

Université de Genève  
Section de Sciences Pharmaceutiques

Département d'Anesthésiologie, de Pharmacologie et de Soins Intensifs de Chirurgie

Service de Pharmacie

Hôpitaux Universitaires de Genève

---

# Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie

Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées  
en Pharmacie Hospitalière

\*\*\*

Isabella De Giorgi

Pharmacienne

\*\*\*

Genève, janvier 2005

---

Supervision

Dr Caroline Fonzo-Christe, pharmacienne responsable de l'unité d'Assistance  
pharmaceutique, Pharmacie des HUG

PD Dr Pascal Bonnabry, pharmacien chef, Pharmacie des HUG





## Résumé

---

La connaissance du devenir du médicament chez l'enfant a débuté tardivement. Des accidents graves ont attiré l'attention sur le fait que son organisme ne traite pas les xénobiotiques de la même manière que l'organisme d'un adulte. Les essais cliniques permettant de mettre au point des médicaments adaptés à l'enfant en terme de posologie et de forme galénique sont compliqués et surtout peu rentables pour les firmes pharmaceutiques. Des incitatifs financiers sont proposés par les autorités afin de stimuler leur développement.

Pourtant, des études ont montré qu'en pratique, des médicaments non enregistrés ou utilisés hors indications officielles sont administrés aux enfants hospitalisés ou non, quelque soit le pays. Elles ont cependant peu abordé les modalités de préparation et d'administration du médicament à l'enfant de même qu'une comparaison des pratiques aux recommandations d'ouvrages pédiatriques.

L'étude prospective réalisée durant 23 journées-récolte sur 468 enfants-jour des unités des Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG a porté sur une revue des conformités de 2134 observations de médicaments administrés par rapport aux recommandations officielles et à des ouvrages de référence pédiatrique (Medicines for Children, NeoFax) et ce à toutes les étapes du circuit du médicament, en mettant l'accent sur les critères de préparation et d'administration. L'ensemble des données récoltées a été saisi dans une base de données Access<sup>®</sup>, élaborée spécifiquement pour cette étude.

Près de 40% des spécialités utilisées n'étaient pas enregistrées en Suisse (30% des observations totales). La moitié de ces spécialités étaient des médicaments préparés par la pharmacie, soit 45% des observations. Une analyse des conformités sur 68% des observations totales (top 20 des injectables) a révélé que 60% des monographies étaient présentes dans le Compendium Suisse des Médicaments et 45% de monographies comprenaient des indications pédiatriques.

L'analyse a révélé que les observations étaient conformes vis-à-vis du Compendium pour un tiers d'entre elles en ce qui concerne la catégorie d'enfant, 15% pour la posologie et 60% pour la voie d'administration. La durée d'administration intraveineuse était respectée dans 40% des cas alors que le débit était conforme pour 6% des observations. Concernant les modalités de préparation, les solvants de reconstitution utilisés étaient conformes pour 75% d'entre eux et la concentration de la solution respectait les données officielles dans 34% des cas. Le solvant de dilution était respecté pour un tiers des observations alors que leur concentration était conforme pour 6% d'entre elles.

Les résultats obtenus avec les ouvrages de références pédiatriques permettent de valider plus d'observations mais les taux de conformités obtenus ne dépassaient jamais 80%.

D'autres observations concernant la préparation ont été quantifiées telles que les faibles volumes de prélèvement et l'inadéquation des spécialités pédiatriques aux besoins pratiques.

Cette étude confirme la large utilisation des médicaments hors indications officielles dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG. Ces non-conformités sont en accord avec les autres études ayant analysé cette problématique. Elle éclaire aussi sur le manque de monographies de spécialités pédiatriques et l'absence de rubriques pédiatriques spécifiques. La pharmacie hospitalière joue un rôle important dans l'adaptation posologique et galénique des médicaments pour la pédiatrie.

Des premières mesures correctives ont été mises en place dans le service et l'analyse sera poursuivie et étendue à l'ensemble des observations, pour toutes les voies d'administration recensées afin de définir les molécules sur lesquelles les efforts doivent se concentrer en priorité. Une analyse de risque de type AMDEC mettra en lumière les pratiques à risque et permettra de les classer par ordre de criticité afin de cibler les actions visant à renforcer la sécurité d'emploi du médicament dans ces unités de soins.



## Remerciements

---

Mes sincères remerciements s'adressent en premier lieu au Docteur Caroline Fonzo-Christe, pharmacienne responsable de l'unité d'assistance pharmaceutique et au Docteur Pascal Bonnabry, pharmacien chef de la pharmacie des HUG, pour la confiance qu'ils m'ont témoigné, leur enrichissante collaboration et leur grande disponibilité tout au long de ce projet.

Je tiens à remercier le Professeur Michel Berner, médecin-chef de service des Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie, pour m'avoir offert sa pleine confiance en ce travail et la possibilité de le réaliser au sein de son service.

Je remercie le Docteur Riccardo Pfister, médecin associé responsable de l'unité de Néonatalogie, pour l'idée originelle de ce projet ainsi que le Docteur Peter Rimensberger, médecin associé responsable de l'unité de Soins intensifs de pédiatrie, pour leur précieuse collaboration.

Mes remerciements s'adressent également à Madame Christelle Picard-Savin et Madame Valérie Bigot, infirmières responsables de l'unité de Soins intensifs de pédiatrie ainsi qu'à Madame Catherine Vassant et Madame Véronique Launoy, infirmières responsables de l'unité de Néonatalogie, pour leur inestimable contribution à ce travail et leurs précieux éclairages, m'ayant permis de mieux comprendre et appréhender le difficile environnement des Soins intensifs.

Un grand Merci aux médecins internes, aux infirmiers et infirmières pour leur patience et leurs réponses à mes multiples questions, en particulier merci à Jean-Yves, aux Valéries et à Sophie.

La base de données Access<sup>®</sup> n'aurait pas pu se concrétiser sans l'aimable contribution de différents intervenants que sont Madame Françoise Roten, enseignante en informatique, pour la création de la structure de base, Monsieur Stephan Glarner, ingénieur et ami, pour ses multiples conseils pratiques et en particulier pour la création des requêtes, ainsi que Monsieur Massimo De Giorgi, jeune étudiant et frerot, pour son aide précieuse lors de la saisie des données.

Mon affection va à tous mes collègues de la pharmacie des HUG et plus particulièrement Anna, Nicolas, Arabella, Farshid, Laure-Zoé, William, Anne-Marie, et Thierry pour leur soutien, leurs conseils et leur amitié.

Merci les copains, en particulier à Sandra, Ludovic, Viviane, David, Géraldine, Eric, Fred, et Anita pour leur amitié et leur soutien dans les pires moments de stress !

I miei più calorosi ringraziamenti vorrei porgerli a voi, Ada & Tommaso De Giorgi, carissimi genitori, per tutto l'amore e il sostegno che mi offrite da ormai 27 anni. La vostra presenza e il vostro aiuto -soprattutto durante questi ultimi mesetti- sono stati un bene preziosissimo. Un abbraccio forte anch'è a tè, fratellino, che con i tuoi scherzi e le tue risate illumini le giornate più scure. Non ringrazio Lemo, che si è fulminato così tante ore di sonno e « de muriscu » mentre io le facevo studiando accanto... Tutti quanti formate veramente una squadra eccezionale !



---

*« The needs of children should not be made to wait ».*

*John F. Kennedy, 1963*





# Tables des chapitres

1. Eléments de théorie	13
1.1. Pédiatrie	13
1.1.1. Médecine néonatale	13
1.1.2. La Prématurité	14
1.1.3. Les Soins intensifs de pédiatrie	16
1.2. L'Enfant & le Médicament	17
1.2.1. Pharmacologie pédiatrique	17
1.2.2. Galénique pédiatrique	20
1.2.3. Etudes cliniques en pédiatrie	22
1.2.4. Ethique en pédiatrie	24
1.3. Réglementation	25
1.3.1. Législation	25
1.3.2. Accords internationaux	25
1.3.3. Législation aux Etats-Unis	25
1.2.4. Législation en Europe	27
1.2.5. Législation en Suisse	28
1.4. Médicaments & Enfants : Constat d'un problème	30
1.5. Quantification des besoins sur le terrain	31
1.5.1. Etudes à l'hôpital	31
1.5.2. Etudes hors de l'hôpital	34
1.5.3. Risques engendrés	35
1.6. La pharmacie au service de la pédiatrie	36
1.6.1. Circuit du médicament	36
1.6.2. L'assistance pharmaceutique	36
1.6.3. Les fabrications pédiatriques par la pharmacie de l'hôpital	37
1.7. Synthèse	39
2. Objectifs de travail	41
3. Méthodes	43
3.1. Ebauche d'un projet	43
3.2. Cadre de travail	43
3.3. Equipe	44
3.4. Information	45
3.5. Etude sur le terrain	45
3.5.1. Echantillonnage	45
3.5.2. Récolte des données	45
3.6. Analyse des résultats	46
3.6.1. Choix des ouvrages de référence	46
3.6.2. Définitions	46

3.6.3. Sélection du top 20 des médicaments injectables	48
3.6.4. Critères de validation	48
3.6.5. Présentation des résultats	50
<b>4. Conception d'une base de données</b>	<b>51</b>
4.1. Généralités	51
4.2. Particularités	52
4.3. Protection des données	54
<b>5. Résultats</b>	<b>55</b>
5.1. Population étudiée	55
5.1.1. Démographie	55
5.1.2. Age des enfants	55
5.1.3. Poids des enfants	59
5.1.4. Sexe des enfants	60
5.2. Médicaments	61
5.2.1. Nombre d'observations et de spécialités	61
5.2.2. Médicaments selon la classification ATC	65
5.2.3. Médicaments non enregistrés en Suisse	68
5.2.4. Médicaments préparés par la pharmacie	68
5.2.5. Voies d'administration	69
5.2.6. Les injectables	70
5.3. Médicaments injectables: analyse du top 20	71
5.3.1. Néofax et impact sur le top 20	71
5.3.2. Présence dans la littérature	72
5.3.3. Présence de données pédiatriques dans le Compendium	74
5.3.4. Conformité pour la catégorie d'enfant	76
5.3.5. Conformité pour la posologie	78
5.3.6. Conformité pour le mode d'administration	80
5.3.7. Conformité de la préparation - étape de reconstitution	82
5.3.8. Conformité de la préparation - étape de dilution	84
5.3.9. Autres remarques concernant la préparation	86
5.3.10. Synthèse	87
<b>6. Discussion</b>	<b>89</b>
6.1. Population étudiée	89
6.2. Médicaments	90
6.2.1. Analyse de Pareto	90
6.2.2. Nombre moyen d'observations par enfant-jour	90
6.2.3. Répartition des observations selon le code ATC	90
6.2.4. Médicaments non enregistrés en Suisse	91
6.2.5. Médicaments préparés par la pharmacie	92
6.2.6. Médicaments injectables	94
6.3. Médicaments injectables: analyse du top 20	94
6.3.1. Ouvrages de référence	94
6.3.2. Conformité pour la catégorie d'enfant	96
6.3.3. Conformité pour la posologie	96
6.3.4. Conformité pour le mode d'administration	97
6.3.5. Conformité de la préparation	98

6.3.6. Synthèse	101
7. Mesures correctives	103
7.1. Introduction	103
7.2. Action sur l'emploi inexact d'une forme galénique : cas de l'oméprazole oral	103
7.2.1. Phase d'observation	103
7.2.2. Test au laboratoire	105
7.2.3. Données de la littérature	105
7.2.4. Suspension d'oméprazole HUG	106
7.2.5. Synthèse	107
7.3. Action sur les volumes de prélèvements : cas de l'époétine $\beta$	107
7.4. Action sur l'asepsie lors de la préparation et adaptation du médicament aux besoins pédiatriques : cas de l'émulsion lipidique	108
7.5. Action sur l'optimisation du traitement pharmacologique et rationalisation des préparations pharmaceutiques : cas de l'acide folinique	108
7.6. Synthèse	108
8. Conclusion	109
9. Perspectives	113
9.1. Introduction	113
9.2. Analyse de l'ensemble des données récoltées	113
9.2.1. Etendue de l'analyse à l'ensemble des observations	113
9.2.2. Analyse de risque	113
9.2.3. Propositions d'améliorations	114
9.3. Cahier de traitement & renseignements essentiels à la sécurité	114
9.3.1. Action du groupe de travail « Pharmacie » aux USIP	114
9.3.2. Expérience anglaise	115
9.3.3. Collaboration multidisciplinaire	115
9.4. Incompatibilités physico-chimiques	116
9.5. Modalités de préparation	117
Ω. Abréviations	118
Φ. Bibliographie	121
Ξ. Annexes	133
[Annexe 1] Protocole d'étude	133
[Annexe 2] Affiche d'information	139
[Annexe 3] Grille de récolte	140
[Annexe 4] Détail du top 20 des injectables compilés par DCI	141
[Annexe 5] Détail des résultats de l'analyse du top 20	143



# 1

## Eléments de théorie

---

### 1.1. Pédiatrie

#### 1.1.1. Médecine néonatale [Lissauer 2002; Avery 1999 ; Cloherty 2004 ]

La néonatalogie s'intéresse à la médecine du nouveau-né, né à terme ou prématurément, jusqu'à l'âge de 1 mois. Ainsi, la plus large population prise en charge par une unité de soins en néonatalogie est représentée par les enfants prématurés (§ 1.1.2. La Prématurité). Mais les nouveau-nés à terme peuvent eux aussi nécessiter des soins rapprochés.

C'est le cas des nouveau-nés ayant une détresse respiratoire. Les causes principales sont pulmonaires et sont dues principalement à une tachypnée transitoire chez le nouveau-né. Elle est en relation avec le retard de résorption du liquide pulmonaire, survenant plus fréquemment après une naissance par césarienne. Une supplémentation en oxygène peut être nécessaire. L'évolution est habituellement favorable en 24 heures.

D'autres causes moins fréquentes sont l'inhalation méconiale, la pneumopathie infectieuse, le pneumothorax, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né ou une fausse route alimentaire. L'élimination du méconium est proportionnelle à l'âge gestationnel (c'est-à-dire l'âge in utero). A la naissance, le méconium est éliminé chez 8 à 20% des nouveau-nés. S'ils inhalent du méconium épais par les voies aériennes supérieures et inférieures, une irritation des poumons survient et peut entraîner une pneumopathie à la fois mécanique et chimique. Ceci prédispose à l'infection et peut entraîner une hypertension artérielle pulmonaire persistante aboutissant à des difficultés à l'oxygénation. Cette pathologie est très grave car elle met en jeu le pronostic vital. D'autres causes que l'inhalation du méconium peuvent aboutir à cette pathologie. L'hypertension artérielle pulmonaire entraîne une élévation des résistances vasculaires pulmonaires provoquant un shunt droite-gauche au niveau des poumons et au niveau des oreillettes et du canal artériel. Consécutivement, une cyanose peut survenir rapidement après la naissance. Une échographie cardiaque en urgence est nécessaire pour confirmer que l'enfant ne présente pas de malformation cardiaque congénitale. La majorité des enfants ont besoin d'une ventilation mécanique et d'un support hémodynamique de façon à permettre une oxygénation suffisante, ainsi que l'administration de médicaments vasodilatateurs systémiques.

D'autres causes peuvent nécessiter l'hospitalisation du nouveau-né dans une unité de soins de néonatalogie comme le risque infectieux lors de la naissance, l'hypoglycémie du nouveau-né, les convulsions néonatales ainsi que les malformations crânio-faciales ou digestives par exemple.

### 1.1.2. La Prématurité

[Avery 1999 ; Cloherty 2004 ; Laugier 1991 ; Lissauer 2002]

La réduction spectaculaire de la mortalité néonatale ainsi que l'amélioration de la qualité de vie, même chez les grands prématurés, dans les pays dits « développés » sont liées aux progrès réalisés dans la prise en charge de la femme enceinte et des nouveau-nés ainsi que des nouvelles technologies développées en réanimation néonatale. Du coup, la médecine se fait de plus en plus incisive et intensive et repousse toujours plus loin la limite de la viabilité.

Les définitions de la prématurité sont admises relativement par tous : un enfant né avant la 37<sup>ème</sup> semaine de gestation est considéré comme prématuré. Un grand prématuré est défini comme un enfant né avant la 32<sup>ème</sup> semaine gestationnelle alors que l'extrême prématurité est définie comme toute naissance avant la 28<sup>ème</sup> semaine de gestation.

Mais il est également important de s'inquiéter du poids du nouveau-né. Un retard de croissance est défini lorsqu'il est inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport à l'âge gestationnel. Les enfants en retard de croissance sont pour la plupart des enfants prématurés mais certains peuvent être à terme voire post mature. Ainsi, un « petit poids de naissance » est défini pour des poids inférieurs à 2.5kg, les « très petits poids » sont inférieurs à 1.5kg alors que les « petits poids extrêmes » sont inférieurs à 1.0kg. On distingue des retards de croissance dysharmonieux et harmonieux, où les causes sont différentes. Dans les pays dits « en voie de développement », la cause des nouveau-nés de petit poids de naissance est principalement attribuable à une restriction de la croissance intra-utérine causée par la sous-nutrition maternelle ainsi que les infections chroniques durant la grossesse.

D'une manière générale, l'incidence des naissances prématurées augmente, ceci étant en relation avec une augmentation de naissances multiples, essentiellement dues au recours aux techniques de reproduction assistée [Tucker 2004]. Mais cette augmentation est aussi imputable au recensement de plus de nouveau-nés prématurés qui, sans les progrès de la médecine néonatale, seraient morts et donc non comptabilisés. Environ 15 à 20% d'enfants naissent prématurément à cause de complications fœtales ou maternelles lors de la grossesse, principalement des désordres hypertensifs. Parmi les facteurs de risques plus ou moins établis associés à un risque de naissance prématurée figurent les infections des voies génitales, le tabagisme, la pré-éclampsie, un accouchement prématuré antérieur, un décollement prématuré du placenta ainsi que des facteurs psychologiques comme le stress, l'anxiété et la dépression [Kramer 1998].

Lorsqu'une menace d'accouchement prématuré se présente, en particulier avant la 32<sup>ème</sup> semaine de gestation, les mamans à risque sont transférées avant l'accouchement dans des centres permettant la réanimation néonatale : on parle de « transfert in utero ». Le fœtus devient donc un patient à part entière [Hohlfeld 2000]. On administre alors à la mère des corticoïdes qui permettent de réduire de 40 à 60% l'incidence des détresses respiratoires ainsi que le risque d'hémorragie cérébrale intraventriculaire. L'administration anténatale de corticoïdes est associée à une réduction d'environ 50% de la mortalité néonatale [Prescrire 2002]. Les corticoïdes favorisent la maturation pulmonaire par la production de surfactant, mélange de lipoprotéines sécrétées par l'épithélium alvéolaire qui

augmente la tension de surface des alvéoles et empêche un collapsus alvéolaire et des anomalies d'échanges gazeux.

Les problèmes médicaux pouvant être liés à l'enfant prématuré concernent l'immaturation des différents organes et la nécessité d'une réanimation à la naissance. La Société Suisse de Néonatalogie a émis des recommandations concernant la prise en charge des nouveau-nés par l'unité de soins en néonatalogie [SSN 2000].

