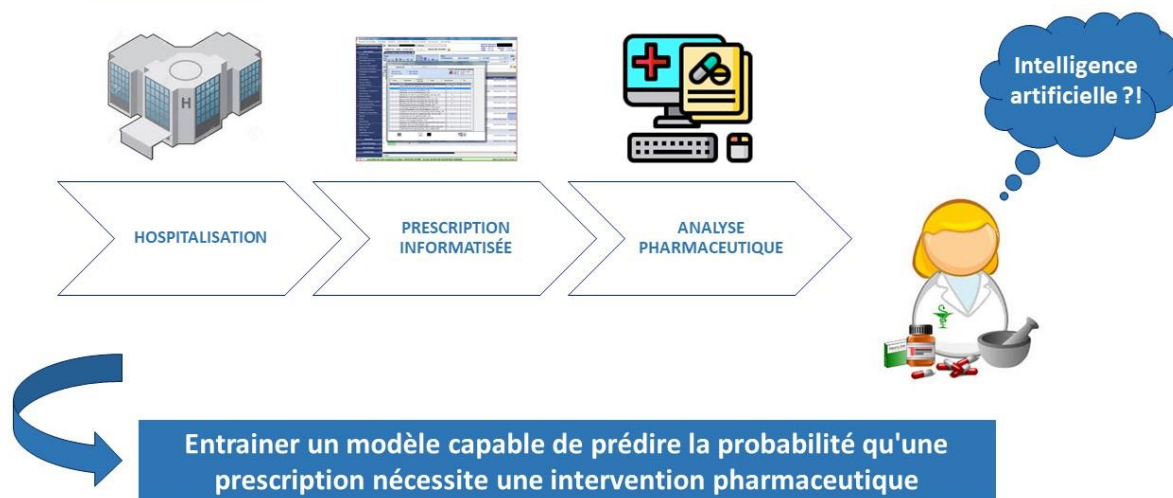


SFPC | Société Française de Pharmaco Clinique

Université de Lille



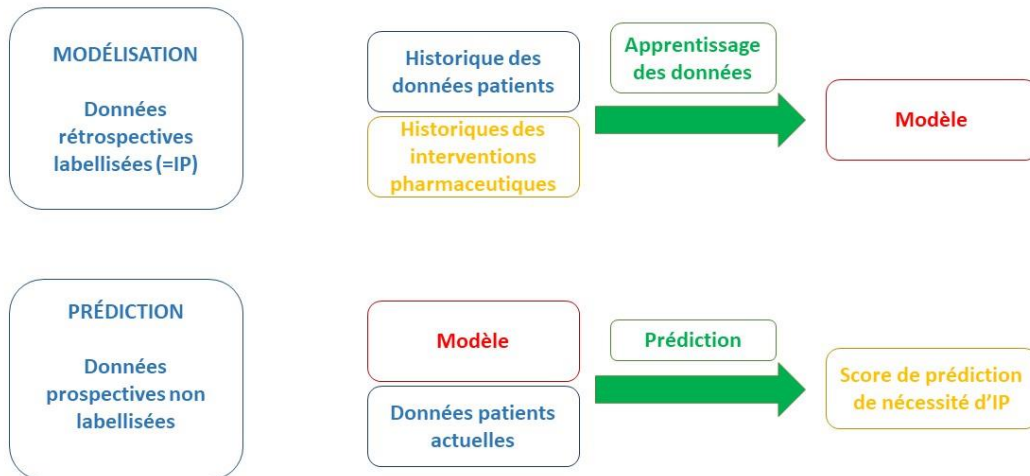
1 Contexte du projet



2

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

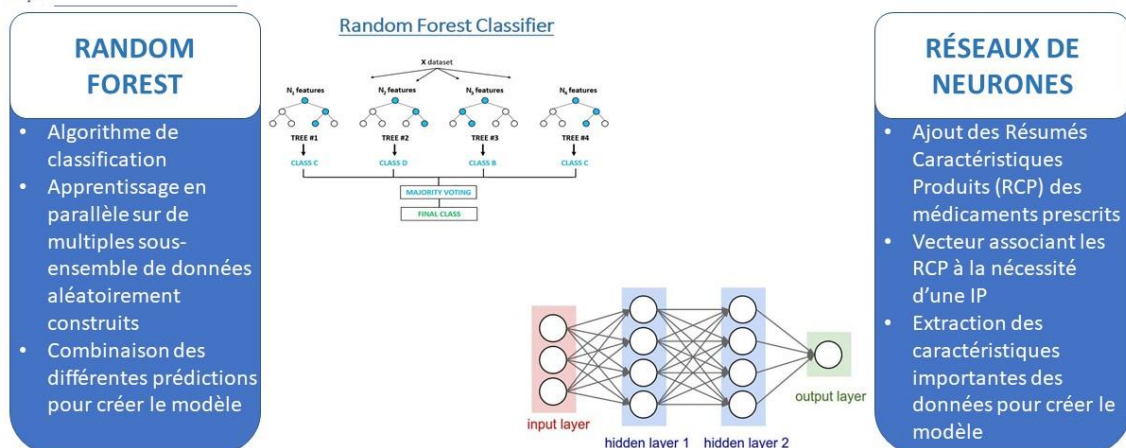
2. Méthodologie – Machine learning



3

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Méthodologie – Algorithmes



OUTILS



4

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

3. Résultats – Données

PRÉPARATION DES DONNÉES

- ➔ Choix des données : données « patients » + données « biologie »
- ➔ Nettoyage des données extraites : homogénéisation et structuration des données

BASE FINALE

- ➔ Etude monocentrique – 2017-2020
- ➔ 3 267 432 lignes de prescription, 466 995 IP

5

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

3. Résultats – Algorithmes

RANDOM FOREST

RÉSEAUX DE NEURONES

ECHANTILLONS (LIGNES DE PRESCRIPTION ; IP)	RESULTATS			
	Acc*	Rec*	Prec*	Spe*
Echantillon (933 386 ; 127 637 IP)	91%	42%	82%	99%
Echantillon (933 990 ; 466 995 IP)	76%	76%	75%	76%

ECHANTILLONS (LIGNES DE PRESCRIPTION ; IP)	RESULTATS			
	Acc*	Rec*	Prec*	Spe*
Echantillon (724 904 ; 96 529 IP)	88%	21%	67%	98%
Echantillon (724 904 ; 362 649 IP)	73%	72%	73%	73%

*: Acc = Accuracy ; Rec = Recall ; Prec = Precision ; Spe = Specificity

6

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

4 Perspectives

RECHERCHE

- Etude en vie réelle
- Etude d'impacts cliniques et organisationnels
- Apprentissage renforcé

DÉPLOIEMENT

- Mise en production
- Interfaçage avec le LAP
- Formation des utilisateurs

7

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023



Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

Merci pour votre attention

erin.johns@chru-strasbourg.fr



CHAIRE e-LoDi

l'anap | agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale



SFPC
Société Française de Pharmaco-Épidémiologie
E-pharmacie

Université de Lille



Annexe 6 : Communication orale lors des 2^{èmes} Journées francophones sur les systèmes d'aide à la décision pharmaceutique le 6 juin 2023 à Lille



Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

Place du *machine learning* dans l'aide à la décision

Erin JOHNS & Renaud LOPES



CHAIRE e-LoDi

l'anap | agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale



SFPC
Société Française de Pharmacologie Clinique
E-pharmacie

Université de Lille



1 Objectifs pédagogiques

• Objectifs principaux

- Savoir ce qu'est l'IA de type machine learning versus les moteurs d'inférence
- Quel pourrait être l'intérêt de l'IA de type machine learning dans l'aide à la décision pour l'analyse des prescriptions ?