La sévérité de la détresse respiratoire détermine largement l'évolution néonatale et le devenir de l'enfant. L'immaturation pulmonaire est responsable du syndrome de détresse pulmonaire (SDR) ou « maladie des membranes hyalines » (MMH). Elle nécessite une assistance respiratoire en pression positive expiratoire continue (CPAP) et l'injection endotrachéale de surfactant. Le risque de la MMH est le passage à la chronicité avec la dysplasie broncho-pulmonaire (insuffisance respiratoire chronique de la prématurité). L'immaturation pulmonaire est également responsable de pneumothorax et d'apnées-bradycardies nécessitant une stimulation par l'administration de caféine. L'immaturation cardio-vasculaire est exprimée par le retard de la fermeture du canal artériel nécessitant parfois une occlusion pharmacologique ou chirurgicale. L'absence de réserves adipeuses, la finesse de la peau et l'immaturation de la thermorégulation exposent le prématuré à l'hypothermie et à des troubles métaboliques tels que l'hypoglycémie et l'hypocalcémie. L'immaturation digestive impose une alimentation progressive par gastroclyse. Une complication fréquente (2 à 6%) du grand prématuré est l'entérocolite ulcéro-nécrosante (NEC). L'immaturation hépatique est la cause d'ictère, la toxicité étant prévenue par photothérapie. L'immaturation rénale doit être prise en compte lors de l'administration de médicaments excrétés via les reins comme les aminoglycosides ou le furosémide. L'immaturation cérébrale expose le grand prématuré à une hémorragie intracrânienne ou à une ischémie cérébrale. Finalement, les défenses immunitaires sont peu efficaces de part le faible nombre d'immunoglobulines prédisposant à un risque infectieux. La présence de cathéters, d'intubation ou de sondes et le fait d'être à l'hôpital augmente ce risque.

Un accent est mis sur la qualité des soins ainsi que l'atténuation du stress provoqué par la douleur, le bruit ou la lumière vive. Les soins sont limités et regroupés dans la journée. La présence des parents est très importante, le plus tôt possible dès la naissance.

La prise en charge de prématurés nés à la limite de la viabilité induit des problèmes éthiques et l'appréciation des risques et des séquelles qu'elle peut engendrer n'est pas consensuelle. Ainsi, il existe les partisans du droit à la vie et ceux prônant la qualité de la vie. Ces deux pôles d'opinions sont illustrés par un rapport d'un symposium ayant eu lieu en septembre 2003, où des experts suisses et allemands en soins intensifs de néonatalogie différaient dans leurs points de vue concernant la prise en charge des prématurés nés avant la 25<sup>ème</sup> semaine de gestation [Tuffs 2003]. Le professeur Mössinger, médecin chef de la division de Néonatalogie au CHUV à Lausanne, faisait remarquer que les données, spécialement concernant le devenir à long terme, pour assurer un pronostic clinique sûr sont encore maigres, citant l'étude EPIcure [Wood 2000]. Cette étude mettait en évidence qu'un tiers des enfants nés en dessous de la 25<sup>ème</sup> semaine gestationnelle survivaient et que près de 70% des prématurés mourraient quant bien même des soins optimaux en néonatalogie leur étaient apportés. La moitié des

survivants présentaient des affections sévères. L'équipe allemande était favorable à une prise en charge plus précoce, favorisant le droit à la vie.

Une étude australienne a évalué l'impact financier de la prise en charge des tous petits pour des « actions médicales peu performantes » et lance le débat concernant l'utilisation de cet argent pour l'amélioration de la surveillance des femmes enceintes afin de dépister celles qui présentent un haut risque d'accouchement prématuré [Prescrire 1990].

D'un autre côté, il est relativement difficile d'évaluer l'évolution à long terme tels que les performances intellectuelles ou les difficultés scolaires puisque les études du devenir à l'âge scolaire peuvent être biaisées par l'influence du milieu familial, socio-économique et culturel ainsi que par la difficulté d'obtenir des groupes témoins corrects [Mazeyrac 1993].

### 1.1.3. Les Soins intensifs de pédiatrie

Une unité de soins intensifs doit pouvoir accueillir et prendre en charge un large panel de patients pédiatriques en terme d'âge et de pathologies, telles que des nouveau-nés avec des malformations anatomiques et physiologiques majeures, des patients aux infections menaçant leur vie, des enfants polytraumatisés suite à des accidents, des prises en charge post-opératoires et post-greffes ou des enfants prématurés intubés [Stokes 1999].

Des supports respiratoires sont souvent utilisés comme des ventilateurs mécaniques pour les enfants dans le coma par exemple. Un système de monitoring des données cardiaques et ventilatoires est branché chez chaque patient afin de suivre en permanence ses fonctions vitales. De nombreuses tubulures sont rattachées au patient, que se soit des tubulures pour l'administration des médicaments, de l'alimentation, des sondes urinaires, des drains thoraciques ou des intubateurs. Des réanimations cardio-pulmonaires sont souvent effectuées et des traitements analgésiques et sédatifs puissants sont instaurés. Il n'est pas rare d'utiliser des médicaments à faible marge thérapeutique. Les traitements médicamenteux sont nombreux et complexes et sont administrés la plupart du temps par voie parentérale. Des dispositifs médicaux tels que des pompes volumétriques ou des presses-seringues sont utilisés pour administrer les médicaments ; un système d'alarme dans chaque appareil avertit le soignant de problèmes techniques, médicamenteux (précipité) ou de manipulation.

Un soutien psychologique est nécessaire, que ce soit pour le patient ou pour sa famille. Le taux de mortalité est élevé et il n'est pas rare de devoir, à un moment donné, suspendre la thérapeutique et assurer des soins palliatifs [Reedy 1987].

## 1.2. L'Enfant & le Médicament

### 1.2.1. Pharmacologie pédiatrique

[Aujard 1992 ; Biollaz 2001 ; Szorady 1988 ; Collart 1991 ; Loebstein 2000]

La connaissance du devenir du médicament chez l'enfant a débuté tardivement, dans les années cinquante par celle de ses effets toxiques (malformations des fœtus suite à l'administration de thalidomide à la mère ; membres phocomèles) puis par celle des paramètres cinétiques différents selon la catégorie d'âge. Ainsi, des accidents graves ont attiré l'attention sur le fait que l'organisme d'un enfant, en particulier du fœtus, du nouveau-né et du jeune enfant ne traitait pas les xénobiotiques de la même manière que l'organisme d'un adulte. Une période d'observations cliniques a permis la prévention primaire de nombreux accidents médicamenteux notés chez l'enfant en croissance et en continuelle maturation structurelle et fonctionnelle. Les études de cinétique n'ont été possibles que grâce à la mise au point de techniques de dosage sur de petites quantités de plasma, permettant des dosages répétés. Toutefois, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant restent encore peu nombreuses.

L'enfant est un organisme humain en maturation. L'administration d'une dose adulte proportionnelle au poids de l'enfant d'un médicament ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre équivalente car l'enfant n'est pas un adulte en miniature. Au cours de sa maturation, l'enfant, et qui plus est l'enfant né prématurément, subit des transformations physiologiques complexes qui modifient considérablement le devenir du médicament. C'est pourquoi l'adaptation de la posologie doit se faire en fonction de la tranche d'âge. Ces modifications physiologiques portent sur toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption du médicament, sa distribution, son métabolisme hépatique et son élimination rénale.

#### Absorption et biodisponibilité

Concernant l'administration orale, les nouveau-nés présentent un pH gastrique élevé (situé entre 6 et 8) qui rejoint des valeurs adultes vers la troisième année de vie seulement. L'évacuation gastrique est ralentie et le péristaltisme intestinal est faible et irrégulier. La sécrétion biliaire est diminuée et la flore intestinale est encore incomplète. Ainsi, la biodisponibilité et le taux de résorption d'un médicament peuvent être influencés par ces facteurs et ainsi conditionner la durée et l'intensité de l'effet thérapeutique chez l'enfant.

L'absorption cutanée des médicaments -surtout lipophiles- est proportionnellement plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte de part la finesse de la peau et sa vulnérabilité ainsi que du rapport de la surface cutanée sur le poids, beaucoup plus élevé que chez l'adulte. Des problèmes peuvent survenir par l'application cutanée de certains médicaments tels que les crèmes contenant des corticostéroïdes pouvant conduire à un syndrome de Cushing ou à un retard de croissance, des intoxications aux salicylates ou au camphre ou une hypothyroïdie suite à l'application de produits iodés. La présence de couches-culottes joue le rôle

d'un pansement occlusif pour des médicaments appliqués sur le siège, ce qui augmente leur absorption cutanée.

La résorption des médicaments au niveau des muscles lors d'injection intramusculaire est dépendante du flux sanguin musculaire, qui varie au cours de la maturation. La musculature chez le nouveau-né est encore peu développée et la vitesse de résorption des médicaments par cette voie est aléatoire et souvent réduite.

L'absorption rectale est variable et seuls les médicaments à large marge thérapeutique devraient être administrés par cette voie.

### Distribution

La distribution des médicaments est fonction de la dimension des compartiments de l'organisme, du débit sanguin, de leur liaison aux protéines et de la perméabilité des membranes. Ces différents facteurs présentent des changements au cours de la maturation de l'enfant.

La quantité d'eau totale dans l'organisme d'un nouveau-né représente environ 75% du poids du corps, 85% pour un prématuré. Cette quantité diminue avec l'âge pour atteindre 60% vers 1 an, soit la valeur adulte. L'eau extracellulaire représente environ 45% à la naissance et diminue au cours des premières années de vie pour atteindre 15% à l'âge adulte. Certains médicaments comme la digoxine ou la pénicilline se répartissent dans cet espace extra-cellulaire et présentent ainsi un volume de distribution plus grand que chez l'adulte. Il faudra ainsi donner une dose par poids corporelle suffisamment élevée si un pic plasmatique efficace veut être atteint. Les variations des volumes liquidiens sont en étroite corrélation avec les modifications de la surface corporelle, de sorte que celle-ci est souvent utilisée pour déterminer la posologie appropriée.

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques détermine également la concentration active de médicament dans son espace de distribution et finalement à son lieu d'action. La concentration des protéines plasmatiques, et en particulier de l'albumine, est diminuée chez le nouveau-né et davantage chez le prématuré. De plus, des substances endogènes telles que la bilirubine et les acides gras libres ont une concentration légèrement plus élevée et entrent en compétition pour la liaison protéique. C'est vers l'âge d'un an que la liaison des médicaments aux protéines atteint des valeurs adultes.

La barrière hémato-encéphalique n'est pas très efficace chez le nouveau-né. La pénétration intracérébrale de morphine ou de barbituriques est accélérée dans les premiers mois de vie.

### Métabolisme hépatique

Les réactions de phase I et II sont, le plus souvent, diminuées chez le jeune enfant. Ainsi, pour les molécules principalement éliminées par le foie, leur clairance est plus faible, leur vitesse d'élimination ralentie et leur demi-vie en est prolongée par rapport à l'adulte. Parmi les réactions de phase I, on constate qu'à la naissance, le métabolisme oxydatif est peu actif, en particulier chez le prématuré. Par exemple,

Le foie immature ne peut hydroxyler le diazépam dont la demi-vie normale de 17 heures pour un foie fonctionnel est diminuée à 75 heures chez le nouveau-né. Le CYP3A7 est le cytochrome P450 majeur chez le fœtus, entre 30 et 50%, mais il disparaît dès la naissance. Son rôle n'est pas encore bien compris.

Certaines réactions du métabolisme sont parfaitement fonctionnelles et matures dès la naissance, telle que la sulfo-conjugaison, qui semble compenser le déficit en glucuro-conjugaison pour des molécules métabolisées par les deux systèmes enzymatiques. Le défaut de glucuro-conjugaison est à l'origine du « Gray Baby Syndrome », où le chloramphénicol administré à doses pharmacologiques entraîne des toxicités par accumulation dans l'organisme pouvant menacer le pronostic vital. La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes si bien que l'âge auquel l'activité enzymatique atteint le niveau adulte est très variable selon la voie. Parfois, l'activité de certaines voies métaboliques est plus importante chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte. Ceci se traduit par une clairance faible chez le nouveau-né, puis plus élevée chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte, comme c'est le cas pour la théophylline.

Le métabolisme du nouveau-né et du fœtus peut être accéléré par induction enzymatique lors d'expositions répétées à certains médicaments tels que les salicylates, le phénobarbital ou la phénytoïne. Ainsi, on observe une clairance plus élevée et une vitesse d'élimination plus rapide que celles observées chez des nouveau-nés de même âge.

Des interactions médicamenteuses peuvent compromettre l'élimination hépatique comme c'est le cas pour la théophylline lorsqu'elle est administrée avec l'érythromycine.

Les enfants présentant un déficit génétique de certains systèmes enzymatiques sont à risque de toxicité tel que le déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase qui peut entraîner un ictère hémolytique.

### Elimination rénale

Le rein est le principal organe d'élimination des médicaments et les mécanismes qui sont en jeu sont la filtration glomérulaire et la sécrétion et la réabsorption tubulaire. Ces mécanismes ne sont pas matures à la naissance et encore moins chez le nouveau-né prématuré. La filtration glomérulaire est très faible chez le nouveau-né (1-3 ml/min) mais augmente brutalement au cours des 2 à 3 premiers jours pour atteindre des valeurs adultes (100-120 ml/min) au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie. Ces variations de la maturation du système rénal sont illustrées par la gentamicine dont la clairance et la demi-vie varient de façon linéaire avec l'âge gestationnel et de façon exponentielle avec l'âge post-natal [Pons 1988]. Le faible taux de filtration glomérulaire nécessite une augmentation de la posologie des thiazides par exemple, pour qu'une concentration suffisante atteigne le tubule distal, lieu d'action de ces diurétiques. Dans ce cas de figure, le nouveau-né se comporte comme un adulte présentant une insuffisance rénale chronique avancée.

La sécrétion tubulaire est diminuée chez le nouveau-né. Ainsi, des molécules qui sont activement sécrétées par le tubule rénal comme le furosémide ou les pénicillines telles que l'amoxicilline voient leurs demi-vies prolongées.

Schématiquement, la diminution de l'élimination rénale des médicaments, liée à l'immaturité de l'organe, implique l'administration de doses plus faibles que chez

l'adulte et l'augmentation de la demi-vie d'élimination implique souvent une augmentation de l'intervalle entre les doses.

### Posologie

Paracelse (1493-1541) a dit un jour que toutes les substances sont des poisons : ce qui fait la différence entre un remède et un poison, c'est la dose. Le but d'un traitement est donc d'administrer la dose optimale afin d'atteindre l'efficacité, sans entraîner la toxicité.

Les doses recommandées pour l'administration chez l'enfant sont basées sur un fractionnement des doses normales pour un adulte normal en fonction de l'âge, du poids corporel ou de la surface corporelle de l'enfant. Une posologie qui ne tient compte que du poids corporel doit souvent être adaptée aux différents groupes d'âge afin d'éviter de sous-doser un traitement ou, au contraire, d'intoxiquer l'enfant. Au-delà des deux premières années de vie, les processus d'élimination peuvent être considérés comme pratiquement arrivés à maturité de sorte que la dose pédiatrique peut être calculée en fonction de la dose adulte. La posologie la plus appropriée est celle qui adapte la dose adulte à la surface corporelle de l'enfant.

#### 1.2.2. Galénique pédiatrique

[Aiache 1997 ; Aujart 1992 ; Bernheim 1989 ; Nahata 1999<sup>2</sup>; Prescrire 2000<sup>1</sup>]

L'adaptation des formes médicamenteuses à l'usage pédiatrique est nécessaire pour deux raisons principales :

- L'ajustement de la dose du médicament à la posologie prescrite ;
- L'adaptation de la forme galénique à son administration chez l'enfant.

### Voie orale

Le médicament pédiatrique idéal doit être une forme orale, efficace, bien tolérée, peu coûteuse et avoir une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, un bon arrière-goût et une bonne odeur et si possible un aspect agréable [Pawar 2002].

Les enfants de moins de 5 ans avalent difficilement des comprimés ou des capsules entières en raison de leur taille. Par ailleurs, le comprimé est difficilement fractionnable de manière précise. De plus, si ce dernier est revêtu d'un enrobage gastro-résistant ou formulé de manière à libérer de façon retardée le principe actif, il ne faut pas casser ou écraser le comprimé car les propriétés pharmacocinétiques deviennent aléatoires, la saveur ou la stabilité du principe actif sont modifiées.

Aussi, des formes galéniques liquides sont souhaitées comme les solutions, les sirops, les suspensions, les gouttes ou les émulsions. Les poudres et les granulés pour suspensions résolvent le problème de l'instabilité des principes actifs en milieu aqueux. De plus, l'étape de désagrégation est supprimée et ces formes galéniques présentent l'avantage d'une action plus rapide. Par contre, les principes actifs sensibles au pH acide et administrés par voie orale ne sont pas protégés de

l'action des sucs gastriques contrairement à l'administration parentérale, à moins d'un artifice protecteur.

Outre le principe actif, des ingrédients inertes, les excipients, doivent être ajoutés à la préparation afin d'en optimiser la galénique tels que des agents épaississants, des agents sucrants ou des arômes, des colorants ainsi que des agents solubilisants, des stabilisants, des agents conservateurs pour les liquides multidoses, etc.

L'innocuité de ces ingrédients n'est pas toujours garantie et des accidents sont survenus chez l'enfant suite à l'administration d'excipients qu'il ne tolère pas [Di Paolo 2002]. Ainsi, des cas de « Gasping Syndrome » (collapsus cardio-vasculaire) ont eu lieu suite à l'injection de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique, un agent conservateur que l'enfant, qui plus est le prématuré, ne pouvait métaboliser en raison de son immaturité hépatique. Des réactions de type allergiques peuvent survenir lors d'administration de chlorure de benzalkonium, un agent conservateur souvent retrouvé dans les préparations antiasthmatiques. Le lactose, utilisé comme diluant dans la fabrication de formes orales, peut provoquer des diarrhées, des crampes abdominales et des flatulences chez des enfants déficients en lactase.

Le récipient est également important : il doit permettre un prélèvement facile et précis mais ne doit pas pouvoir être ouvert par un enfant. Il doit rester inerte vis-à-vis de son contenu. Une étude réalisée à la pharmacie des HUG a déterminé la fiabilité des flacons compte-gouttes pour l'administration des solutions orales en mettant au point un test standardisé et en l'appliquant à huit spécialités pédiatriques [Ansermot 2002]. Il a été mis en évidence une importante variabilité dans l'exactitude des doses délivrées par les différents flacons, dont certaines ne répondaient pas aux exigences de la Pharmacopée. Afin de garantir l'efficacité et la sécurité du médicament, les compte-gouttes devraient être remplacés par un dispositif de prélèvement gradué en volume.

### Voie parentérale

Les préparations pour usage parentéral sont des produits stériles destinés à être injectés à travers la peau. La voie parentérale élimine le problème d'intolérance gastrique, d'imperméabilité intestinale ou d'instabilité en milieu acide. Mais les dosages des formes pharmaceutiques destinés à la voie parentérale doivent être adaptés afin d'éviter des dilutions ou des prélèvements de très faible volume qui réduisent la précision. L'administration de faibles volumes peut également aboutir à une perte de la dose totale dans le volume mort des tubulures.

L'administration par voie parentérale est beaucoup plus coûteuse que celle effectuée par voie orale.

### 1.2.3. Etudes cliniques en pédiatrie [Aujard 1992 ; Biollaz 2001]

L'essai thérapeutique est la démonstration scientifique de l'efficacité du médicament pour une pathologie précise ainsi qu'une évaluation de sa sécurité d'emploi.

Les différents intervenants d'une étude clinique sont bien identifiés. Les responsables directs de la recherche sont d'une part le promoteur, qui prend l'initiative de la recherche, et d'autre part l'investigateur qui la dirige et en surveille la réalisation. Un comité d'éthique doit préalablement avoir approuvé le dossier complet que lui soumet l'investigateur alors que le promoteur doit notifier à l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques (Swissmedic) son intention de mener un essai clinique avec un agent thérapeutique. Swissmedic attribue un numéro de référence au médicament testé. L'étude peut alors débuter conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques [GCP web].

Des études cliniques chez l'enfant sont indispensables puisqu'il présente des caractéristiques pharmacocinétiques particulières en fonction de l'âge telles que l'immaturation des fonctions d'élimination chez le nouveau-né ou l'accélération du métabolisme hépatique chez le nourrisson. Au niveau pharmacodynamique, les données sont encore moins claires telles que le retentissement que peut avoir le médicament sur le cerveau ou la croissance, mais la toxicité sur les os et les cartilages des quinolones illustre l'impact que le médicament peut avoir sur l'organisme de l'enfant. Un autre argument en faveur des essais cliniques chez l'enfant concerne le fait que des médicaments traitant des pathologies exclusivement pédiatriques ne peuvent être évalués que sur cette population, tel que par exemple l'alprostadil (Prostin<sup>®</sup> VR) destiné à maintenir, en période néonatale, la perméabilité du canal artériel lors de cardiopathies congénitales.

#### Les phases cliniques

Avant l'administration à l'homme, des études précliniques doivent être effectuées sur l'animal afin d'en juger l'activité, la toxicité aiguë et chronique, la tératogénèse, la carcinogénèse ainsi que la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du médicament. La mise au point des agents thérapeutiques passe ensuite par quatre phases cliniques.

La première phase a pour but d'évaluer la **tolérance** du principe actif chez l'être humain. Elle s'effectue sur un groupe restreint de personnes, la plupart du temps chez des volontaires sains. Cette phase permet d'établir un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique préliminaire chez l'homme, avec entre autre la détermination de la dose minimale active et l'acceptabilité du médicament.

L'enfant n'est jamais inclus dans une telle étude.

La seconde phase a pour objectif d'évaluer l'**efficacité** du médicament et sa sécurité à court terme chez un nombre restreint de volontaires malades. Cette étude est souvent effectuée selon un protocole comparatif (à un placebo ou à un médicament de référence) et vise à déterminer les doses et les posologies appropriées et si possible, de faire apparaître clairement les relations

dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais à plus large échelle.

La phase 2 peut être effectuée en pédiatrie après avoir obtenue les données chez l'adulte durant la phase 1. La dose de départ est calculée à partir des doses adultes, en tenant compte des données théoriques de la pharmacocinétique du développement et de celles obtenues avec des molécules chimiquement et structurellement (configuration dans l'espace) proches. Seule la tranche d'âge concernée par le médicament bénéficie d'une étude pharmacocinétique. La plupart du temps, il s'agit d'administrer des doses uniques chez peu d'enfants. Cependant, la mesure des concentrations plasmatiques après des doses répétées devient indispensable lorsque le traitement est prévu pour être de longue durée. Ces études ne peuvent être entreprises que s'il existe une forme galénique adaptée aux posologies utilisées en pédiatrie.

La troisième phase a pour but d'évaluer l'utilité ou la supériorité du médicament par rapport aux médicaments de référence. Elle s'effectue sur des groupes de patients plus importants et, si possible, diversifiés. Le type et le profil des effets indésirables y sont étudiés ainsi que les caractéristiques spécifiques de l'agent thérapeutique. Les essais sont réalisés de préférence contre placebo ou contre la molécule de référence selon un protocole contrôlé en double insu avec randomisation, mais d'autres types d'essais peuvent être effectués. De façon générale, les conditions lors des essais de phase 3 devraient être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

Les essais de phase 3 sont indispensables en pédiatrie. Une étude cinétique pédiatrique incluant la fixation sur l'albumine est nécessaire s'il s'agit d'un médicament destiné aux nouveau-nés. S'il l'on veut tester une molécule traitant une pathologie « banale » avec une alternative thérapeutique existante et qu'il s'agit d'un principe actif peu innovant, l'étude de phase 3 sera entreprise chez l'enfant après avoir acquis des renseignements suffisants sur le rapport bénéfice/risque chez l'adulte lors des essais de phase 2,3 et 4 (par exemple : évaluation des antibiotiques, médicaments agissant sur le reflux gastro-oesophagien, etc.). Si la pathologie est grave, sans alternative thérapeutique (par exemple : SIDA, cancers, etc.) et si le produit apparaît innovant, la phase 3 pédiatrique est menée parallèlement à celle de l'adulte. L'absence de phase 3 chez l'enfant doit être clairement mentionnée dans la monographie du Compendium et le médicament est alors contre-indiqué chez l'enfant.

Ainsi, en fin de phase 3, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

La phase 4 d'un médicament débute dès sa mise sur le marché et a pour objectif la **surveillance**, par la pharmacovigilance et l'évaluation de l'intérêt thérapeutique ainsi que l'évaluation de stratégies thérapeutiques.

Des essais cliniques en vue d'étudier des nouvelles indications ou de nouveaux modes d'administration ainsi que de nouvelles associations sont à considérer comme des essais possibles pour un nouvel agent thérapeutique.

#### 1.2.4. Ethique en pédiatrie

Les Accords de Nuremberg formulés en 1947 en réponse à l'expérimentation inhumaine perpétrée dans les camps nazis sont à la base, à l'échelle internationale, des directives éthiques pour la recherche clinique impliquant l'être humain [Caldwell 2004]. Ainsi, le **consentement libre, éclairé et écrit** est requis avant tout essai clinique.

Pour que ce consentement soit libre, il faut que les sujets soient indépendants de l'investigateur et de l'expérimentateur. Pour que le consentement soit réel, il doit être donné par écrit et pour qu'il soit éclairé, le sujet doit être averti des conditions de réalisation de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles ainsi que de son droit de refuser de participer ou de se retirer à tout moment de l'étude.

La déclaration d'Helsinki a été rédigée en juin 1964 par l'Association Médicale Mondiale en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales sur l'homme [Prescrire 2001]. Elle est revue et mise à jour périodiquement. Une série de recommandations définissent les devoirs et les obligations de l'expérimentateur face au sujet d'expérimentation. Parmi les principes fondamentaux figurent les recommandations concernant l'enfant. Ainsi, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal de l'enfant. De plus, lorsque l'enfant est apte à exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir cet accord accompagné de celui de son représentant légal.

Pour les enfants, le consentement est donc donné par les parents ou par le tuteur légal, bien qu'il s'agisse plutôt d'une autorisation, sans consentement réel de l'enfant. Ainsi, ce consentement est souvent difficile à donner : il est beaucoup plus simple de s'engager que d'engager autrui, d'autant plus lorsqu'il s'agit de son propre enfant. Une étude australienne a enquêté sur les motivations et les caractéristiques socio-démographiques des parents qui acceptaient ou refusaient que leur enfant participe à un essai clinique. Les parents qui acceptaient (n=68) avaient souvent un niveau d'éducation ou professionnel inférieur à ceux qui refusaient (n=42) et étaient socialement moins insérés. Les motivations étaient de « contribuer à la recherche clinique », « être utiles aux autres » mais ils y voyaient également « une occasion pour rencontrer des gens », plus d'un tiers pensaient ainsi « obtenir un meilleur accès aux soins » et deux tiers des parents ont accepté « pour faire plaisir aux organisateurs de l'étude » [Harth 1990]. Sur les 42 parents qui ont refusé, 40 l'ont fait par crainte d'effets indésirables. Cette étude révèle un problème éthique important car un certain nombre de manœuvres de séduction peuvent facilement « arracher » un consentement à des sujets en état de fragilité. Les difficultés d'engagement des enfants dans un essai clinique pour des raisons éthiques ne sont donc certainement pas à négliger.

## 1.3. Réglementation

### 1.3.1. Législation

L'objectif principal d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est le contrôle de la production, la distribution et la commercialisation du produit pharmaceutique. L'information que doit fournir le fabricant est évaluée afin de définir au mieux les indications thérapeutiques, la posologie efficace et sûre ainsi que les caractéristiques du patient telles que l'âge ou le poids pour lesquels le médicament peut être utilisé. Ces données sont inscrites dans un Compendium validé par l'autorité. Ces informations doivent être basées sur des études cliniques effectuées sur un échantillon de la population afin de déterminer la sécurité et l'efficacité du médicament avant de le libérer à la population totale.

Lorsqu'un médicament n'est pas enregistré auprès des autorités, il ne bénéficie pas d'AMM, que ce soit pour l'adulte ou l'enfant. Les anglo-saxons parlent d'« unlicensed » drugs. Les médicaments en cours de développement, ceux qui sont retirés du commerce et les médicaments enregistrés dans d'autres pays sont des médicaments unlicensed car non enregistrés dans le pays.

Les « off-label » drugs des anglo-saxons désignent des médicaments qui ont reçu une AMM mais qui sont utilisés en dehors des recommandations officielles reconnues par les autorités compétentes.

### 1.3.2. Accords Internationaux

L' ICH, c'est-à-dire l' « International Conference on Harmonisation » est un organisme international qui rassemble des experts des industries pharmaceutiques ainsi que des membres des autorités réglementaires d'Europe, du Japon et des Etats-Unis [ICH web]. L'objectif de l'ICH est d'émettre des recommandations afin d'aboutir à une harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences concernant l'enregistrement des médicaments permettant d'éviter le duplicata d'essais durant la phase de recherche et de développement de nouvelles molécules.

Cet organisme a entre autre émis des directives spécifiques à l'enregistrement des médicaments nommées « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use ».

### 1.3.3. Législation aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la FDA est l'agence fédérale publique chargée d'évaluer les bénéfices et les risques des produits de santé tels que les médicaments et les dispositifs médicaux. Elle veille à la sécurité des aliments et de certains produits de consommation courants présentant un risque potentiel pour la santé tels que les cosmétiques ou les appareils émetteurs de radiations (téléphones portables, fours à micro-ondes, etc.) [FDA web].

Le statut de médicament orphelin a été légiféré en 1983 aux Etats-Unis par le « Orphan Drug Act » afin d'intéresser les firmes pharmaceutiques aux maladies rares, puisqu'il constitue a priori un marché peu rentable du fait du petit nombre

de malades concernés [Orphan 1983]. Ce statut dispense les firmes de divers frais avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et fait ainsi office de mesure incitative. Cette loi a eu un écho très favorable auprès des industriels puisque 64 médicaments orphelins destinés à traiter 74 maladies considérées comme rares ont été mis sur le marché étasunien entre 1983 et 1992, contre 34 seulement pendant les 15 années précédentes [Prescrire 1992].

Une similitude entre l'absence de recherche pour les maladies rares et les médicaments pédiatriques existe. Ainsi, de nombreux éléments de « Orphan Drug Act » ont inspiré les lois pour l'incitation à la recherche médicamenteuse pédiatrique.

Le 21 novembre 1997, le « Food and Drug Administration Modernization Act » est signé [FDAMA 1997]. La FDA prend ainsi des mesures réglementaires et économiques concernant les médicaments dont le nombre de prescriptions, réelles ou potentielles, chez l'enfant dépasse cinquante mille par an et les médicaments susceptibles d'apporter un bénéfice tangible. Pour les demandes d'autorisation de mises sur le marché de nouveaux médicaments, les firmes doivent fournir les données de sécurité et d'efficacité simultanément chez l'adulte et chez l'enfant, dans les différents groupes d'âge et sous des formes adaptées à l'enfant. Pour les médicaments déjà commercialisés chez l'adulte, la FDA a établi une liste de 400 médicaments prioritaires. En compensation, la « Pediatric Exclusivity Provision » peut s'appliquer et les firmes bénéficient d'*incitations économiques*, par la prolongation de la licence de 6 mois supplémentaires [Prescrire 2000<sup>2</sup>]. La « Pediatric Exclusivity Provision » était prévue jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2002.

En 1998, la « Pediatric Rule » est adoptée et *contraint* l'industrie à développer des formes pédiatriques pour tout nouveau produit déposé dont l'usage et les bénéfices pour la pédiatrie sont significatifs. En cas de non-respect de cette réglementation, la FDA peut avoir recours aux tribunaux [Pediatric Rule 1998].

Le 17 octobre 2000, le « Children's Health Act » est signé. Cette loi concerne la recherche en pédiatrie et prévoit de réunir des fonds afin de financer la recherche clinique en pédiatrie par le NIH (National Institut of Health).

En janvier 2001, la FDA soumet au Congrès un rapport concernant la « Pediatric Exclusivity Provision ». Le bilan est positif : 21 nouvelles indications (« label ») pédiatriques ont été introduites et plus de 400 études cliniques ont débuté en trois ans.

La période d'application de la « Pediatric Exclusivity Provision » s'est terminée au début de l'année 2002. Suite au succès obtenu par la stimulation de nouvelles études cliniques pour traiter des enfants dans les différentes classes d'âge, la « Pediatric Exclusivity Provision » a été retenue comme le « Best Pharmaceuticals for Children Act » [Roberts 2003 ; Budetti 2003]. Ainsi, Le Congrès étasunien adopte le 4 janvier 2002 le « Best Pharmaceuticals for Children Act » qui offre une extension de 6 mois de l'exclusivité du marché pour toute nouvelle formulation étudiée en pédiatrie [Best Pharmaceuticals 2002]. Le NIH est mandaté en collaboration avec la FDA pour dresser chaque année une liste des médicaments prioritaires ayant besoin d'essais cliniques pédiatriques. Les critères d'inclusion dans cette liste y sont détaillés. Cette loi sera effective jusqu'en octobre 2007.

La « Pediatric Rule » est déférée au tribunal par des groupes de pression et est annulée le 17 octobre 2002. En réponse, la FDA demande un soutien au Congrès et le 19 novembre 2003, le « Pediatric Research Equity Act » est approuvé et donne à la FDA l'autorité de mandater des études cliniques pédiatriques avec des conditions spécifiques, en prévoyant que les molécules à étudier soient largement utilisées et qu'il s'agit d'avancée thérapeutique [PREA 2003].

Depuis l'introduction du « Pediatric Exclusivity Provision » jusqu'au mois de février 2004, quelques 63 nouvelles indications (« label ») pédiatriques ont été introduites et 661 études cliniques ont été débutées.

#### 1.3.4. Législation en Europe

L'EMA est l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments et a pour missions principales de coordonner l'évaluation scientifique des médicaments avec une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché européen, d'arbitrer scientifiquement des désaccords en matière de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché (procédure européenne décentralisée), de coordonner des activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen ainsi que la coordination des activités d'inspection dans le domaine industriel du médicament [EMA web].

En septembre 2004, la population européenne pédiatrique représente 100 millions d'individus soit environ 25% de la population totale des 25 pays membres de l'Union Européenne. La législation européenne permet la prescription de médicaments non enregistrés pour cette population ou pour des indications non répertoriées dans la monographie officielle (utilisation « off-label ») afin de ne pas la priver d'un traitement qui serait susceptible d'être efficace chez lui.

De janvier 1995 à avril 1998, l'EMA a autorisé la mise sur le marché de 45 nouvelles molécules, dont 29 (64%) proposent un usage possible chez l'enfant mais seules 10 d'entre elles ont une indication pédiatrique [Impicciatore 1999].

L'EMA légifère en décembre 1999 sur le statut particulier des médicaments orphelins (« Orphan Drug ») pour des médicaments permettant de traiter les maladies rares. Elle s'inspire des lois adoptées 15 ans plus tôt par les Etats-Unis.

En juillet 2000, l'Europe adopte comme directives les recommandations de l'ICH (ICH Topic E11) concernant les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques pour la population pédiatrique [EMA 2000]. Elle permet ainsi d'éviter de réitérer des études cliniques sur des enfants avec les mêmes médicaments en reconnaissant les résultats des études de pays faisant partie de l'ICH.

Le 28 février 2002, une initiative européenne appelée « Better Medicine for Children » sur laquelle la Commission Européenne travaille depuis deux ans est rendue publique. Elle précise les objectifs de la future réglementation européenne. Des réactions positives ont été émises tant du côté sanitaire que du côté des industriels [Ceci 2002 ; EFPIA 2002].

Le 29 septembre 2004 dernier, la réglementation « Better Medicine for Children » a été approuvée par les autorités européennes et sera opérationnelle en 2007 [Better Medicine 2002; Watson 2004].

Le texte réglementaire comprend diverses mesures dont :

- La création d'un comité d'experts pédiatriques au sein de l'EMA ;
- Un plan d'investigations pédiatriques pour les nouvelles molécules, avec une prolongation de la licence de 6 mois ;
- La PUMA soit une « Paediatric Use Marketing Authorisation » pour les anciennes molécules non enregistrées avec une protection des données pour 10 ans ;
- La vérification de l'adaptation des mécanismes de pharmacovigilance notamment concernant les effets indésirables à long terme;
- L'exigence de soumettre les rapports des études pédiatriques effectuées par les fabricants ;
- L'inventaire des besoins thérapeutiques ;
- La création d'un réseau européen de centres d'essais cliniques ainsi qu'une banque de données centralisée.

### 1.3.5. Législation en Suisse

En Suisse, l'organe qui enregistre les médicaments et délivre les autorisations de mise sur le marché est l'« Institut Suisse des Produits Thérapeutiques » ou « Swissmedic ». Cette fonction était auparavant assurée par un organisme intercantonal, l'OICM, soit l'« Office Intercantonal du Contrôle des Médicaments ». Swissmedic a repris cette tâche au niveau fédéral au début de l'année 2002.

Swissmedic n'a pas de procédure spécifique pour les médicaments pédiatriques, elle applique les recommandations proposées par l'ICH dans les directives E11. Swissmedic n'enregistre un médicament avec une indication pédiatrique que si des essais cliniques spécifiques ont été réalisés et s'il existe une posologie ou une forme galénique spécifiquement pédiatriques. L'indication pédiatrique d'un médicament est inscrite dans sa monographie incluse dans le Compendium Suisse des Médicaments, dont le texte est revu et approuvé par Swissmedic [Morant 2003].

Swissmedic a lancé une enquête auprès des médecins d'hôpitaux universitaires afin de déterminer les besoins en données pédiatriques pour les principaux médicaments utilisés en Suisse. L'institut promet que cette étude devrait déboucher sur la mise en place de mesures incitatives visant à promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments pour enfants en Suisse [Swissmedic Journal 2002].

En attendant, l'autorité fédérale a pris deux mesures depuis novembre 2002 afin d'améliorer l'information et encourager le développement dans ce domaine.

- En vertu de l'article 17, alinéa 3 de l'Ordonnance sur les Médicaments [Omed], la durée de la protection des données peut être prolongée de 5 ans sur demande pour autant que le nouveau développement apporte une amélioration thérapeutique déterminante. Dans le domaine pédiatrique,

l'institut considère comme nouveau développement toute nouvelle forme galénique ou nouveau dosage qui n'a encore jamais été autorisé pour le médicament et qui permet ou améliore nettement l'utilisation correcte du médicament pour le groupe d'âge visé.

- La seconde mesure consiste en une vérification de l'information sur le médicament afin d'établir si le médicament considéré peut être administré à l'enfant. Concrètement, cela signifie que le groupe d'âge auquel le médicament peut être appliqué doit être indiqué sous la rubrique « Posologie » de sa monographie du Compendium et s'il n'y a pas de données posologiques concernant les enfants et les adolescents, cet état de fait doit être inscrit.

Selon l'article 14f de la Loi sur les Produits Thérapeutiques [LPT 2002], des procédures simplifiées sont prévues par l'institut pour autoriser des médicaments importants pour traiter des maladies rares. Cette mesure tente de se rapprocher de l'« Orphan Status » qui existe dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis pour traiter les maladies dites orphelines. Ce statut sert d'encouragement au développement de médicaments dans des indications qui ne seraient autrement pas rentables pour l'industrie.

Deux articles de la LPT fixent le cadre légal de la prescription : l'article 3 sur le devoir de diligence définit que « quiconque effectue une opération avec des produits thérapeutiques est tenu de prendre toutes les mesures requises par l'état de la science et de la technique afin de ne pas mettre en danger la santé de l'être humain ». L'article 26 de la LPT définit le principe de la prescription et de la remise en ces termes: « les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être respectées lors de la prescription et la remise des médicaments ». La prescription à l'enfant de médicaments enregistrés uniquement pour l'adulte ou de médicaments non enregistrés auprès de Swissmedic n'est pas illégale mais est sous la responsabilité du médecin prescripteur qui doit pouvoir à tout moment justifier que son acte est conforme aux bonnes pratiques (données scientifiques reconnues par ses pairs, essais cliniques avec résultats scientifiques fondés) et qu'il ne transgresse pas les règles de l'Art. Les règles de l'Art sont des principes qui sont en vigueur dans l'exercice de la profession de médecin, au sein d'une institution. De plus, selon le Code Civil Suisse, le médecin est tenu d'informer le patient afin d'obtenir son consentement libre et éclairé.