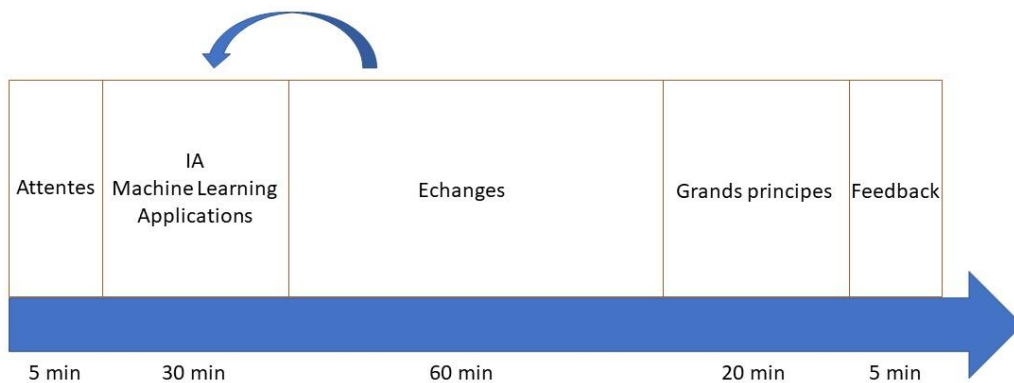
• Objectifs secondaires

- Identifier les besoins nécessaires à un projet de développement d'IA de type machine learning en analyse pharmaceutique des prescriptions

2

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

1. Contenu



3

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

1. Attentes des participants

- 12 participants :
 - Connaissance théorique : 8
 - Utilisé pour un projet : 4
- Attentes :
 - Amélioration des connaissances
 - Etat des lieux des outils existants
 - Méthodologie
 - Connaissances des limites, risques
 - Criticité

4

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Intelligence Artificielle – IA



5

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Le *Machine Learning* pour vous ...

2. Qu'est-ce que le *machine learning* ou apprentissage machine ?

6

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Machine Learning : Concept



**Savez-vous
ce qu'est un
« Tufa » ?**

Tenenbaum et al.
Science 2011 ⁸

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Machine Learning : Concept



**Savez-vous
ce qu'est un
« Tufa » ?**

Tenenbaum et al.
Science 2011 ⁹

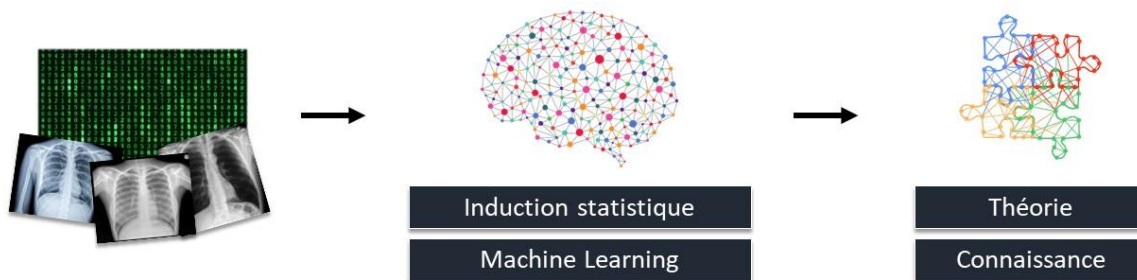
venteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Machine Learning : Définition



« Machine Learning is the field of study that gives computers the ability to learn without being explicitly programmed ».

Pr. Arthur Samuel (1959), Stanford



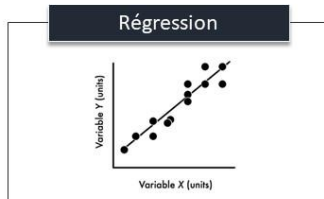
10

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Les 3 types de Machine Learning