De plus, la prescription hors indication reconnue ou d'un médicament non enregistré auprès des autorités suisses expose le patient à ne pas être remboursé par les caisses maladie. En effet, selon l'article 25 de la LAMal et l'article 30 de l'Ordonnance sur les Prestations de l'Assurance obligatoire de Soins, les médicaments obligatoirement remboursés font partie de la liste des spécialités (liste LS) s'ils ont fait preuve de leur efficacité et de leur valeur thérapeutique et qu'ils sont autorisés par l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques.

## 1.4. Médicaments et enfants : Constat d'un problème

En réalité, la majorité des médicaments enregistrés ne le sont pas pour une utilisation pédiatrique. La raison de ce manque d'enregistrement auprès des autorités est que peu d'études cliniques contrôlées dans la population pédiatrique ont été menées et les données disponibles sont souvent quantitativement et qualitativement insuffisantes. La sous-évaluation des médicaments en pédiatrie est expliquée par de nombreux obstacles:

- La spécificité ou la rareté de certaines pathologies dans une tranche d'âge ;
- Les difficultés techniques telles que la mise au point d'une forme liquide pour la voie orale ou la sécurité du conditionnement d'une part, le manque de méthodes microanalytiques pour le dosage de faibles quantités sanguines d'autre part;
- Les essais cliniques sont réputés plus difficiles chez l'enfant en raison d'aspects méthodologiques parfois spécifiques, la difficulté d'obtenir le consentement des parents, la nécessité de mener des essais dans différentes tranches d'âge, les problèmes éthiques, l'inadaptation des outils d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité à long terme des médicaments;
- La faible motivation des firmes pharmaceutiques de s'investir dans des recherches en raison de la taille limitée de la population et de ce fait aux faibles retombées économiques [Kmietowicz 2000];
- L'absence d'obligation par les autorités d'enregistrement contraignant les fabricants à proposer des recommandations pédiatriques de leurs médicaments.

La Suisse a la particularité d'être un petit pays et ceci influence le retrait du marché et le manque d'enregistrements de nombreux médicaments pour des raisons de rentabilité économique principalement et non de sécurité. De plus, on constate des ruptures momentanées d'approvisionnement de la part des fabricants de plus en plus fréquentes ce qui oblige à importer les médicaments de l'étranger [Pannatier 2004].

On observe que la plupart des médicaments commercialisés ont une galénique solide et un dosage adapté à l'adulte [Leff 1987 ; Zenk 1994 ; Conroy 2003]. Des considérations économiques se cachent souvent derrière ce manque : un exemple est illustré par la caféine qui est le médicament de choix contre l'apnée du nouveau-né mais dont aucune firme pharmaceutique ne veut développer une formulation pédiatrique. La mise en forme liquide de comprimés ou de capsules est risquée en raison du manque d'informations concernant la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité. De plus, même certains liquides ne sont pas adaptés car ils doivent subir des dilutions pouvant entraîner des erreurs. D'autre part, la présence d'excipients indésirables et/ou non mentionnés ne permet pas l'administration des médicaments à l'enfant. La quantité correcte de diluant que recommande le fabricant correspond ou dépasse parfois les quantités journalières de liquide à administrer au nouveau-né.

De part le manque de connaissance concernant la pharmacologie du développement, un risque potentiel à des désastres thérapeutiques subsiste. En

1968, Shirkey fait une demande générale pour plus d'investissement dans la recherche et tire la sonnette d'alarme concernant l'utilisation de médicaments hors indication en pédiatrie [Shirkey 1968]. L'alternative qu'il propose est celle d'accepter que les patients pédiatriques obtiennent le statut de « Therapeutic Orphans ». Quarante ans après sa déclaration, la majorité des prescriptions se font encore en dehors de toute réglementation. Il est troublant que la prise de conscience de la vulnérabilité des enfants vis-à-vis du médicament ait été faite suite à une tragédie (la thalidomide à la fin des années 50) mais que se soit encore eux aujourd'hui qui souffrent de la faiblesse de la législation sur les médicaments [Christensen 1999]. L'enfant a les mêmes droits que l'adulte à recevoir des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont formellement garantis ainsi qu'à bénéficier comme l'adulte des avancées de la technologie pharmaceutique [Bonati 1999].

## 1.5. Quantification des besoins sur le terrain

Un certain nombre d'études ont analysé la relation existant entre les besoins sur le terrain et la réalité du statut d'enregistrement des médicaments.

### 1.5.1. Etudes à l'hôpital

Le tableau suivant présente les différentes études quantifiant le pourcentage de médicaments utilisés dans diverses unités de soins d'hôpitaux qui sont non enregistrés ou hors recommandations.

Prenons un exemple afin de faciliter la lecture du tableau.

L'étude européenne de Conroy et al réalisée en 2000 était prospective. Elle a été effectuée dans 5 unités de soins de médecine générale et de chirurgie des 5 pays étudiés durant 4 semaines. Les 2262 prescriptions des 624 patients-jours ont été comparées aux Compendia respectifs de chaque pays. Parmi les 624 patients-jours, 67% ont reçu au moins un médicament non enregistré (unlicensed) ou hors indication (off label) pour tous les critères étudiés confondus excepté pour les modalités de préparation. Pour cette étude particulière, entre parenthèse figure la valeur maximale obtenue dans un pays, soit 90% d'enfants aux Pays-Bas ont reçu au moins un médicament unlicensed ou off label. En terme de prescription, 46% des 2262 concernaient des médicaments non enregistrés ou des médicaments utilisés en dehors des recommandations officielles pour tout critère confondu excepté les modalités de préparation. La ligne du dessous détaille le pourcentage des prescriptions off label uniquement, selon chaque critère étudié.

Tableau 1.1. : Revue des études des médicaments unlicensed et off label à l'hôpital

Etudes à l'hôpital											
Référence			Méthodologie			Collectifs	Pourcentages d'unlicensed et off label				
Pays	Année	Auteurs	Unités de soins	Design durée	Source	Nbre E	Indication	Catégorie	Posologie	Voie d'adm	Préparation
						Nbre P					
USA	1987	Thompson et al	Méd	Rétrospectif 19 jours	N L	n.i.					
						951	7%				
UK	1995	Gill et al	USIP	Prospectif Etude ADR 28 mois	C F	909					
						76 ADR*	33%*				
UK	1996	Turner et al	USIP	Prospectif 4 mois	C F	166					
						862	Critères pas définis, mais suite étude de Gill : 70%				
UK	1998	Turner et al	2 US : Méd Chir	Prospectif 13 semaines	C N F	707	36%				
						2013	25% dont le détail des off label : 5% 11% 4% 1%				
UK	1999	Conroy et al	Néo	Prospectif 13 semaines	C N F	70	90%				
						455	65% dont le détail des off label : 15% 14% 40% 5%				
UK	1999	Turner et al	5 US : Chir, Méd, Néo, 2 USIP	Prospectif Etude ADR 13 semaines	C N	1046	48%				
						4455	35%				
F	2000	Avenel et al	Néo	Prospectif 1 mois	C F I	40	90%				
						257	70% dont le détail des off label : 90% 10% 1%				
EU	2000	Conroy et al	5 US (Méd ; Chir) dans 5 pays d'EU	Prospectif 4 semaines	C	624	67% (max : 90%)				
						2262	46% (max : 66%) dont le détail des offlabel : 4% (17%) 7% (39%) 23% (88%) 4% (12%)				
NL	2001	't Jong et al	4 US: USIP	Prospectif 5 semaines	C	442	90%				
						2139	66% dont le détail des off label : 1% 5% 16% 1%				
I	2002	Pandolfini et al	9 Hôpitaux: Méd	Prospectif 12 semaines	C	1461	89%				
						4265	60% dont le détail des off label : 11% 8% 50% 6% 4%				
CH	2003	Stohler et al	2 US : USIP Néo	Prospectif & rétrospectif 3 mois	C	273	79%				
						1339	46% dont le détail des off label : 16% 13% 39% 2% 29%				
CH	2003	Di Paolo et al	6 US : Méd, Chir, Néo, USIP	Prospectif 6 mois	C F	60	90%				
						483	33% dont 9% offlab				
F	2004	Fontan et al	14 Hôpit. : Méd, Chir, Néo, USIP	Prospectif 13 mois	C L	n.i.					
						1946	Pas de médicaments unlicensed recensés : 58% 50% 45% 50%				

Légende :

US unité des soins; E enfant-jour; P prescription; % U/O pourcentage d'Unlicensed et Off-label ; n.i. non indiqué.

USIP unité de soins intensifs de pédiatrie; Néo unité de soins intensifs en Néonatalogie ; Chir US de chirurgie ; Méd US de médecine.

C Compendia officiels; F fabricant; I internet (Medline, etc.); N notice d'emballage; L littérature

Etude ADR: l'outcome de l'étude= effets indésirables (ADR) ; \* nombre de prescriptions de médicaments U/O ayant conduit à l'ADR.

Des études ont analysé l'emploi hospitalier des médicaments selon leurs indications approuvées par les autorités [Thompson 1987 ; Turner 1996 ; Turner 1998 ; Conroy 1999 ; Avenel 2000 ; Conroy 2000 ; 't Jong 2001 ; Pandolfini 2002 ; Stohler 2003 ; Di Paolo 2003<sup>2</sup>]. D'autres études ont récolté ces données mais leur objectif premier n'était pas ce recensement : pour les unes, il s'agissait de mettre en relation les effets indésirables aux médicaments non enregistrés ou utilisés hors indication [Gill 1995 ; Turner 1999] et pour une autre, il s'agissait de mettre en évidence les difficultés de préparation des médicaments [Fontan 2004].

Les études ont principalement été réalisées en Angleterre. Une étude a été effectuée en parallèle dans 5 pays européens, comprenant l'Angleterre, l'Allemagne, l'Italie, la Suède et les Pays-Bas [Conroy 2000]. A notre connaissance, seules deux études ont été réalisées en Suisse mais elles ne sont pas encore publiées dans les revues scientifiques internationales [Di Paolo 2003<sup>2</sup> ; Stohler 2003].

Certaines études ont été menées dans diverses unités de soins (médecine, soins intensifs, chirurgie, etc.) afin d'avoir une vue d'ensemble de la pédiatrie alors que d'autres se sont centrées sur certaines unités de soins particulières comme les soins intensifs de pédiatrie ou la néonatalogie.

La plupart des études étaient prospectives. Les collectifs de patients allaient de 40 à 1461 alors que le nombre de prescriptions analysées s'échelonnait de 257 à 4455. La majorité des études ont comparé leurs résultats aux recommandations officielles figurant dans les Compendia des pays respectifs. Certaines méthodologies complétaient les données manquantes avec les informations pouvant se trouver sur la notice d'emballage, en se renseignant auprès du fabricant ou en consultant la littérature scientifique (internet ou papier). Aucune de ces études n'a comparé les données avec des ouvrages de littérature pédiatrique spécifique.

Le critère le plus étudié était la catégorie d'âge, suivi de la posologie et l'indication. La voie d'administration était légèrement moins étudiée alors que les modalités de préparation ont été très peu étudiées. Il faut en outre préciser que les études de Pandolfini et de Stohler ne mettent en évidence que les formulations qui ont été modifiées, tel que l'écrasement d'un comprimé ou la préparation de capsules par la pharmacie. Fontan a évalué la difficulté lors de la préparation des injectables en terme de dilution et en volumes de prélèvement ainsi que lors de la préparation des formes orales comme les capsules et les comprimés. Il a pu mettre en évidence que seule la moitié des dilutions des solutions injectables était conforme aux recommandations officielles.

De manière générale, nous pouvons remarquer que les taux les plus élevés d'enfants recevant des médicaments non enregistrés ou hors recommandation sont obtenus dans les unités de soins intensifs pédiatriques (70% et 90%) et de néonatalogie (90% pour les deux études). Ces valeurs sont très élevées et mettent en évidence qu'il s'agit de populations pédiatriques particulièrement exposées aux risques potentiels des médicaments.

### 1.5.2. Etudes hors de l'hôpital

Quelques études évaluant l'incidence des médicaments non enregistrés et/ou prescrits en dehors des recommandations officielles ont été réalisées en médecine ambulatoire.

En France, dans une étude prospective d'une journée dans plusieurs centres, Chalumeau a dénombré 33% de prescriptions unlicensed et off label chez 989 enfants. Les 2522 prescriptions ont été analysées selon des critères d'indication, de posologie, d'âge et de voie d'administration. Le pourcentage de patients ayant reçu un médicament unlicensed/off label était de 56% [Chalumeau 2000]. Une autre étude prospective française sur 4 mois a évalué les effets indésirables chez 1419 enfants : 42% d'entre eux ont reçu un médicament hors indication pédiatrique, 19% des prescriptions ne respectaient pas les recommandations officielles, dont 11.5% concernant l'indication, 4.7% la posologie, 1.1% l'âge et 0.4% la voie d'administration [Horen 2002].

En Suède, une revue rétrospective de 575'526 prescriptions chez 350'000 enfants durant l'année 2000 a mis en évidence 21% de prescriptions off label en terme d'âge et de voie d'administration par rapport aux recommandations officielles, aux recommandations de documents rédigés par des pharmaciens suédois ainsi que celles du fabricant [Ufer 2003].

En Angleterre, une étude rétrospective de 3347 prescriptions chez 1175 enfants durant l'année 1997 a montré que 11% des prescriptions présentaient des déviations vis-à-vis des recommandations officielles, en particulier pour la posologie [McIntyre 2000]. Une autre étude anglaise rétrospective de 6 mois auprès de pédiatres gastro-entérologues a analysé 777 prescriptions chez 308 enfants en fonction des recommandations officielles ainsi qu'en évaluant les posologies proposées par trois ouvrages de référence pédiatriques pour des médicaments non enregistrés. 49% des prescriptions déviaient des recommandations officielles ou n'étaient pas enregistrées. Sur les treize molécules non enregistrées recensées, neuf (69%) avaient des renseignements concernant la posologie dans un des trois ouvrages de référence pédiatrique -Medicines for Children- alors que les deux autres n'en proposaient que 6 (46%) et 5 (38%) [RCPCH 2003 ; Guy's Hospital Paediatric Formulary 2001 ; Alder Hey Book of Children's doses 1994]. Une étude écossaise sur 167'865 enfants durant 12 mois a montré que 26% des patients recevaient un médicament en dehors des recommandations officielles [Ekins-Daukes 2004]. Le critère le plus déviant était la posologie dans 40 à 50%, puis l'âge (6-10%) et la formulation (5-10%).

La population en dehors des hôpitaux présente en principe moins de pathologies sévères mais est beaucoup plus vaste et n'est pas supervisée en continu par un personnel soignant comme c'est le cas à l'hôpital. Ces études montrent que la prescription de médicaments non enregistrés et en dehors des recommandations officielles n'est pas cantonnée à l'hôpital et que l'origine du problème n'est pas uniquement attribuable à la pratique d'une médecine spécialisée mais bel et bien au médicament lui-même.

### 1.5.3. Risques engendrés

Comparé à l'adulte, il y a encore peu d'informations sur l'épidémiologie et la prévention des erreurs médicamenteuses et des événements indésirables médicamenteux en pédiatrie. Il existe pourtant de nombreuses opportunités et facteurs de risques au niveau de la prescription, la dispensation, l'administration et le monitoring thérapeutique chez l'enfant.

- Les doses sont basées sur le poids: cela implique plus de calculs que chez l'adulte ;
- Leur poids varie rapidement ce qui engendre une difficulté pour adapter constamment la posologie ;
- La majorité des spécialités sont diluées car elles ne sont pas adaptées à la pratique en pédiatrie ;
- Les enfants ne peuvent pas communiquer les erreurs potentielles ou les effets indésirables qu'ils pourraient remarquer ;
- Les réserves physiologiques internes sont limitées par rapport aux adultes pour compenser des erreurs éventuelles (ex : le système cardio-vasculaire d'un prématuré peut difficilement compenser une petite erreur de dosage d'un agent inotrope).

Aux Etats-Unis, l'équipe de Bates a réalisé une étude prospective sur 1120 patients admis durant 6 semaines dans deux hôpitaux pédiatriques (médecine générale et chirurgie) en analysant 10'778 ordres médicaux [Kaushal 2001]. Elle compare les résultats à une étude similaire effectuée chez l'adulte et détecte une incidence trois fois plus élevée d'évènements indésirables médicamenteux dans la population pédiatrique. De plus, elle montre qu'il existe considérablement plus d'évènements indésirables potentiels chez les nouveau-nés que pour tous les autres groupes d'âge alors que se sont les plus vulnérables. Les erreurs surviennent le plus souvent lors de la prescription et concernent principalement des erreurs de posologie pour les médicaments parentéraux.

Des études ont poursuivi la réflexion plus loin et ont suggéré que les effets indésirables médicamenteux chez des enfants hospitalisés, en particulier pour les plus sévères d'entre eux, étaient plus souvent associés à l'utilisation de médicaments off label puisque de nombreux médicaments sont administrés aux enfants sans les connaissances nécessaires concernant leur posologie optimale, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie des molécules et leurs événements indésirables potentiels.

Ainsi, Gill a mis en évidence de manière prospective que le tiers des prescriptions ayant induit des effets indésirables médicamenteux chez 909 enfants était dû à des médicaments utilisés en dehors des recommandations officielles [Gill 1995]. Une autre étude prospective anglaise effectuée dans 5 unités de soins d'un hôpital régional pédiatrique a montré chez 1'046 patients-jours que les effets indésirables médicamenteux étaient de manière statistiquement significative plus souvent survenus avec des médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles qu'avec des médicaments enregistrés utilisés en accord avec les recommandations (6% versus 4%) [Turner 1999]. Cette relation a également été étudiée pour les patients non hospitalisés, soit 1419 enfants lors d'une étude prospective de pharmacovigilance au sud-ouest de la France [Horen 2002].

L'incidence des effets indésirables médicamenteux était de 1.41% (95% CI 0.79, 2.11) pour la population totale et 2.00% pour la population exposée à au moins une prescription déviant des recommandations officielles (risque relatif 3.44 ; 95% CI 1.60, 12.25).

Ces études n'ont pas évalué les déviations des recommandations officielles en terme de modalités de préparation et l'impact qu'elles peuvent avoir sur la survenue des effets indésirables médicamenteux chez l'enfant n'est donc pas connu.

## 1.6. La pharmacie au service de la pédiatrie

### 1.6.1. Le circuit du médicament

Le circuit du médicament à l'hôpital passe par différentes étapes faisant intervenir plusieurs professionnels de la santé.

- La prescription du médicament par le corps médical ;
- La retranscription de l'ordre médical par le personnel infirmier ;
- La transmission de la demande à la pharmacie pour l'approvisionnement en médicament ;
- La préparation du médicament par le personnel infirmier ou par la pharmacie;
- L'administration du médicament par le personnel infirmier au patient ;
- La surveillance du patient après l'administration.

### 1.6.2. L'assistance pharmaceutique

L'assistance pharmaceutique est l'une des missions essentielles d'une pharmacie d'hôpital. Elle consiste à assurer le soutien aux professionnels de santé (que sont entre autres les médecins et le personnel soignant) afin que les médicaments soient utilisés de la manière la plus sûre pour les patients, la plus rationnelle et économique possible. Elle peut agir par un premier niveau, c'est-à-dire par l'apport d'informations pharmaceutiques générales, liées à l'utilisation des médicaments [Di Paolo 2003<sup>3</sup>]. Un second niveau concerne les activités de pharmacien-conseil depuis la pharmacie, sur appel téléphonique. Les activités sur site, par des visites directement dans l'unité de soins afin d'analyser les problèmes médicamenteux avec le personnel médical et infirmier représentent un troisième niveau d'activités. Le quatrième niveau d'activités du pharmacien correspond à l'intégration de celui-ci à l'équipe soignante avec prises de décisions thérapeutiques, soit les activités de la pharmacie clinique [Reymond 1994].