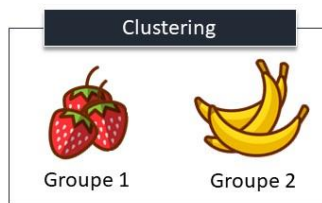
Apprentissage supervisé

- Modèles prédictifs
- Données labellisées



Apprentissage non supervisé

- Modèles descriptifs
- Données non labellisées



Apprentissage par renforcement

- Conditionnement
- Récompense
- Renforcement automatique

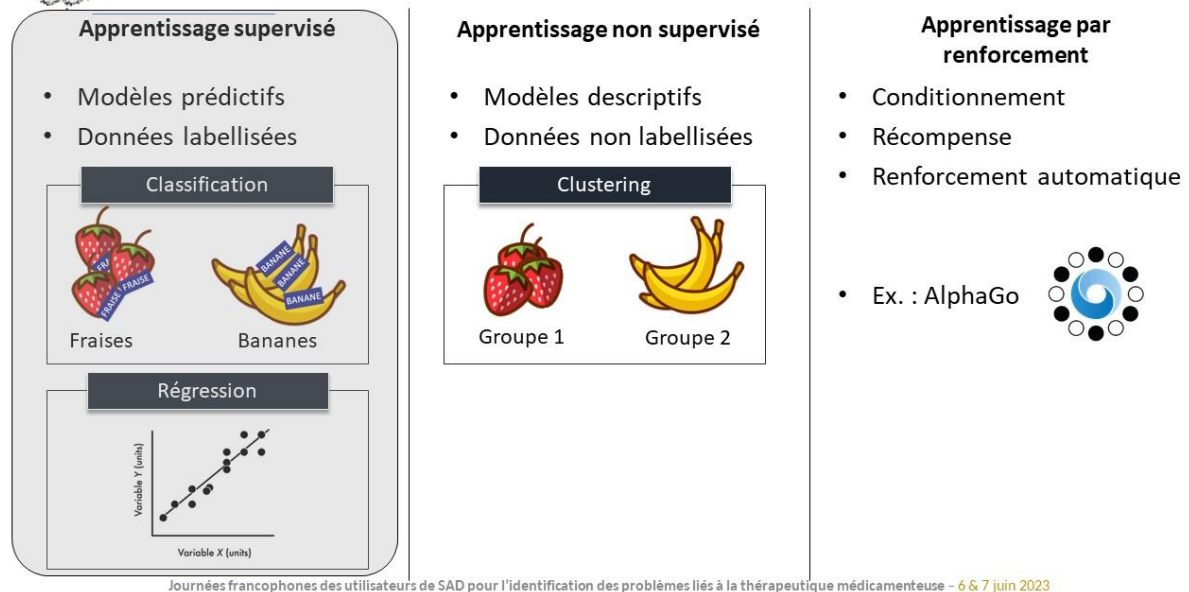
- Ex. : AlphaGo



11