Une étude dans le département médico-chirurgical de pédiatrie au CHUV et à l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne a évalué les besoins en assistance pharmaceutique [Di Paolo 2003<sup>4</sup>]. Les prestations souhaitées énoncées par les 22 médecins et infirmiers contactés concernaient une meilleure information sur les nouveaux médicaments par exemple par des cours. Les médecins souhaitent un soutien par rapport à la prescription sous forme de validation des prescriptions et

interception des interactions médicamenteuses. Le corps infirmier souhaite un soutien au niveau de l'administration des médicaments notamment en terme de galénique, de modalités d'administration, de stabilité, de compatibilités physico-chimiques des médicaments injectables ainsi que pour la problématique de l'administration des médicaments à travers les sondes entérales. Cette étude a permis de créer une Commission Pédiatrique des Médicaments ainsi qu'un poste de « pharmacien pédiatrique » assurant spécifiquement l'assistance pharmaceutique en pédiatrie au CHUV et à l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne. Son activité est composée de 90% d'assistance pharmaceutique consistant à l'assurance qualité du circuit du médicament en pédiatrie, au soutien à l'utilisation rationnelle des médicaments, à l'assistance pharmaceutique dans les unités de soins sous forme de récolte des questions et des incidents médicamenteux, à l'informatisation des prescriptions, à la coordination des travaux et au secrétariat de la Commission Pédiatrique des Médicaments. Les 10% restant de son activité sont consacrés à la recherche, en coordonnant et collaborant à divers travaux de recherche comme des travaux de diplôme et de thèses de doctorat.

L'activité d'assistance pharmaceutique dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG a débuté en 2003, par la présence d'une pharmacienne une fois par mois lors de la visite médicale ainsi que par des rencontres avec les infirmières responsables d'unité de soins (IRUS) une fois par semaine. Suite aux questions recueillies et aux observations du terrain, un certain nombre de documents est rédigé et mis à disposition sur internet. Un cours concernant les incompatibilités physico-chimiques a été donné aux soignants des deux unités de soins. Une autre activité consiste en la coordination et la collaboration à deux projets de recherche dont l'un concerne une analyse des alarmes des dispositifs médicaux (pompes volumétriques et pousse-seringues) aux Soins intensifs de pédiatrie afin de les mettre en relation avec d'éventuels incidents de perfusion et l'autre fait l'objet du présent travail de diplôme.

L'ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) considère que le pharmacien doit jouer un rôle important dans l'utilisation adéquate des médicaments hors indication pédiatrique [ASHP 1992]. Ainsi, il doit pouvoir fournir des informations spécialisées et développer des directives et procédures pour l'évaluation des ordres de prescription ainsi que pour la préparation et l'administration des médicaments utilisés hors indication pédiatrique en collaboration avec le corps médical et infirmier.

### 1.6.3. Les fabrications pédiatriques par la pharmacie de l'hôpital

La majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'est pas disponible sous une présentation adaptée en terme de posologie et de forme galénique. En l'absence de formes pédiatriques de la plupart des spécialités pharmaceutiques, les préparations magistrales et, dans une plus large mesure, hospitalières sont un recours permettant l'adaptation de la présentation et des dosages à l'enfant.

Une enquête en France en 1997 a permis d'identifier et quantifier les préparations pédiatriques fabriquées par la pharmacie d'hôpital car étant commercialement indisponibles [Fontan 2000]. Sur 1'185'161 fabrications recensées, 87% étaient destinées à la voie orale (les autres 13% concernaient les injectables et les autres

voies d'administration). Parmi les formes orales, 94% concernaient la fabrication de gélules, alors que les liquides pédiatriques oraux ne représentaient que 6% des cas. Ce faible taux était expliqué par les difficultés de mise au point comparé à la préparation de capsules.

La pharmacie des HUG est dotée d'un secteur de production comprenant des unités de fabrication galénique, de produits stériles ainsi que de produits cytostatiques. Elle fabrique soit des médicaments en série ou de manière individualisée. Les différents locaux de production sont spécifiques et correspondent à différentes zones à atmosphère contrôlée. Des analyses des particules de l'air ainsi que des contaminants sont régulièrement réalisées et le tout répond aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication [BPF 1999].

Ainsi, la pharmacie déconditionne les spécialités commerciales pour préparer des médicaments prêts à l'emploi utilisables en pratique pédiatrique [Nunn 2003]. « Sans cette intervention pharmaceutique, le personnel infirmier a trop souvent recours à des pratiques non évaluées, sources d'imprécisions ou d'erreurs : broyage de comprimés, mise en solution et/ou en suspension dans un liquide variable, administration par une voie différente de celle recommandée par le Compendium, etc. » [Fontan 2004].

La fabrication des alimentations parentérales pédiatriques est une des plus importantes activités de la pharmacie pour la pédiatrie, en particulier pour la Néonatalogie et les Soins intensifs de pédiatrie [Khoo 2003]. La pharmacie des HUG fabrique plus de 2'000 alimentations parentérales pédiatriques (APP) par an. Un logiciel de prescription des APP a été mis au point [Ing 2002]. Il permet un médecin d'effectuer la prescription via informatique, générant une ordonnance. Les données de la prescription sont récupérées sur le serveur : le programme génère alors des étiquettes ainsi qu'un fichier utilisable par le programme de pilotage de la pompe BAXA® (fabrication des poches des APP). La fabrication des APP a fait l'objet d'une analyse de risque AMDEC afin d'analyser toutes les étapes du processus et de sécuriser les étapes les plus à risque [Cingria 2003].

La mise au point de liquides oraux pédiatriques est une des meilleures solutions à apporter à la pédiatrie car elle offre un ajustement posologique par mesure volumétrique mais elle est confrontée à de nombreux obstacles et difficultés: obtention du principe actif du fabricant; obtention d'informations sur leur stabilité dans différents solvants; mise au point galénique pouvant nécessiter des techniques particulières indisponibles dans une pharmacie d'hôpital, contrôles microbiologiques et de stabilité une fois la formulation optimisée, etc. [Woods 1997 ; Nahata 1999<sup>1</sup> ; Grusa 2004].

Parfois la prescription induit des manipulations d'administration difficiles voire impossibles, par exemple pour des raisons pratiques de volumes à prélever, d'administration de médicament à travers des diamètres de sondes trop petits, etc. Ainsi, la pharmacie prépare des seringues prêtes à l'emploi de faibles volumes prélevés aseptiquement. Elle tend depuis quelques années à développer les CIVAS afin de fournir des seringues prêtes à l'emploi pour l'injection parentérale pédiatrique individualisée [Griffith 2003].

En résumé, la fabrication de médicaments pédiatriques par les pharmacies d'hôpitaux est un moyen permettant de mettre à disposition des formes adaptées aux besoins des enfants, réduisant ainsi les opportunités d'erreurs. Leur mise au point est cependant fastidieuse et nécessite d'importants moyens.

## 1.7. Synthèse

Parmi la population pédiatrique, l'enfant prématuré est le plus vulnérable de part son immaturité. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique chez l'enfant varient continuellement au fil de la maturation des différents organes et les données en la matière sont encore lacunaires. Peu d'études cliniques sont effectuées en pédiatrie afin de mettre au point des médicaments adaptés pour eux en terme de posologie et de forme galénique. Des problèmes éthiques peuvent être à l'origine de ce manque mais le frein majeur provient de la faible motivation des firmes pharmaceutiques pour ces développements peu rentables. Des incitations économiques doivent être associées à des contraintes réglementaires afin d'obtenir le développement de médicaments pédiatriques. De plus, la recherche clinique doit se centrer sur les problèmes non résolus, en évitant de tester des médicaments dont la classe est déjà évaluée.

Des études ont mis en évidence l'ampleur de l'utilisation des médicaments hors recommandations officielles ou non enregistrés en pédiatrie dans plusieurs situations :

- 25% des médicaments utilisés hors de l'hôpital et concernent 40% des enfants ;
- 35% des médicaments d'unités de soins généraux chez 65% des enfants ;
- 45% des médicaments d'unités de soins intensifs de pédiatrie chez 80% des enfants ;
- 70% des médicaments d'unités de soins intensifs de néonatalogie chez 90% des enfants.

Les critères étudiés concernaient surtout la catégorie d'âge, l'indication thérapeutique et la posologie ainsi que la voie d'administration. Par contre, les études sur les modalités pratiques de préparation du médicament pour l'administration à l'enfant sont rares, surtout pour les médicaments injectables. Seule une étude a déterminé la quantité d'observations déviant des modalités de dilution en étudiant les difficultés rencontrées par les infirmières pour administrer les médicaments à l'enfant. Le détail de ces modalités n'est pas exposé, notamment concernant les solvants utilisés, les concentrations réalisées et les modalités de reconstitution des médicaments.

La plupart des études ont évalué la non-conformité aux informations officielles mais très peu ont comparé la pratique aux recommandations pédiatriques. S'il est vrai que celles-ci n'ont pas de valeur légale, leur contenu est indicatif de pratiques validées sur le terrain et donc susceptibles de réduire le risque pour le patient.

Il serait donc souhaitable de réaliser, sur un large collectif de patients les plus à risque et les plus vulnérables, une revue des conformités des administrations des médicaments par rapport aux recommandations officielles ainsi qu'à des recommandations d'ouvrages de références pédiatriques et ce à toutes les étapes du circuit du médicament en mettant l'accent sur les critères de préparation et d'administration.



## 2 Objectifs de travail

---

Ce projet s'inscrit dans un contexte global d'amélioration de la qualité et de la sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie.

Les objectifs de ce projet sont :

- L'état des lieux des médicaments administrés aux patients hospitalisés dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie des HUG;
- L'évaluation de l'adéquation des pratiques observées à l'information officielle et spécifique à la pédiatrie;
- La proposition de mesures d'amélioration afin de sécuriser le circuit du médicament dans ces deux unités de soins.

La première étape de ce projet consiste en une récolte prospective et systématique de tous les actes de préparation et d'administration de médicaments de tous les patients pédiatriques hospitalisés dans les deux unités de soins durant les journées-récoltes. Une base de données Access® sera créée afin de compiler ces informations et permettre une analyse des données plus aisée et rapide.

Ceci permettra de prendre connaissance des caractéristiques de la population hospitalisée dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie. Puis les médicaments les plus utilisés dans ces unités de soins ainsi que leur classe thérapeutique seront identifiés. L'ampleur de l'utilisation de médicaments non enregistrés en Suisse sera mesurée et parmi eux, la quantité et l'identité des médicaments préparés par la pharmacie.

Une comparaison des pratiques des deux unités de soins avec les recommandations officielles ainsi qu'avec celles d'ouvrages spécifiques à la pédiatrie sera effectuée sous forme d'une évaluation quantitative. La conformité des observations sera évaluée en terme de catégorie d'enfant, de posologie, d'administration (voie, durée et débit) et de préparation (étape de reconstitution et de dilution). D'autres caractéristiques de préparation méritant une attention particulière en raison des risques qui y sont liés seront mises en évidence. Le critère de l'indication n'a pas été évalué en raison des données déjà disponibles dans la littérature et pour centrer notre attention sur les modalités de préparation et d'administration des médicaments.

A la lumière des résultats obtenus, des premières mesures correctrices seront proposées.

A la suite de ce travail, une vue globale des pratiques sera considérée et une analyse de risque des manipulations qui divergent des recommandations de la littérature sera réalisée afin d'évaluer quelles sont les pratiques les plus à risque et de proposer des alternatives favorisant la sécurité de préparation et d'administration des médicaments.

L'application de ces changements sur le terrain fera l'objet d'une réévaluation afin d'en mesurer l'efficacité et la pertinence.

# 3

## Méthodes

---

### 3.1. Ebauche d'un projet

Le présent projet relatif à la préparation et à l'administration des médicaments en pédiatrie a puisé ses sources d'une discussion avec le Dr Riccardo Pfister (médecin associé responsable de l'unité de Néonatalogie) ainsi que d'une évaluation du nombre et du type de questions *spontanées* posées par la pédiatrie et recensées dans la base de données Access<sup>®</sup> de l'Assistance pharmaceutique (période 01/99-04/03, N=286), afin d'évaluer les besoins sur le terrain. Il a été mis en évidence que 26% d'entre elles traitaient de directives d'administration, 18% de caractéristiques galéniques, 17% de compatibilités et 9% concernaient les renseignements de stabilité et conservation. Il s'agissait donc d'un problème très concret et qui se présentait quotidiennement au personnel infirmier.

Nous avons donc décidé de réaliser une étude systématique et prospective des pratiques de préparation et d'administration des médicaments en pédiatrie afin de mettre en évidence les actes de préparation et d'administration à risque pour le patient en les comparant aux recommandations de la littérature et ce afin de quantifier les actes « divergents » par rapport à tous les actes exécutés, et à aboutir à l'édition de recommandations validées.

Notre choix s'est porté sur le Service de Néonatalogie et des Soins intensifs de pédiatrie qui constitue l'environnement dans lequel les pratiques sont le plus à risque, les traitements les plus complexes et les patients les plus fragiles.

### 3.2. Cadre de travail

« Le Service de Néonatalogie et Soins intensifs de pédiatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève a pour mission de prendre en charge globalement tout nouveau-né, nourrisson ou enfant présentant un risque significatif et immédiat de décès, ou nécessitant une surveillance ou un geste thérapeutique défini comme relevant exclusivement d'une unité de soins intensifs » [intranet des HUG 2004].

Il est composé d'une unité centrale de Néonatalogie et d'une unité médico-chirurgicale de soins intensifs pédiatriques et dénombre vingt-cinq lits officiels. L'unité de Néonatalogie offre quinze places dont sept lits de soins intensifs et huit de soins intermédiaires. Toutefois, elle peut accueillir jusqu'à dix-huit enfants. Les Soins intensifs de pédiatrie comptent dix lits de soins intensifs officiels, mais l'unité peut prendre en charge jusqu'à quinze enfants. Elle possède un box pouvant compter jusqu'à cinq lits néonatalogiques, un autre box de soins post-opératoires de quatre lits, deux box pour isolement (greffes, infections, etc.) et un box de quatre lits de soins intermédiaires.

Les pôles de compétences particuliers à ce service sont la prise en charge des nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines jusqu'aux limites de la viabilité,

la prise en charge des cardiopathies congénitales de l'enfant, des cas d'hypertension pulmonaire sévère de l'enfant ainsi que la prise en charge précoce des greffes hépatiques, pulmonaires, rénales et cardiaques.

Tableau 3.1.: Division de Néonatalogie et Soins intensifs de pédiatrie en quelques chiffres [Archimed® 2003]

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie
Nbre de lits officiels	10	15
Nbre d'admissions par an	581	710
Durée de séjour moyen	5.2 jours	7.9 jours
Taux d'occupation moyen	92%	103%
PRN moyen	1426/jour	899/jour

PRN : échelle de la charge de travail du personnel infirmier

### 3.3. Equipe

Le Service est sous la responsabilité d'un médecin-chef de service.

L'unité de Néonatalogie est composée d'un médecin associé responsable d'unité, d'un médecin chef de clinique et de médecins internes en formation. L'unité des Soins intensifs de pédiatrie est placée sous la responsabilité d'un médecin associé et comprend également un chef de clinique adjoint et des médecins internes en formation.

De nombreux consultants spécialistes interagissent avec les unités de soins tels que les chirurgiens, les anesthésistes, les infectiologues, les cardiologues, les gastro-entérologues, les pneumologues, les néphrologues, les pédopsychiatres, etc.

L'équipe infirmière est composée -pour chaque unité de soins- de deux infirmières responsables d'unité de soins (IRUS), d'infirmières diplômées en soins généraux et puériculture, d'infirmières certifiées en soins intensifs et néonatalogie ainsi que d'infirmières monitrices.

De nombreux professionnels travaillent en collaboration avec les unités de soins telles que les aides-soignants, les diététiciens, les physiothérapeutes, les assistants sociaux, le service de contrôle et prévention des infections, l'aumônerie, etc. Parmi les consultants, la pharmacie apporte également son soutien par l'intermédiaire de l'Assistance pharmaceutique qui répond aux questions posées et par la visite bi-mensuelle d'une pharmacienne dans les deux unités de soins.

### 3.4. Information

Un protocole d'étude a été rédigé et envoyé par courrier électronique au médecin-chef de service, aux médecins associés et aux infirmières responsables d'unités de soins [annexe 1]. Suite à leur soutien communiqué lors d'une réunion, le personnel infirmier a été informé des objectifs et de la méthodologie de l'étude lors de réunions et par l'édition d'une petite affiche explicative [annexe 2]. Une infirmière a été désignée référente du projet parmi les IRUS de chaque unité de soins.

### 3.5. Etude sur le terrain

#### 3.5.1. Echantillonnage

Afin d'obtenir une image représentative de la réalité, notamment en évitant de saisir des données risquant de se répéter de jour en jour, il a été décidé de permettre un renouvellement des enfants dans chaque unité de soins entre chaque journée de récolte de données en tenant compte de la durée de séjour moyen. Ainsi, la fréquence de récolte a été fixée à une fois par semaine. La période de récolte de données s'est étalée de fin avril à début novembre 2003 pour un total de vingt-trois journées-récolte.

#### 3.5.2. Récolte des données

Le dossier infirmier (composé d'un plan de soin infirmier, d'un document de suivi quotidien et d'une feuille des médicaments non continus) ainsi que le dossier d'ordres médicaux de chaque patient des deux unités de soins ont été étudiés par une pharmacienne investigatrice, avec la collaboration des infirmières responsables de chaque enfant.

Toutes les préparations et les administrations des médicaments du jour -pour toute voie d'administration- ont été relevées pour l'ensemble des patients des deux unités de soins sur une grille de récolte de données standardisée spécifiquement élaborée pour l'étude [annexe 3]. Les différents champs de la grille comprenaient des caractéristiques démographiques, des données de prescription (dose et intervalle posologique), de préparation (étapes de dilution, de reconstitution, d'écrasement, etc.) et d'administration (voie utilisée, cathéter, durée et débit, dispositif médical, etc.). Un schéma des rampes des administrations intraveineuses des patients avec ses différentes tubulures a également été dessiné.

Ne nous intéressant qu'à la préparation et à l'administration des médicaments, l'indication thérapeutique n'a pas été relevée.

L'héparine pour flusher les cathéters ainsi que les perfusions glucosées ou salines ont également été relevées, de même que les poches de plasma frais. Seuls les gaz médicaux n'ont pas fait l'objet de l'étude.

L'anonymat a été garanti par le relevé des initiales du patient.

Une phase pilote préalable d'une journée-récolte a été effectuée afin d'évaluer la faisabilité de la saisie des données des deux unités en une journée et pour tester l'adéquation de la grille.

L'ensemble des données récoltées a été saisi dans une base de données Access<sup>®</sup>, élaborée spécifiquement pour cette étude (cf. chapitre 4).

### 3.6. Analyse des résultats

#### 3.6.1. Choix des ouvrages de référence

Une comparaison des pratiques avec les recommandations de la littérature a été effectuée. La référence de premier choix était le « Compendium Suisse des médicaments 2003 », puisque d'une part il représentait la référence officielle en Suisse et d'autre part, il correspondait au livre de consultation par excellence du corps médical et infirmier [Morant 2003].

Une lacune se révéla très rapidement dans les monographies du Compendium : l'absence de nomenclature commune et univoque concernant les classes d'âge. Il a donc été décidé de fixer des bornes d'âge afin de définir les catégories d'enfants comme le « nourrisson », l'« enfant » ou le « prématuré » (cf. § 3.7.2. Définitions).

Deux ouvrages spécifiques à la pédiatrie ont été également choisis comme références.

« Medicines for Children » a été le premier formulaire anglais qui traitait des médicaments enregistrés et non enregistrés utilisés chez les enfants [RCPCH/NPPG 2003]. Issu du partenariat entre le Royal College of Pediatrics & Child Health et le Neonatal & Paediatric Pharmacists Group, la première édition datait de 1999. Il a souvent été cité dans la littérature comme source détaillée en matière de médicaments pédiatriques et a été traduit par le ministère de la santé d'autres pays européens comme en Italie [Dick 2003 ; White 1999 ; Ministero della Salute 2003]. La seconde version de 2003 a été utilisée lors de ce travail.

« NeoFax 2002 » est le fruit du travail d'un médecin et d'un pharmacien étasuniens [Young 2002]. Il s'agit d'une source d'information spécifique à la néonatalogie. Il est également l'une des sources d'information des néonatalogues genevois. Cet ouvrage a été employé pour valider les administrations aux enfants de zéro jusqu'à un mois (en incluant les prématurés).