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

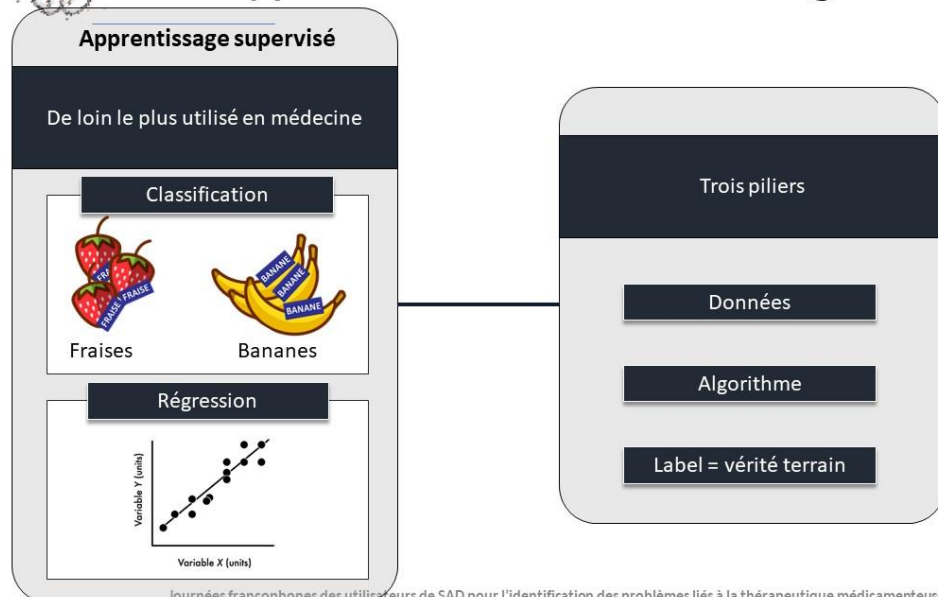
2. Les 3 types de Machine Learning



12

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

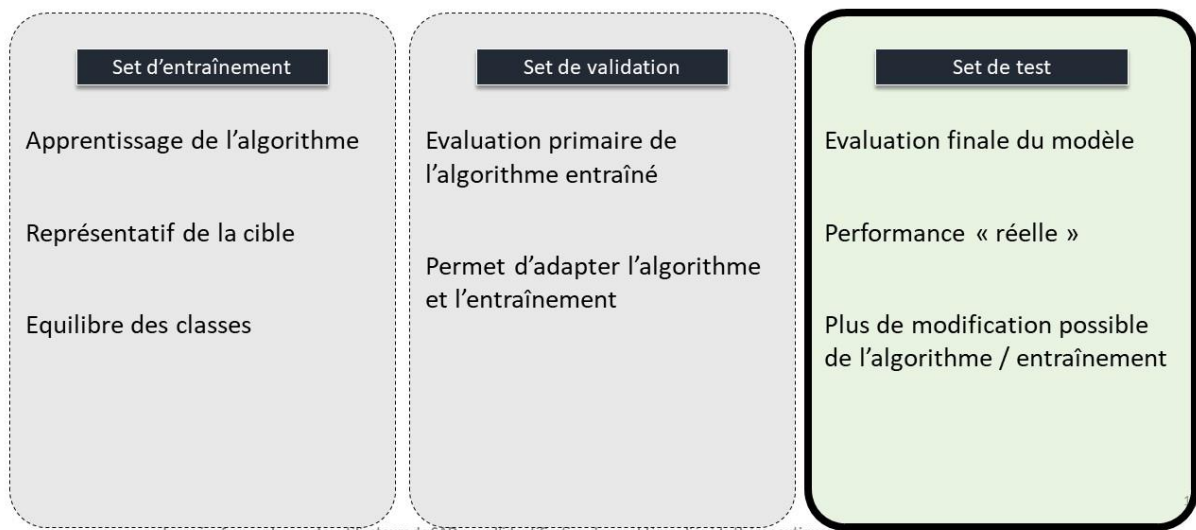
2. Les 3 types de Machine Learning



13

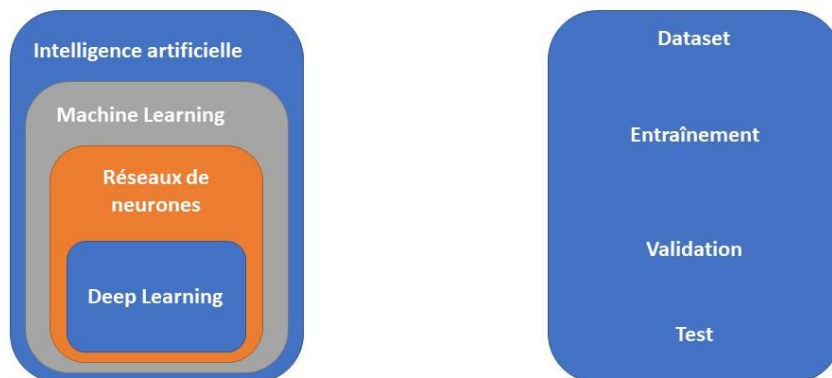
Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Données – Dataset



Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

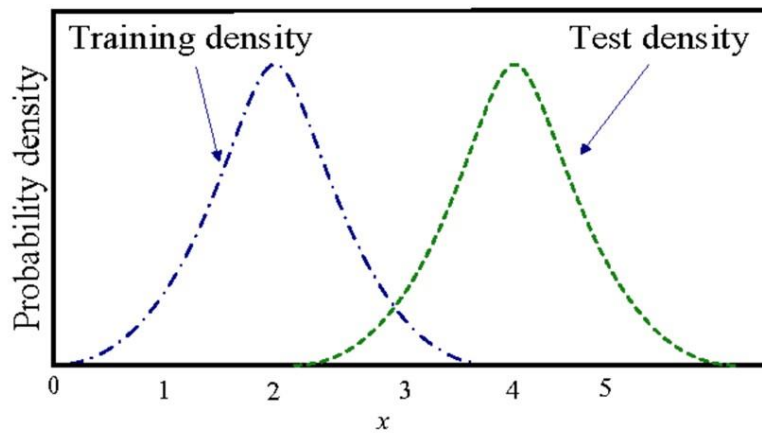
2. Résumé



Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

15

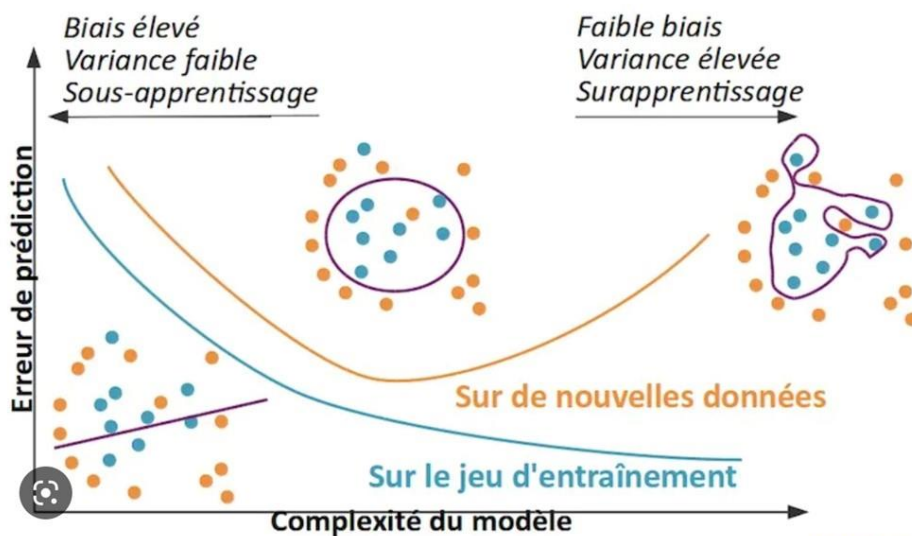
2. Limites – Dataset shift



16

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Limites – sur-apprentissage



17

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Limites – Autres ...

Variabilités inter-individuelles

IA « faible » - Capable uniquement de reproduire la tâche apprise

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

18

2. Craintes et enjeux



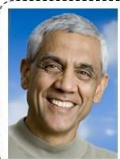
Geoffrey Hinton (Université de Toronto, Google) en **2016**

« On devrait arrêter dès aujourd'hui de former des radiologues. Il est évident que le Deep Learning, d'ici 5 à 10 ans, surclassera tous les radiologues. »



Jeremy Hunt (Secrétaire d'Etat à la Santé, UK) en **2017**

« Dans 10 ans les patients consulteront une machine plutôt que des humains. »



Vinod Khosla (Investisseur, Silicon Valley) en **2017**

« Il n'y a aucune raison de laisser la lecture d'une IRM, d'un scanner ou d'une radiographie à des humains. D'ici 5 ans, la profession de radiologue sera obsolète. »

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

19

2. Craintes et enjeux



Vrais risques

« Deskilling » : perte de compétences

Excès de confiance en la machine, perte de l'entraînement (ex : avion)

Validation des algorithmes

(Rorschach)

Dépendance des résultats aux données d'entraînement +++ : représentativité des données

Dispositif médical (FDA, CE), surveillance

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

20

2. Craintes et enjeux



Vrais risques

Importance des données d'entraînement

IA entraînée sur des images de morts violentes versus des images de la vie quotidienne.

Analyse de la réponse à un test de Rorschach.



(<http://norman-ai.mit.edu/>)



Norman

« Un homme est électrocuté et meurt. »

IA « standard »

« Des oiseaux sont posés sur une branche. »

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

21

2. Craintes et enjeux



Vrais risques

Importance des données d'entraînement

IA entraînée sur des images de morts violentes versus des images de la vie quotidienne.
Analyse de la réponse à un test de Rorschach.



(<http://norman-ai.mit.edu/>)



Norman

« Un homme est tué et jeté d'une voiture. »

IA « standard »

« Un avion vole dans les airs avec de la fumée qui en sort. »

22

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

2. Craintes et enjeux



Vrais risques

Importance des données d'entraînement

IA entraînée sur des images de morts violentes versus des images de la vie quotidienne.
Analyse de la réponse à un test de Rorschach.



(<http://norman-ai.mit.edu/>)



Norman

« Un homme est abattu devant sa femme qui hurle. »

IA « standard »

« Une personne tient un parapluie en l'air. »

23

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

3. Le *Machine learning* en pharmacie clinique...

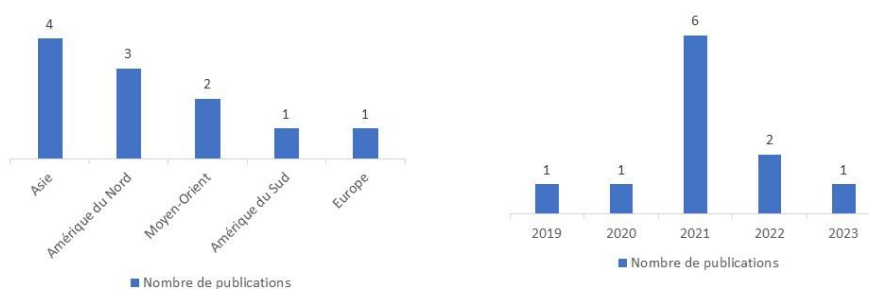
3. Le *machine learning* en pharmacie clinique