#### 3.6.2. Définitions [Laugier 1991 ; ASHP 1992 ; LPT<sub>H</sub> RS 812.21]

Afin de permettre l'analyse des résultats, un certain nombre de définitions est nécessaire.

Un *nouveau-né* est un terme général qui définit tout enfant qui vient de naître - prématuré ou à terme- jusqu'à l'âge de un mois.

La *Néonatalogie* concerne la médecine du nouveau-né.

L'*âge gestationnel* correspond à l'âge in utero.

L' **âge post-natal** correspond à l'âge après la naissance (extra-utérin).

En Néonatalogie, l' **âge du jour** ou **post-conceptionnel** est défini comme la somme de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. Il est exprimé en semaines, en mentionnant la semaine puis le jour de la semaine, par exemple : 32<sup>5/7</sup> semaines correspond à 32 semaines + 5 jours.

Une enfant **né à terme** signifie qu'il est né au-delà de la 37<sup>ème</sup> semaine. On parle de **post-terme** au-delà de la 42<sup>ème</sup> semaine gestationnelle.

Un enfant **prématuré** est défini comme né avant la 37<sup>ème</sup> semaine de gestation.

Pour le **calcul de l'âge en mois** tenant compte de la population néonatale, il a été décidé de définir que -1 mois correspond à la tranche d'âge qui s'étend de la 33<sup>ème</sup> à la 36<sup>ème</sup> semaine, -2 mois correspond à celle comprise entre la 29<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine et ainsi de suite.

Le terme de **nourrisson** a été attribué à la tranche d'âge située entre celle du nouveau-né et de l'enfant, soit compris entre un mois et deux ans.

L'**enfant** a été défini au sens large, englobant le petit enfant, l'enfant et l'adolescent. La limite d'âge s'étale donc de deux ans à dix-huit ans.

Le terme d'**enfant-jour** a été attribué à tout enfant hospitalisé chez lequel l'ensemble des médicaments a été observé un jour donné. Si le séjour à l'hôpital d'un même enfant se prolongeait de deux semaines par exemple, ou s'il était admis deux fois dans l'unité de soins, deux enfants-jour ont été comptabilisés. L'étude n'a jamais été effectuée par enfant (mêmes initiales et date de naissance), puisque le suivi médicamenteux n'était pas l'objet du travail. Ainsi, le terme d'enfant a été quelque fois utilisé dans le sens d'enfant-jour.

Le terme de **spécialité** a été attribué à tout nom de marque, caractérisé par sa forme galénique et son dosage. Ainsi, une spécialité pouvait aussi bien être un médicament commercial qu'une préparation hospitalière comme une alimentation parentérale pédiatrique par exemple.

Une **observation** a été définie comme l'ensemble des renseignements récoltés pour une spécialité pour un enfant-jour, c'est-à-dire qu'elle comprenait des informations allant de la préparation à l'administration.

En Suisse, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament est demandée par la firme pharmaceutique auprès de Swissmedic. Ainsi, un médicament **non enregistré auprès de Swissmedic** ne bénéficie pas d'AMM, que ce soit pour l'adulte ou l'enfant. Les anglo-saxons parlent d'**unlicensed drugs**. Par contre, les **off-label drugs** des anglo-saxons désignent des médicaments qui ont reçu une AMM mais qui sont **utilisés en dehors des recommandations officielles** reconnues par les autorités nationales. Ces recommandations définissent notamment la population concernée, l'indication thérapeutique, la posologie recommandée, la voie d'administration, la durée de traitement, les précautions d'emploi, les interactions et les contre-indications.

Un médicament injectable **prêt à l'emploi** a été défini comme une solution injectable n'ayant pas nécessité une dilution et/ou une reconstitution.

Un terme de **double dilution** a été attribué à toute dilution d'une fraction d'une solution issue d'une précédente dilution.

### 3.6.3. Sélection du top 20 des médicaments injectables

Les médicaments injectables ont été étudiés en premier lieu puisqu'ils représentaient les médicaments les plus à risque et les plus fréquents. Un top 20 a été effectué en compilant les différents dosages de même que les différentes spécialités commerciales d'une même DCI afin d'étudier les vingt molécules les plus fréquemment injectées dans les deux unités de soins. Les administrations orales d'injectables ont été écartées pour ne garder que les observations administrées par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et intra-thécale [annexe 4].

Le top 20 de chaque unité de soins a également été effectué afin de vérifier que la liste totale soit représentative pour l'une comme pour l'autre des unités de soins.

### 3.6.4. Critères de validation

Pour l'analyse des données en fonction des divers critères, il s'agissait d'établir des règles d'analyse et de s'y référer systématiquement.

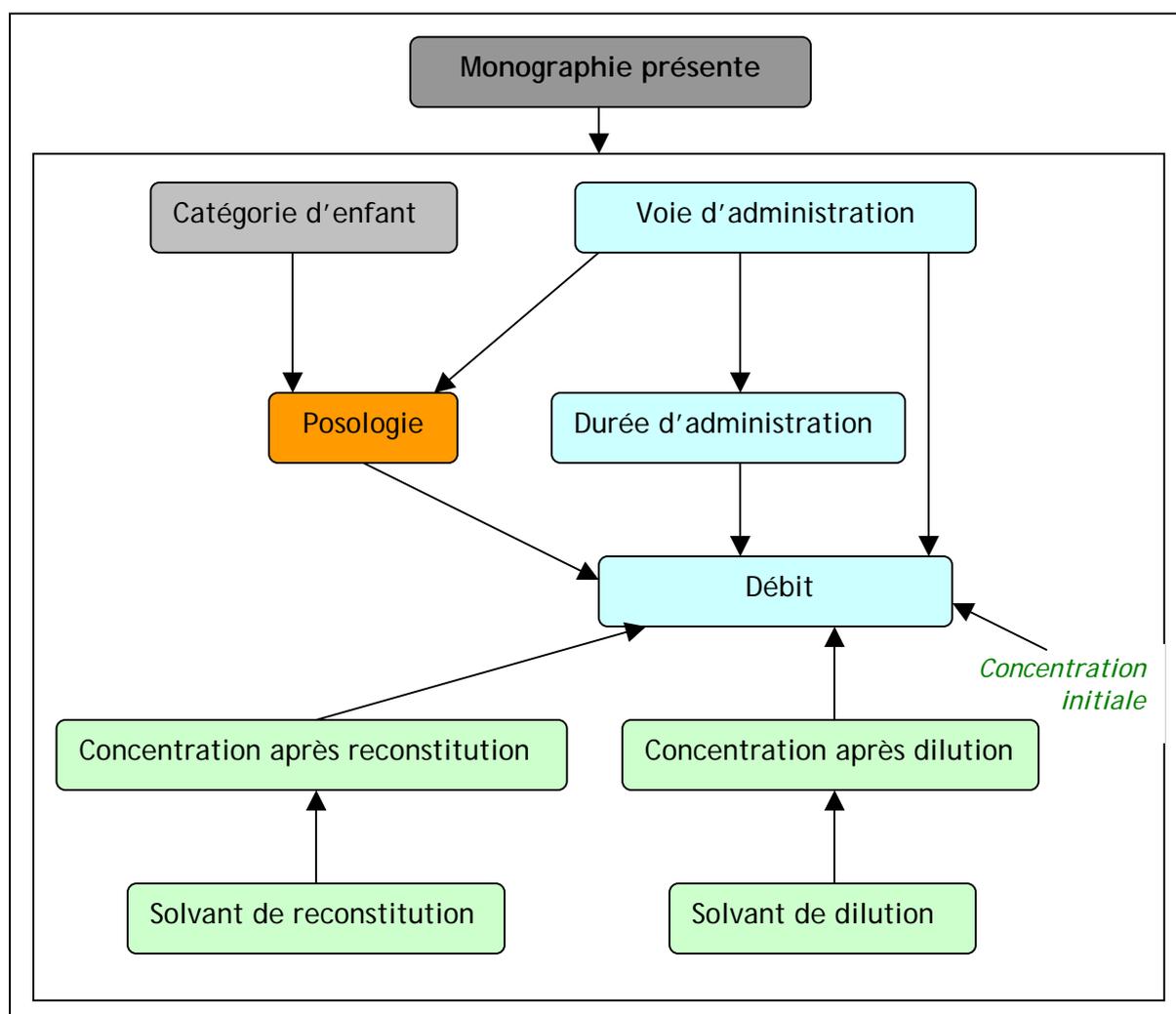


Figure 3.1.: Schéma décisionnel de validation des critères

Ainsi, pour autant qu'il y ait une monographie, la validation du critère « posologie » dépend de la validité des critères « catégorie d'enfant » et « voie d'administration », alors que celle du « débit » et de la « durée d'administration » dépendent de celle de la « voie d'administration ». Illustrons la démarche avec un exemple : la monographie générale d'Antra<sup>®</sup> présente des posologies pour des « enfants à partir de 12 mois ». Pour le critère « catégorie d'enfant », les observations d'oméprazole administré à des enfants de plus ou égal à un an sont sommées et validées. Etant donné que la monographie de l'Antra<sup>®</sup> stipule que les formes galéniques intraveineuses n'ont pas été étudiées chez l'enfant, le critère « voie d'administration » est mis à zéro. Dès lors, aucune posologie ne peut être validée, de même qu'aucun débit ni aucune durée d'administration.

La dose, l'intervalle posologique ainsi que la dose journalière maximale devaient également être conformes pour valider le critère « posologie ». Le « débit » dépend également de la concentration de la solution, de la « posologie » et de la « durée d'administration ». Les concentrations après reconstitution ou dilution ne peuvent être valides que si elles ont été effectuées avec le solvant mentionné : les « concentrations » dépendent donc de leurs « solvants » respectifs.

Toute monographie ayant au moins une indication et/ou une posologie pour l'enfant a été considérée comme indiquée en pédiatrie, quelle que soit la catégorie d'enfant prise en compte.

Lorsqu'une mise en garde d'absence d'études menées chez les enfants ou une contre-indication à l'utilisation de la spécialité pour cette population particulière étaient mentionnées, la non-conformité a été appliquée pour le critère « catégorie d'enfant » si le médicament a tout de même été administré. Par contre, dans certaines monographies, aucune phrase ne faisait allusion à la population pédiatrique. Ainsi, il a été décidé que les informations de la monographie peuvent être appliquées, laissant le bénéfice du doute.

Le débit et la durée d'administration n'ont été étudiés que pour les administrations intraveineuses (adaptation du dénominateur en conséquence).

La préparation étant indépendante de l'administration, les recommandations de préparation du NeoFax pouvaient s'appliquer à l'ensemble des observations pour chaque DCI. Par contre, pour la posologie, la voie d'administration, le débit et la durée d'administration (ces deux derniers critères ayant comme condition l'injection intraveineuse), le dénominateur a été ajusté au nombre d'enfants inclus dans la catégorie d'enfant qui correspondait à la néonatalogie pour chacune des DCI, alors qu'il englobait la totalité des observations pour les deux autres références. Si aucun d'entre eux n'avait reçu le médicament étudié, la case a été remplie par un « NA » signifiant que la validation était non applicable.

Une marge de tolérance de plus ou moins 10% a été acceptée pour la posologie, la concentration des solutions et le débit afin de tenir compte des inconstances concernant le véritable poids du jour de l'enfant.

### 3.6.5. Présentations des résultats

Une étude de la population des deux unités de soins a tout d'abord été effectuée. Ensuite, les médicaments totaux ont été analysés sous l'angle de leur fréquence et leur identité, leur classe thérapeutique ainsi que leur statut officiel (enregistrement auprès des autorités suisses). Une quantification et une identification des médicaments préparés par la pharmacie ont été réalisées. La voie d'administration majoritaire de toutes les observations a été mise en évidence.

Un top 20 des médicaments injectables a été défini afin de comparer les observations y relatives aux recommandations officielles et spécifiques à la pédiatrie. Ainsi, la présence d'information officielle et spécifique a été quantifiée. Les conformités des observations aux recommandations de la littérature en terme de catégorie d'enfant, de posologie, de mode d'administration et de préparation ont été calculées. Finalement, les difficultés de préparation ont également été identifiées et quantifiées.

Les données ont été décrites par la moyenne, la médiane, la valeur minimale et maximale. Les résultats présentés en moyenne ont été précisés par l'ajout de  $\pm$  la déviation standard (écart-type).

Par souci de clarté, les résultats conformes aux recommandations de chaque référence ont été présentés dans les tableaux en fonction de la DCI et non en fonction des spécialités. Le rapport des observations conformes sur le total, pour chaque médicament, a été suivi du pourcentage correspondant (qui doit être interprété délicatement dans certains cas, notamment lorsque le collectif se réduisait à quelques observations). Les résultats non conformes ou ne pouvant être validés par absence d'information (par ex : indication thérapeutique) ont été détaillés dans les tableaux de l'[annexe 5].

Une case grise dans un tableau illustre l'absence d'information. Le collectif a été mentionné au bas du coin droit de chaque case grise. Le libellé « NA » signifiant « non applicable », a été utilisé pour mentionner l'absence d'observation pour tel champ étudié (non-administration d'un médicament lambda à la néonatalogie, pas de reconstitution d'une solution, pas de dilution observée pour des médicaments administrés par voie intramusculaire, etc.).

Les statistiques au bas des tableaux ont été effectuées avec et sans l'héparine pour le flush des cathéters en raison de son utilisation « non thérapeutique » et de son poids en terme de nombre d'observations.

# 4

## Conception d'une base de données

---

### 4.1. Généralités

Une base de données Access<sup>®</sup> a été spécifiquement créée pour compiler les informations récoltées durant l'étude et permettre une analyse inter-patients plus aisée et rapide. Access<sup>®</sup> est un outil très puissant qui a permis d'établir des relations entre les données, mais ce fut également un outil complexe et austère qui nécessita un certain temps pour « l'appivoiser ».

La grande difficulté était de pouvoir « traduire » des données non uniformes en des champs de saisie rigides et mathématiques. En effet, la grande puissance d'Access<sup>®</sup> résidait dans l'exploitation de données *numériques*. Il était toujours possible de saisir du texte dans des champs dénommés « mémo » mais ces données restaient pour la plupart inexploitable lors des requêtes d'analyse.

Un second élément indispensable à la création d'une base de données Access<sup>®</sup> résidait dans le fait de savoir à priori ce que l'on désirait effectuer au final. Ainsi, il était important de prendre le temps de réfléchir sur les objectifs de l'application en constituant un cahier des charges, puis en organisant les données par groupe de sujets principaux. Chaque sujet définissait en fait une table de la future base de données.

Dans chaque table, les différents types d'informations à placer ont été définis à l'aide de la grille utilisée pour la récolte de données sur le terrain.

L'étape suivante consistait en la création des relations entre les tables. Une fois établies, la matérialisation de la base de données s'est faite par la création du formulaire de saisie en organisant de manière cohérente et attractive les différents champs préalablement définis dans les tables.

La phase ultime, avant la saisie des données proprement dite, était de tester la cohérence des tables en créant des requêtes qui répondaient aux questions posées au départ.

## 4.2. Particularités

La base de données Access® qui a été créée pour cette étude possède deux tables principales, une table pour les « Données du jour » (c'est-à-dire les caractéristiques démographiques des patients) et une table « Médicaments » (avec tous les champs relatifs à la préparation et à l'administration). Chaque enregistrement s'est vu attribuer un numéro automatique, « Jour\_ID » pour chaque patient saisi et « Med\_ID » pour chaque médicament saisi. La navigation inter-patient est devenue ainsi très aisée puisqu'il suffit d'introduire le numéro « Jour\_ID » -compris entre 1 et 468- pour atteindre le patient désiré.

De même, pour chaque patient il était facile de visualiser combien de médicaments différents il comptait grâce au numéro visible au bas du sous-formulaire.

La table des médicaments a été définie comme sous-formulaire de la table « Données du jour », afin de pouvoir saisir plusieurs médicaments pour un même patient-jour. Ses champs ont été regroupés dans le formulaire par type (prescription, administration, préparation, données relatives au médicament) et une couleur différente leur a été attribuée.

The screenshot displays the 'tbl\_Données\_Jour' application window. It is divided into several sections:

- Left Panel (Patient Data):** Contains fields for 'Jour\_ID' (295), 'Date de saisie' (13.06.2003), 'Unité' (Neo Nat), 'N° Lit' (2), 'Initiales' (M.f.), 'Sexe' (F), 'Date de Naissance' (13.06.2003), 'Age Gestationnel' (33 sem 5 / 7), 'Age du jour', 'Age prématuré' (33 sem 5 / 7), 'Poids à la naissance' (1.710 kg), 'Poids du Jour' (1.710 kg), 'Liquide max' (80 ml/kg), 'Pathologie' (Prématurité), and a text area for 'SDR' (Risk infectieux, AVB à 33 sem. 5j).
- Top Right Panel (Medication Selection):** Shows 'Jour\_ID' (295), 'Med\_ID' (1379), 'Spécialité' (Clamoxyl amp 250 mg (1 x 10)), and 'Enregistrement Swissmedic' (checked).
- Central Panel (Preparation Details):** Lists various parameters such as 'Concentration initiale' (100 mg/ml), 'Solvant de reconstitution' (G 5%), 'Volume de reconstitution' (2.5 ml), 'Volume prélevé' (0.85 ml), 'Solvant de dilution' (G 5%), 'Volume de dilution' (2 ml), 'Volume prélevé (2)', 'Solvant de dilution (2)', 'Volume de dilution (2)', 'Concentration finale' (42.5 mg/ml), and 'Volume adm / Purge ad' (2 ml). It also includes checkboxes for 'Dissolution', 'Ecrasement', 'Fractionnement', and 'Préparation par la pharmacie'.
- Right Panel (Administration Details):** Includes 'Mode d'administration' (ivd), 'Dose prescrite' (100 mg/kg), '85 mg' and '2 x/jour' fields, 'Heures' button, 'Voie' (Cath ombilical veineux 2°), 'Durée' (min), 'Débit' (ml/h), 'Tubulure', and 'Matériel'.
- Bottom Panel (Navigation):** Features a 'Remarques' text area and a navigation bar with 'Enr : 2 sur 6' and '295 sur 468' indicators, both circled in red.

Figure 4.1.: Formulaire général

Une table particulière a été élaborée : la table de la liste des spécialités. Pour cela, les libellés du fichier article de la pharmacie Diogène® ont été utilisés avec leur code article. Pour ne pas surcharger inutilement le programme, une sélection a été effectuée en ciblant les médicaments les plus consommés des deux unités de soins durant les douze derniers mois grâce à une requête exécutée par BusinessObject® afin de constituer le corps de la liste. Au fur et à mesure de la saisie des données (saisie qui se faisait en visualisant le libellé mais en saisissant en réalité un code), les médicaments non listés -tels que des préparations hospitalières ou des spécialités non stockées- ont été ajoutés à la liste avec leur code -existant ou inventé.

D'autres tables formant des listes simples (menus déroulants) ont été constituées pour les solvants de dilution, de reconstitution, des voies d'administration, des unités des concentrations initiales et finales, des unités de prescription, des dispositifs médicaux, des cathéters, etc.

Deux sous-formulaires au formulaire « Médicaments » ont été créés : le formulaire « Heures » et le formulaire « Mélange ». Le premier consistait à mentionner les heures d'administration des médicaments non continus. Ainsi, il était possible, lors d'une requête particulière, de mettre en évidence les médicaments qui coulaient ensemble en jouant sur la voie d'administration, le cathéter utilisé, l'heure et la durée d'administration. Cette requête était très utile pour analyser les problèmes d'incompatibilités physico-chimiques. Le second consistait à introduire le numéro « Med\_ID » des médicaments mélangés ensemble lors de la préparation.