24

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

3. Etat des lieux des SAD en pharmacie clinique

- 11 articles portant sur les SAD en pharmacie clinique hospitalière :
 - Recherche internationale
 - En plein essor



25

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023



3. Etat des lieux des SAD en pharmacie clinique

APPRENTISSAGE SUPERVISÉ

Objectifs	Publications
Analyser et détecter les prescriptions inappropriées selon le profil patient et des prescriptions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> Predicting inpatient pharmacy order interventions using provider action data (Balestra M., et al., USA, 2021) Predicting self-intercepted medication ordering errors using machine learning (King C. R., et al., USA, 2021) Machine Learning Techniques Outperform Conventional Statistical Methods in the Prediction of High Risk QTc Prolongation Related to a Drug-Drug Interaction (Van Laere S., et al., Belgium, 2022) Development and validation of a machine learning-based detection system to improve precision screening for medication errors in the neonatal intensive care unit (Yalçın N. et al., Türkiye, 2023)
Détecter les prescriptions d'antibiothérapie inappropriées	<ul style="list-style-type: none"> Predicting Antibiotic Resistance in Hospitalized Patients by Applying Machine Learning to Electronic Medical Records (Lewin-Epstein O., et al., Israel, 2021)
Détecter le risque de survenue d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> Predicting adverse drug events in older inpatients: a machine learning study (Hu Q. et al., China, 2022) Validation of the usefulness of artificial neural networks for risk prediction of adverse drug reactions used for individual patients in clinical practice (Imai S., et al., Japan, 2020)
Filtrer les prescriptions pour dépister les erreurs à haut risque	<ul style="list-style-type: none"> High alert drugs screening using gradient boosting classifier (Wongyikul P., et al., Thailand, 2021)

26

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023



3. Etat des lieux des SAD en pharmacie clinique

APPRENTISSAGE NON SUPERVISÉ

Objectifs	Publications
Analyser et détecter les prescriptions inappropriées selon le profil patient et des prescriptions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacists' perceptions of a machine learning model for the identification of atypical medication orders (Hogue S.-C., et al., Canada, 2021)
Détecter les anomalies de dosage dans les prescriptions	<ul style="list-style-type: none"> DDC-Outlier: Preventing Medication Errors Using Unsupervised Learning (Santos H., et al., Brazil, 2019) Detection of overdose and underdose prescriptions-An unsupervised machine learning approach (Nagata K., et al., Japan, 2021)

27

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

3. Algorithmes entraînés

APPRENTISAGE SUPERVISE

- Forêt aléatoire
- Machine à vecteurs de support
- Réseaux de neurones

APPRENTISAGE NON SUPERVISE

- Mesures de similarités
- Machine à vecteurs de support
- Modèle GAN-like

28

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

3. Limites des modèles entraînés

DONNEES

- Données rétrospectives
- Jeu de données spécifique
- Etudes monocentriques

PERFORMANCE

- Absence de standardisation des métriques de mesure de performance des algorithmes

29

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023



3. Guidelines

- **DECIDE-AI** : Vasey B, Nagendran M, Campbell B, Clifton DA, Collins GS, Denaxas S, et al. Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI. Nat Med. 2022 May;28(5):924–33
- **SHAP method** : Lundberg SM, Lee SI. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. In: Advances in Neural Information Processing Systems. 2017
- **AI-ACT** : Regulation of the European Parliament and of the council laying down harmonised rules on artificial intelligence and amending certain union legislative acts
- **FDA** : Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan. FDA; 2021

30

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023



4. Grands principes à retenir

- Utilité de l'IA dans mon contexte ?
- Qualité du jeu de données
- Evaluation du modèle
- Explicabilité du modèle

31

Journées francophones des utilisateurs de SAD pour l'identification des problèmes liés à la thérapie médicamenteuse – 6 & 7 juin 2023

Annexe 7 : Liste des articles publiés / soumis

- **E. Johns**, A. Alkanj, M. Beck, L. Dal Mas, B. Gourieux, E.-A. Sauleau, B. Michel.
USING MACHINE OR DEEP LEARNING MODELS IN A HOSPITAL SETTING TO
DETECT INAPPROPRIATE PRESCRIPTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW
Article en révision – EJHP
- **E. Johns**, L. Dal Mas, A. Alkanj, M. Beck, B. Gourieux, E.-A. Sauleau, B. Michel.
USING MACHINE LEARNING TO PREDICT PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS
IN A HOSPITAL SETTING
Article en cours de finalisation - JAMIA
- L. Robert, C. Rousseliere, J.-B. Beuscart, S. Gautier, L. Delporte, G. Lafci, E. Gerard,
L. Negrier, A. Mary, **E. Johns**, A. Payen, R. Ducommun, A. Olivo, L. Ferret, P. Voirol,
J. Corny, C. Skalafouris, M. Ade, A. Potier, E. Dufay, J. Beney, P. Frery, S. Drouot, F.
Feutry, P. Odou, B. Decaudin. FIRST FRENCH-SPEAKING DAYS OF USERS OF
DECISION SUPPORT SYSTEM IN CLINICAL PHARMACY: FEEDBACK AND
PERSPECTIVES.
Ann Pharm Fr. 28 juin 2023;S0003-4509(23)00068-8
- Alkanj, J. Godet, **E. Johns**, B. Gourieux, B. Michel. DEEP LEARNING APPLICATION
TO AUTOMATIC CLASSIFICATION OF RECOMMENDATIONS MADE BY HOSPITAL
PHARMACISTS DURING MEDICATION PRESCRIPTION REVIEW
Article accepté – AJHP
- ALKANJ, J. GODET, **E. JOHNS**, B. GOURIEUX, B. MICHEL. Use of a deep learning
application to classify recommendations made by hospital pharmacists during
medication prescription review.
Article en cours de finalisation - IJCP

Annexe 8: Activités professionnelles

- Conseil d'Administration du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) – Membre depuis janvier 2022

- Communauté de pratique : Systèmes d'Aide à la Pharmacie Clinique – IA et pharmacie clinique, ANAP :
 - Groupes de travail :
 - Définir des indicateurs de suivi à différents niveaux (Méthodologie, Impact Clinique, Pilotage...)
 - Accompagner et Outiller les professionnels dans le déploiement de l'IA/Pharma

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE LA PHARMACIE CLINIQUE A L'HÔPITAL

Construction d'algorithmes prédictifs
d'aide à l'expertise pharmaceutique
des prescriptions médicamenteuses

Résumé

Ce projet de recherche mêlant l'intelligence artificielle à la pharmacie clinique a permis d'entraîner et de comparer les performances de trois modèles de *machine learning*: *random forest*, *light gradient boosting machine* et un réseau de neurones artificiels. L'entraînement de ces algorithmes s'est basé sur des données rétrospectives de patients hospitalisés dans un seul établissement sur une période de quatre ans. L'algorithme de *random forest* a présenté les meilleurs résultats en terme de F1-score. Il est capable de prédire la probabilité de nécessité d'une intervention pharmaceutique sur une ligne de prescription hospitalière. Les résultats sont satisfaisants et contribuent à l'avancée de la recherche en apportant de nouvelles perspectives dans le domaine de l'intelligence artificielle en pharmacie clinique hospitalière. Les travaux exploratoires continueront à enrichir ces algorithmes et contribueront ainsi à sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.

Mots-clés : intelligence artificielle, *machine learning*, pharmacie clinique, intervention pharmaceutique, iatrogénie médicamenteuse

Résumé en anglais

This research project combining artificial intelligence and clinical pharmacy involved training and comparing the performance of three machine learning models: random forest, light gradient boosting machine and an artificial neural network. The training of these algorithms was based on retrospective data from patients hospitalized in a single hospital over a four-year period. The random forest algorithm showed the best results in terms of F1-score. It is capable of predicting the probability of needing a pharmaceutical intervention on a hospital prescription line. The results are satisfactory and contribute to the progress of the research, bringing new perspectives to the field of artificial intelligence in hospital clinical pharmacy. Exploratory work will continue to enrich these algorithms, thereby contributing to safer patient medication management.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, clinical pharmacy, pharmaceutical intervention, adverse drug event