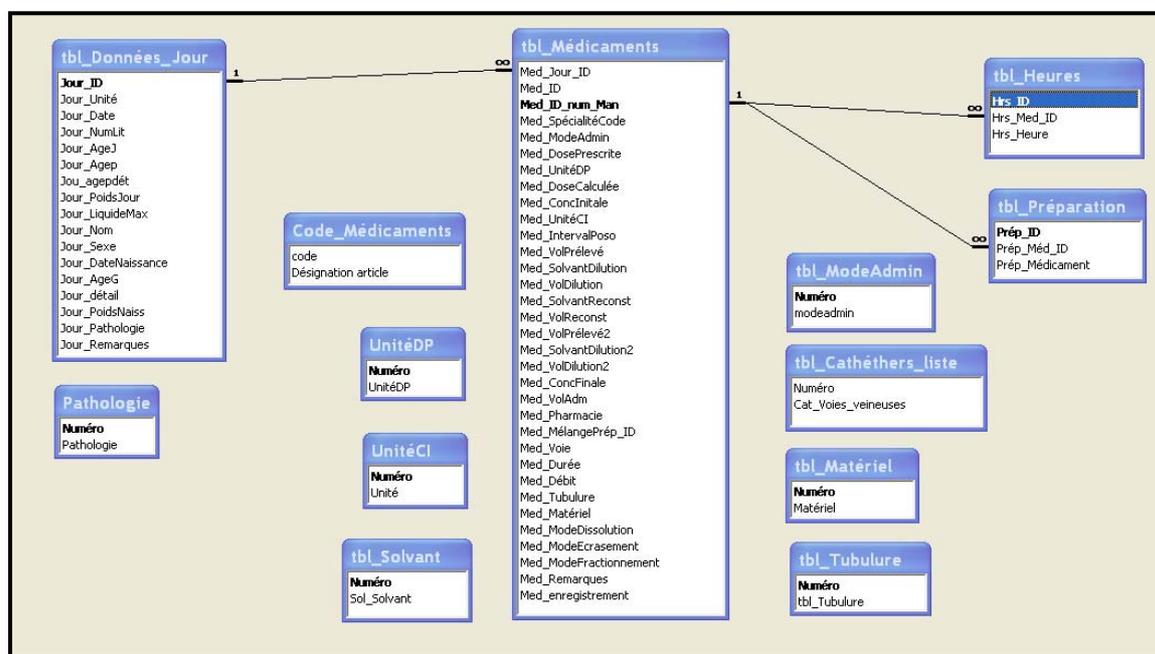


Figure 4.2.: Tables avec leurs relations

Une page d'accueil a été conçue pour contenir divers boutons dont celui permettant d'ouvrir le formulaire pour la consultation, un autre pour le formulaire vide nécessaire à la saisie et des boutons lançant les requêtes les plus importantes. Parmi eux, un bouton très pratique lançait la requête « Recherche médicament » qui listait tous les « Jour\_ID » qui avaient reçu le médicament recherché afin de faciliter la navigation dans la base de données.

De manière générale, l'analyse des résultats a pu être effectuée grâce aux requêtes exécutées dans Access® et transférées dans des feuilles de calcul Excel®.

### 4.3. Protection des données

Afin de sauvegarder la confidentialité des données, une base de données contenant une dizaine de patients fictifs a été créée et utilisée comme base de données d'exercice pour sa mise au point avec les intervenants ayant collaboré à la réalisation de la base de données.

Le formulaire de consultation a été verrouillé par un mot de passe.

# 5

## Résultats

### 5.1. Population étudiée

#### 5.1.1. Démographie

Durant la période d'avril à novembre 2003, correspondant à 23 journées-récoltes, la préparation et l'administration des médicaments ont été étudiée chez **468 enfants-jour** dans les unités de Néonatalogie et des Soins intensifs de pédiatrie. La population de l'unité de Néonatalogie représentait les deux tiers de la population totale.

Tableau 5.1. : Nombre d'enfants-jour étudiés

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'enfants-jour	155	313	$\Sigma = 468$
Nbre d'enfants-jour [%]	33.1 %	66.9 %	100 %

La population d'enfants-jour prématurés représentait également les deux tiers de toute la population étudiée.

Tableau 5.2. : Nombre d'enfants-jour prématurés étudiés

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'enfants-jour prématurés	43	275	$\Sigma = 318$
Nbre d'enfants-jour prématurés [%]	27.7 %	87.9 %	67.9 %

#### 5.1.2. Age des enfants

Les enfants étaient âgés de  $9.3 \pm 29.5$  mois.

L'âge moyen des enfants aux Soins intensifs de pédiatrie était de  $30.2 \pm 44.5$  mois (soit environ  $2.5 \pm 3.7$  ans) alors qu'en Néonatalogie il correspondait à  $-1 \pm 0.7$  mois. Cette valeur négative indiquait la zone de prématurité.

Tableau 5.3.: Age des enfants en mois

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'enfants-jour	155	312*	$\Sigma = 467^*$
Age du jour moyen $\pm$ DS	30.2 $\pm$ 44.5 mois	-1.0 $\pm$ 0.7 mois	9.3 $\pm$ 29.5 mois
Médiane	7 mois	-1 mois	-1 mois
Minimum	-4 mois	-3 mois	-4 mois
Maximum	180 mois (15 ans)	0 mois (terme)	180 mois (15 ans)

\* L'âge du jour d'un enfant prématuré de Néonatalogie n'était pas connu (N=312).

Au contraire de la Néonatalogie, la dispersion des âges aux Soins intensifs de pédiatrie était importante, ce qui se répercutait sur la répartition globale.

La figure 5.1. illustre la répartition totale, par tranche de 6 mois.

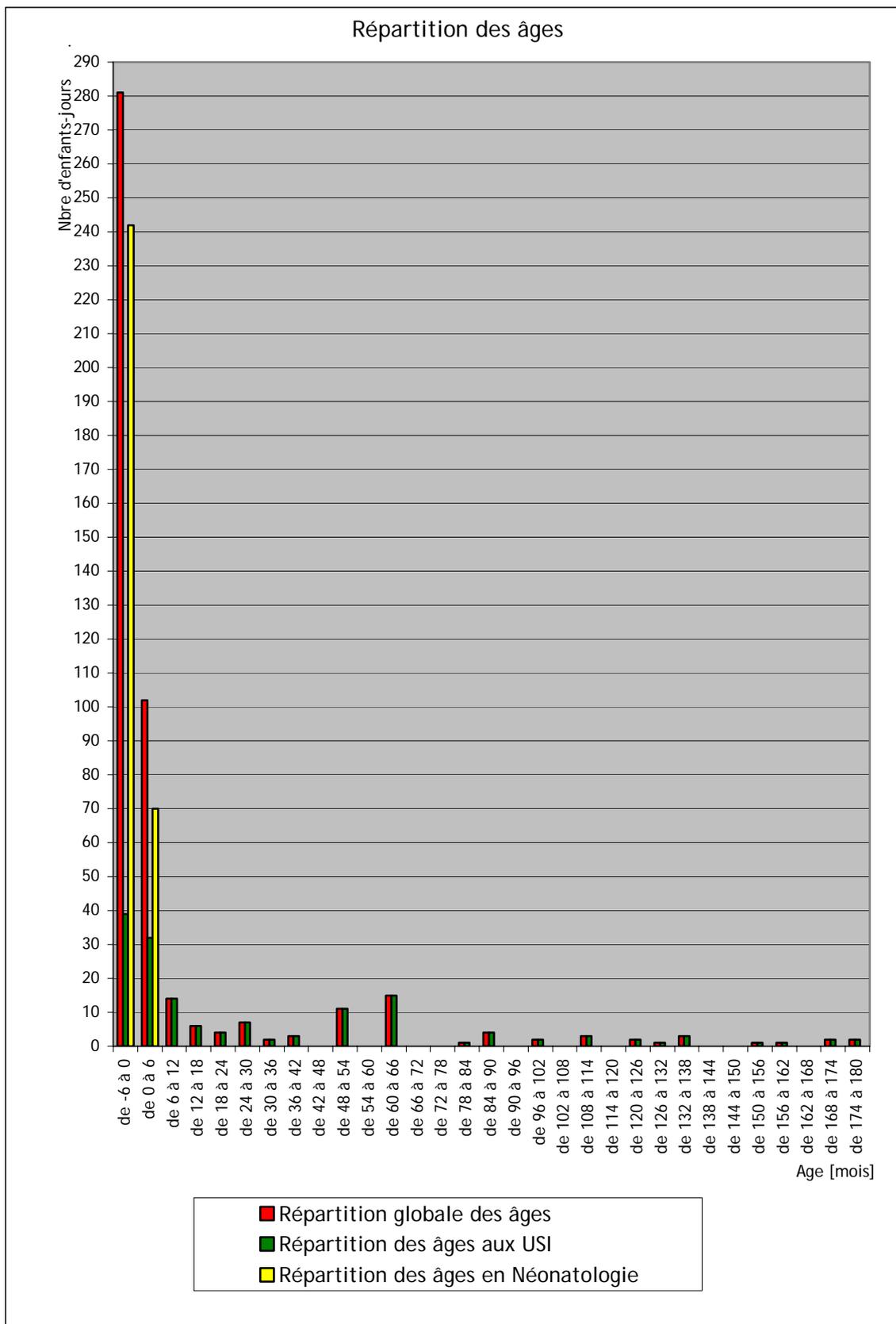


Figure 5.1.: Répartition des âges des enfants

Une focalisation sur la distribution du nombre d'enfants selon les premiers mois permet d'apprécier le détail de la répartition des âges en mois.

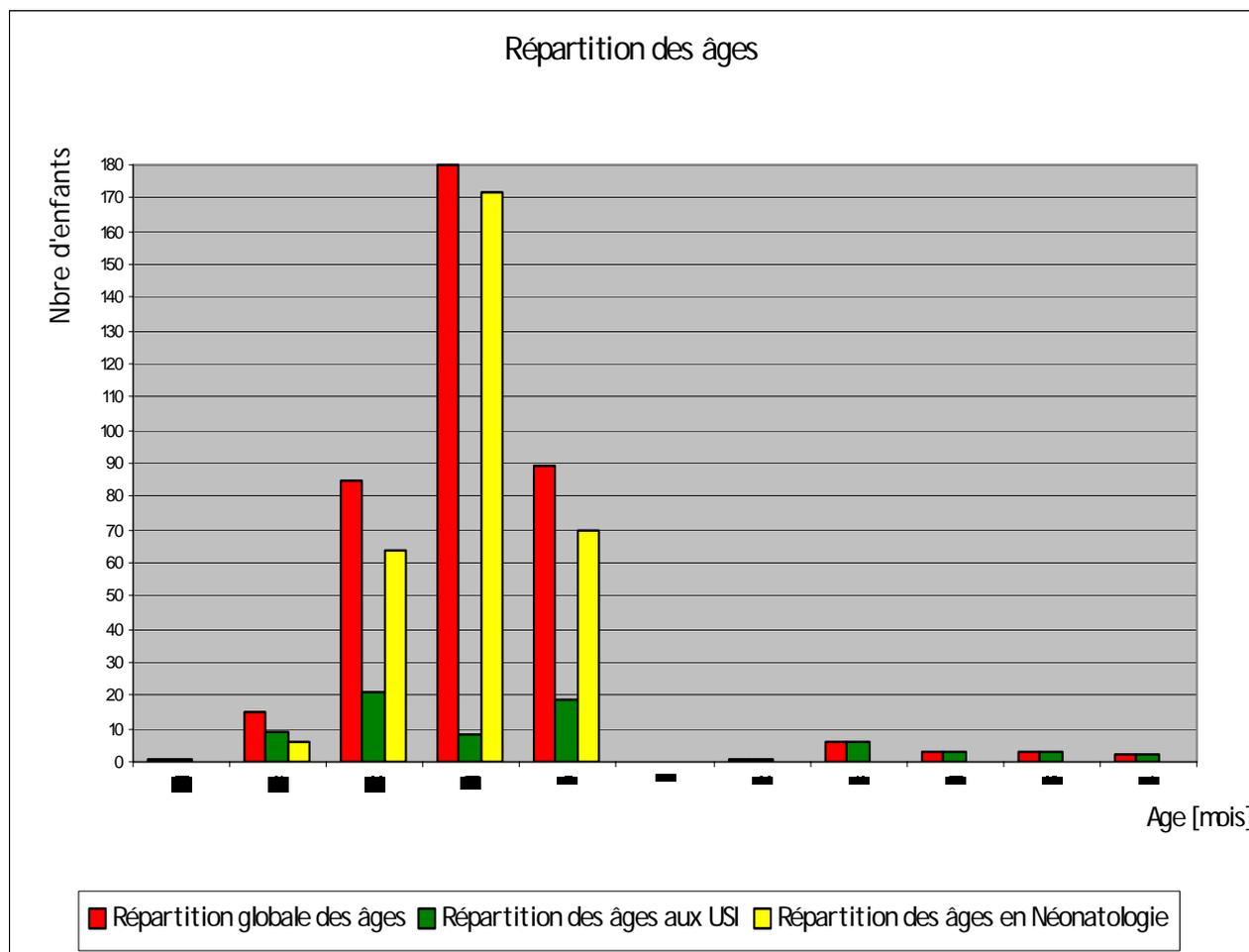


Figure 5.2. : Répartition des âges des enfants

L'âge moyen était influencé par la population prématurée, fortement présente en Néonatalogie.

En se focalisant sur l'âge des enfants prématurés, il était possible de mettre en évidence que les âges post-conceptionnels moyen et médian globaux étaient compris dans le premier mois de prématurité (pour mémoire : -1mois = 33<sup>ème</sup> à 36<sup>ème</sup> semaine).

Tableau 5.4. : Age post-conceptionnel de la population prématurée

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre de prématurés	43	274*	$\Sigma = 317^*$
Age post-conceptionnel moyen $\pm$ DS	31.1 $\pm$ 3.5 sem	33.8 $\pm$ 2.4 sem	33.4 $\pm$ 2.7 sem
Médiane	31 sem	34 sem	34 sem
Minimum	24 sem	27 sem	24 sem
Maximum	40 sem	41 sem	41 sem

\* L'âge du jour d'un enfant prématuré de Néonatalogie n'était pas connu (N=274).

Au niveau de l'âge gestationnel, ces valeurs reculaient au deuxième mois avant le terme. Trois enfants-jour étaient nés durant la 23<sup>ème</sup> semaine gestationnelle.

Tableau 5.5. : Age gestationnel de la population prématurée

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre de prématurés	43	274*	$\Sigma = 317^*$
Age gestationnel moyen $\pm$ DS	28.8 $\pm$ 3.0 sem	30.6 $\pm$ 3.1 sem	30.4 $\pm$ 3.1 sem
Médiane	28 sem	31 sem	31 sem
Minimum	23 sem	23 sem	23 sem
Maximum	35 sem	36 sem	36 sem

\* L'âge du jour d'un enfant prématuré de Néonatalogie n'était pas connu (N=274).

### 5.1.3. Poids des enfants

Le poids du jour moyen global était de 4.6  $\pm$  7.2 kg.

La distribution des poids des enfants aux Soins intensifs de pédiatrie s'étendait de 730 grammes à 55.5 kg avec une médiane à 6.75 kg. Le poids minimal était de 640 grammes pour un prématuré de Néonatalogie.

Tableau 5.6. : Poids du jour des enfants

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'enfants-jour	154*	313	$\Sigma = 467^*$
Poids du jour moyen $\pm$ DS	9.8 $\pm$ 10.8 kg	2.0 $\pm$ 0.7 kg	4.6 $\pm$ 7.2 kg
Mediane	6.75 kg	1.92 kg	2.07 kg
Minimum	0.73 kg	0.64 kg	0.64 kg
Maximum	55.5 kg	4.95 kg	55.5 kg

\*Aux Soins Intensifs, le poids d'un enfant prématuré n'était pas connu (N=154).

Le poids de naissance moyen de la population prématurée était de 1.52  $\pm$  0.53 kg avec un poids minimal de 520 grammes pour un bébé en Néonatalogie.

Tableau 5.7.: Poids de naissance des enfants nés prématurément

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre de prématurés	41*	275	$\Sigma= 316^*$
Poids de naissance moyen $\pm$ DS	1.24 $\pm$ 0.41 kg	1.56 $\pm$ 0.53 kg	1.52 $\pm$ 0.53 kg
Mediane	1.30 kg	1.60 kg	1.60 kg
Minimum	0.70 kg	0.52 kg	0.52 kg
Maximum	2.08 kg	2.98 kg	2.98 kg

\*Aux Soins intensifs, les poids de deux enfants prématurés n'étaient pas connus (N=41)

Parmi toute la population prématurée, 20.9% avaient un poids de naissance inférieur à 1kg. En Néonatalogie, le pourcentage était de 17.8% alors qu'aux Soins intensifs de pédiatrie il égalait 41.5%.

Au niveau du poids du jour des prématurés inférieur à 1kg, le pourcentage global était de 7.3%, celui de la Néonatalogie de 4.4% alors qu'aux Soins intensifs de pédiatrie, 26.8% des prématurés avaient un poids du jour inférieur à 1kg.

#### 5.1.4. Sexe des enfants

Les enfants étaient de sexe masculin dans 52.1% des cas ; ils étaient plus nombreux aussi bien en Néonatalogie qu'aux Soins intensifs de pédiatrie.

Parmi la population prématurée, le pourcentage de filles dépassait de peu celui des garçons avec 50.9%. Aux Soins intensifs, 67.4% des prématurés était composé de filles alors qu'en Néonatalogie, les garçons représentaient le 51.6%.

## 5.2. Médicaments

### 5.2.1. Nombre d'observations et de spécialités

Un total de 2134 observations a été collecté durant l'étude. Dans le détail, ceci représentait 1210 observations pour les 155 patients aux Soins intensifs de pédiatrie et 924 observations pour les 313 patients en Néonatalogie. Près de 60% des observations ont eu lieu dans l'unité des Soins intensifs de pédiatrie, dont la population ne représentait que le tiers.

Une moyenne de  $7.8 \pm 4.4$  observations par jour a été calculée pour les patients des Soins intensifs de pédiatrie et  $3.0 \pm 2.2$  en Néonatalogie. La moyenne globale était proche de cinq. Quarante-quatre patients n'ont reçu aucun médicament, quarante-trois d'entre eux étant en Néonatalogie et un seul aux Soins intensifs. Le nombre maximal d'observations pour un seul patient-jour était de vingt-cinq, relevé aux Soins intensifs de pédiatrie.

Tableau 5.8. : Nombre d'observations

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'observations	1210	924	$\Sigma = 2134$
Nbre d'observations [%]	56.7 %	43.3 %	100 %
Nbre d'observations moyen par enfant-jour $\pm$ DS	$7.8 \pm 4.4$	$3.0 \pm 2.2$	$4.6 \pm 3.8$
Médiane	8	2	4
Minimum	0	0	0
Maximum	25	13	25

Le nombre de spécialités différentes utilisées par les deux unités de soins était de 229. Une fréquence moyenne d'utilisation a été calculée en divisant le nombre d'observations par le nombre de médicaments différents afin d'évaluer grossièrement le degré de « familiarité » du personnel infirmier avec les spécialités qu'il manipulait. Plus l'indice était élevé, plus le personnel infirmier manipulait fréquemment la même spécialité, plus il avait l'opportunité de mieux la connaître et mieux la maîtriser.

Tableau 5.9. : nombre de spécialités

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'observations	1210	924	$\Sigma = 2134$
Nbre de spécialités différentes	208	73	229
Fréquence moyenne	5.8	12.7	9.3

L'analyse de Pareto des observations totales montrait que les 20 premiers médicaments (environ 10% du total) représentaient plus de 60% des observations.

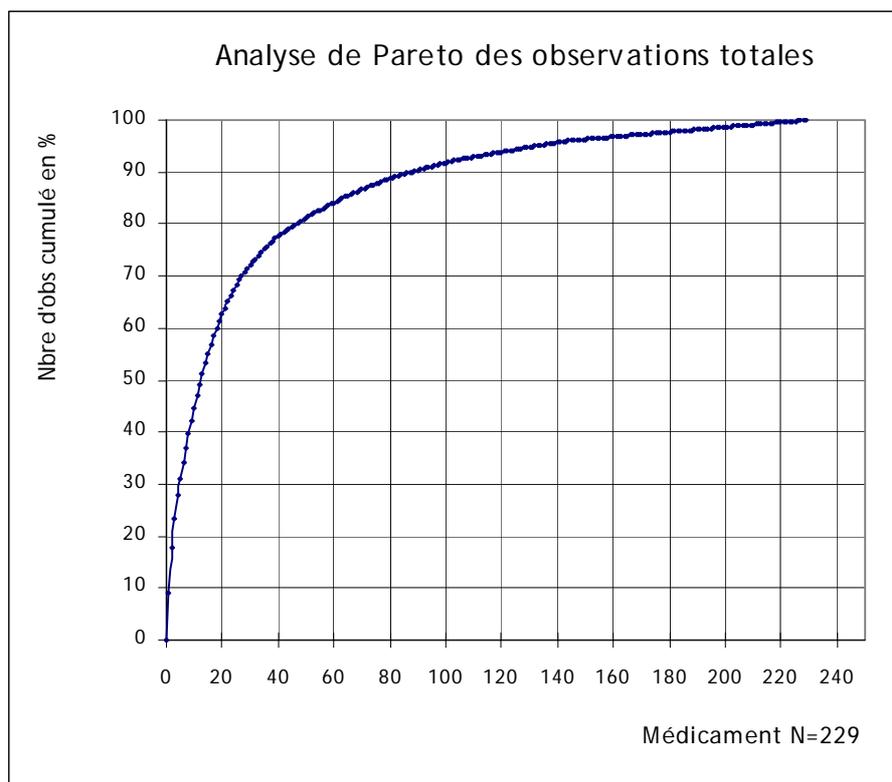


Figure 5.3.: Analyse de Pareto pour les deux unités de soins

Tableau 5.10.: Top 20 des deux unités de soins

n°	Désignation article	Fréquence	Cumul en %
1	Vi-dé 3 gtt 10ml	193	9.0
2	Oranol gtt 15ml	188	17.9
3	Héparine amp 1ml = 50UI	114	23.2
4	Perfusion préparée dans l'unité de soins*	100	27.9
5	Leucovorin capsules 1mg HUG	67	31.0
6	Maltofer gtt 30ml	63	34.0
7	Recormon PS ser 0.3ml 1000UI	61	36.8
8	Lipovenös émulsion p/perf 20% 100ml	58	39.6
9	Pro-dafalgan amp 1g	55	42.1
10	Alimentation Parentérale Pédiatrique HUG	53	44.6
11	Garamycine amp 2ml = 20mg	49	46.9
12	Clamoxyl amp 250mg	47	49.1
13	Dormicum amp 10ml = 50mg	47	51.3
14	Antra i.v. p/injection subst sèche amp 10ml =40 mg	43	53.3
15	Inositol fiol 2.5ml 5% 1ml = 50mg HUG	40	55.2
16	Lasix amp 2ml = 20mg	36	56.9
17	Morphine Bioren perf 100ml = 100mg	35	58.5
18	Potassium chlorure 14.9% amp 10ml 20mmol	32	60.0
19	Ulcogant susp sachet 1g	28	61.3
20	Ephynal amp 2ml = 100mg	28	62.7

\* mélange de glucose, NaCl, KCl et gluconate de calcium

En Néonatalogie, les 4 premiers médicaments représentaient à eux seuls le 50% des observations.

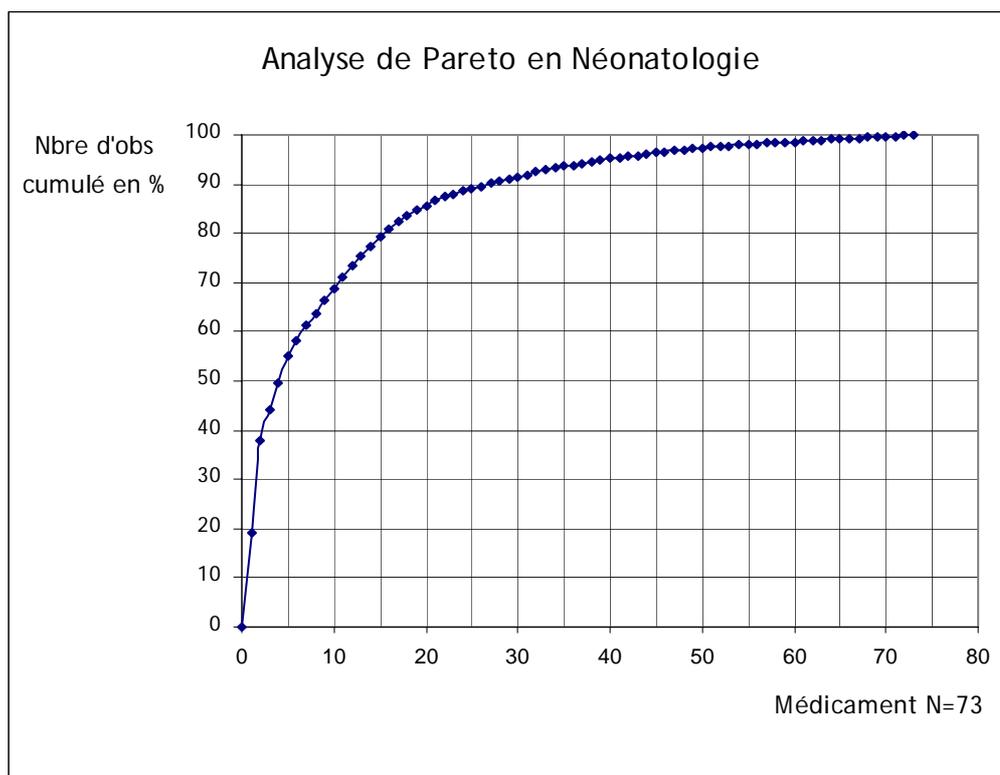


Figure 5.4. : Analyse de Pareto en Néonatalogie

Tableau 5.11. : Top 20 en Néonatalogie

n°	Spécialité	Fréquence	Cumul en %
1	Vi-dé 3 gtt 10ml	178	19.3
2	Oranol gtt 15ml	173	38.0
3	Maltofer gtt 30ml	56	44.0
4	Leucovorin capsules 1mg HUG	53	49.8
5	Recormon PS ser 0.3ml 1000UI	48	55.0
6	Clamoxyl amp 250mg	31	58.3
7	Inositol fiol 2.5ml 5% 1ml = 50mg HUG	26	61.1
8	Perfusion préparée dans l'unité de soins*	25	63.9
9	Garamycine amp 2ml = 20mg	24	66.5
10	Lipovenös émulsion p/perf 20% 100ml	23	68.9
11	Konakion MM paediatric amp 0.2ml = 2mg	21	71.2
12	Alimentation Parentérale Pédiatrique HUG	21	73.5
13	Ephynal amp 2ml=100mg	19	75.5
14	Héparine amp 1ml = 50UI	18	77.5
15	Spironolactone 2mg/ml sol. 50ml HUG	16	79.2
16	Glucose 10% (100g/L) 100ml perf semi-rigide Bioren	15	80.8
17	Caféine citrate 10mg/ml 4ml HUG	14	82.4
18	Flush hépariné pédiatrique amp 20ml = 10UI	11	83.5
19	Esidrex 2 mg capsules HUG	10	84.6
20	Dafalgan enfant sir 1ml = 30mg	10	85.7

\* mélange de glucose, NaCl, KCl et gluconate de calcium

Aux USI, le 50% des observations était atteint par les 16 premiers médicaments, témoignant d'une plus grande diversité qu'en Néonatalogie.

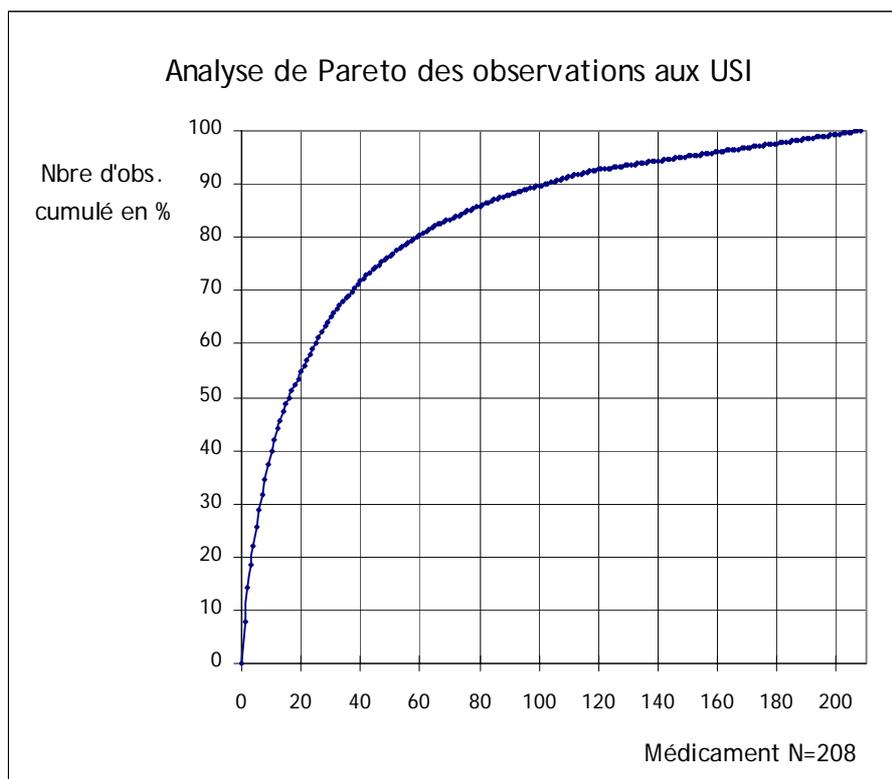


Figure 5.5. : Analyse de Pareto aux Soins intensifs de pédiatrie

Tableau 5.12. : Top 20 aux Soins intensifs de pédiatrie

n°	Spécialité	Fréquence	Cumul en %
1	Héparine amp 1ml = 50UI	96	7.9
2	Perfusion préparée dans l'unité de soins*	75	14.1
3	Pro-dafalgan amp 1g	51	18.3
4	Dormicum amp 10ml = 50mg	47	22.2
5	Antra i.v. p/injection subst sèche amp 10ml = 40mg	43	25.8
6	Lasix amp 2ml = 20mg	36	28.8
7	Lipovenös émulsion p/perf 20% 100ml	35	31.7
8	Morphine Bioren perf 100ml = 100mg	35	34.5
9	Alimentation Parentérale Pédiatrique HUG	32	37.2
10	Potassium chlorure 14.9% amp 10ml 20mmol	31	39.8
11	Ulcogant susp sachet 1g	28	42.1
12	Garamycine amp 2ml = 20mg	25	44.1
13	Lasix amp 25ml = 250mg	19	45.7
14	Morphine HCl amp 1ml = 10mg	18	47.2
15	Dafalgan enfant sir 1ml = 30mg	17	48.6
16	Clamoxyl amp 250mg	16	49.9
17	Oranol gtt 15ml	15	51.2
18	Vi-dé 3 gtt 10ml	15	52.4
19	Leucovorin capsules 1mg HUG	14	53.6
20	Inositol fiol 2.5ml 5% 1ml = 50mg HUG	14	54.7

\* mélange de glucose, NaCl, KCl et gluconate de calcium

### 5.2.2. Médicaments selon la classification ATC

Selon le premier niveau du code ATC, la répartition des observations totales en classes thérapeutiques montrait qu'un peu moins d'un tiers faisait partie du système « Sang et organes hématopoïétiques » et un autre tiers de l'« Appareil digestif et métabolisme ».

Le troisième grand système le plus fréquent concernait le « Système nerveux central » avec 14% alors que les « Anti-infectieux à usage systémique » et les médicaments du « système cardio-vasculaire » suivaient avec 10% chacun.

Il y avait au moins une observation recensée dans chacun des 14 classes du code ATC.

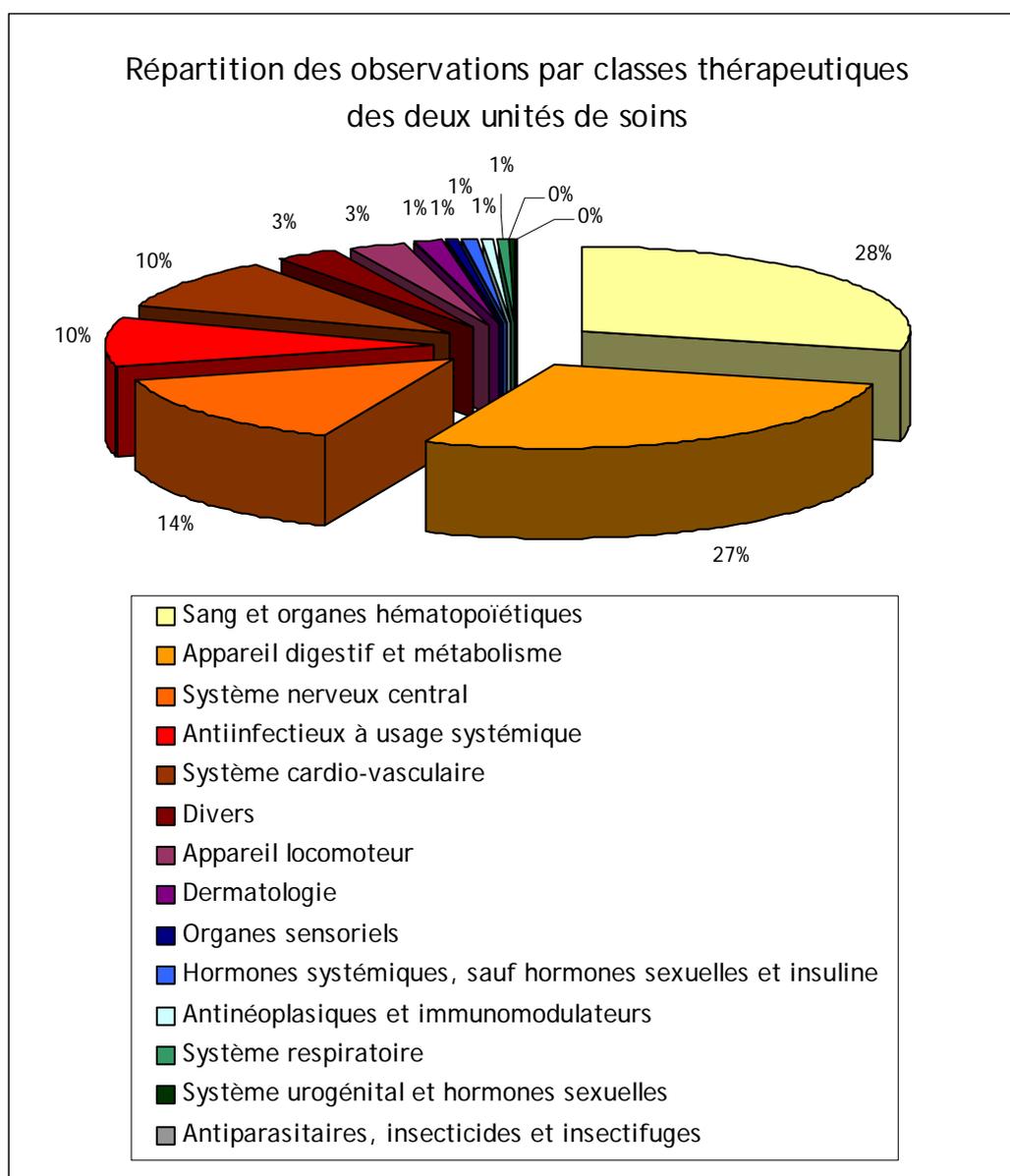


Figure 5.6.: Répartition des observations par code ATC pour les deux unités de soins

Toutes les classes du code ATC se retrouvaient aux Soins intensifs de pédiatrie. La répartition était relativement similaire à la répartition globale et en particulier pour les 5 premiers systèmes, avec une inversion d'ordre entre le « Système nerveux central » et le « Système digestif et métabolisme » et entre le « Système cardio-vasculaire » et les « Anti-infectieux à usage systémique ».

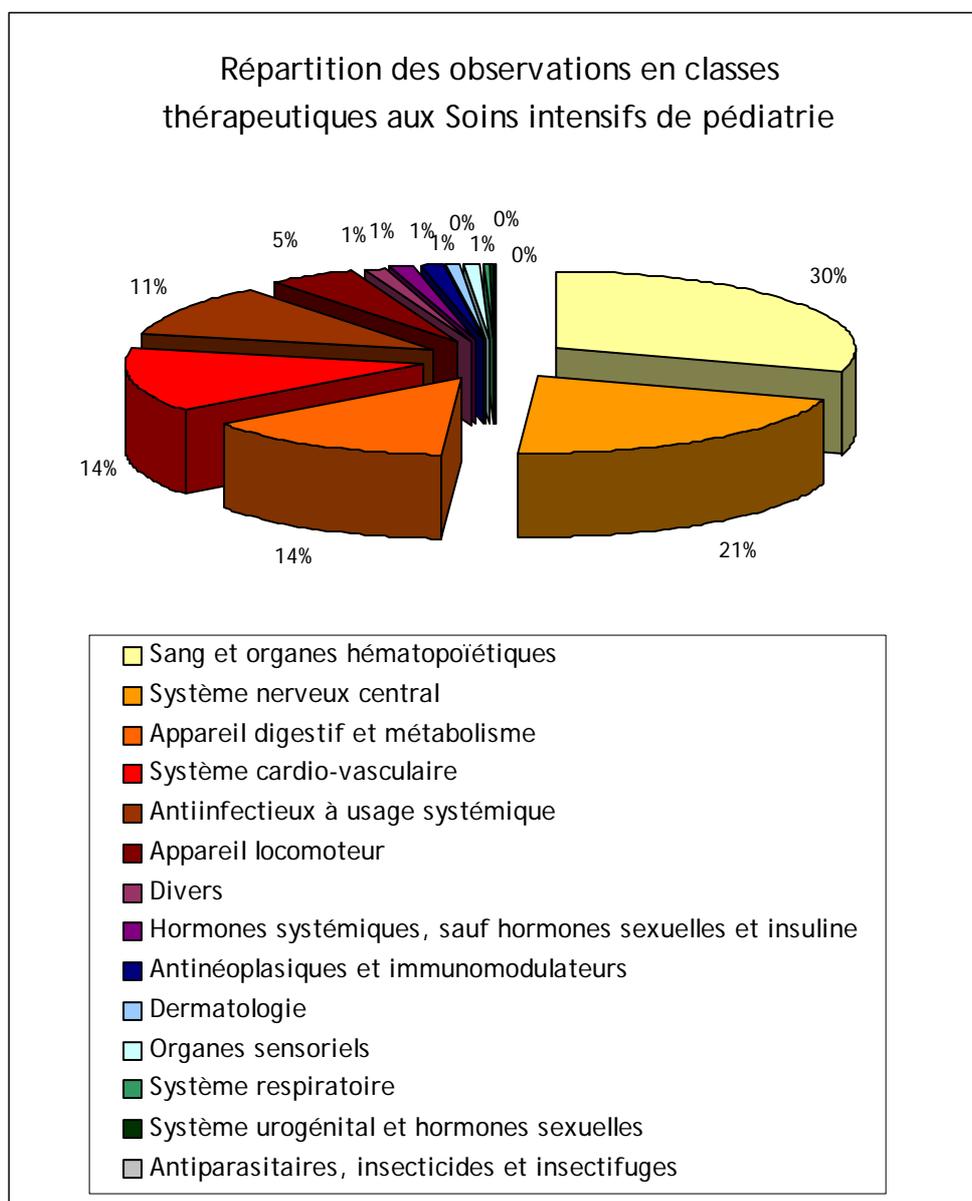


Figure 5.7.: Répartition des observations par code ATC aux Soins intensifs de pédiatrie

La répartition des observations selon la classification ATC en Néonatalogie se composait de 10 systèmes uniquement et quasiment la moitié concernait l'« Appareil digestif et métabolisme ».

Le « Sang et organes hématopoïétiques » représentait le second plus important groupe thérapeutique avec 28%. Ces deux groupes formaient à eux seuls les trois quarts de la répartition des observations en Néonatalogie.

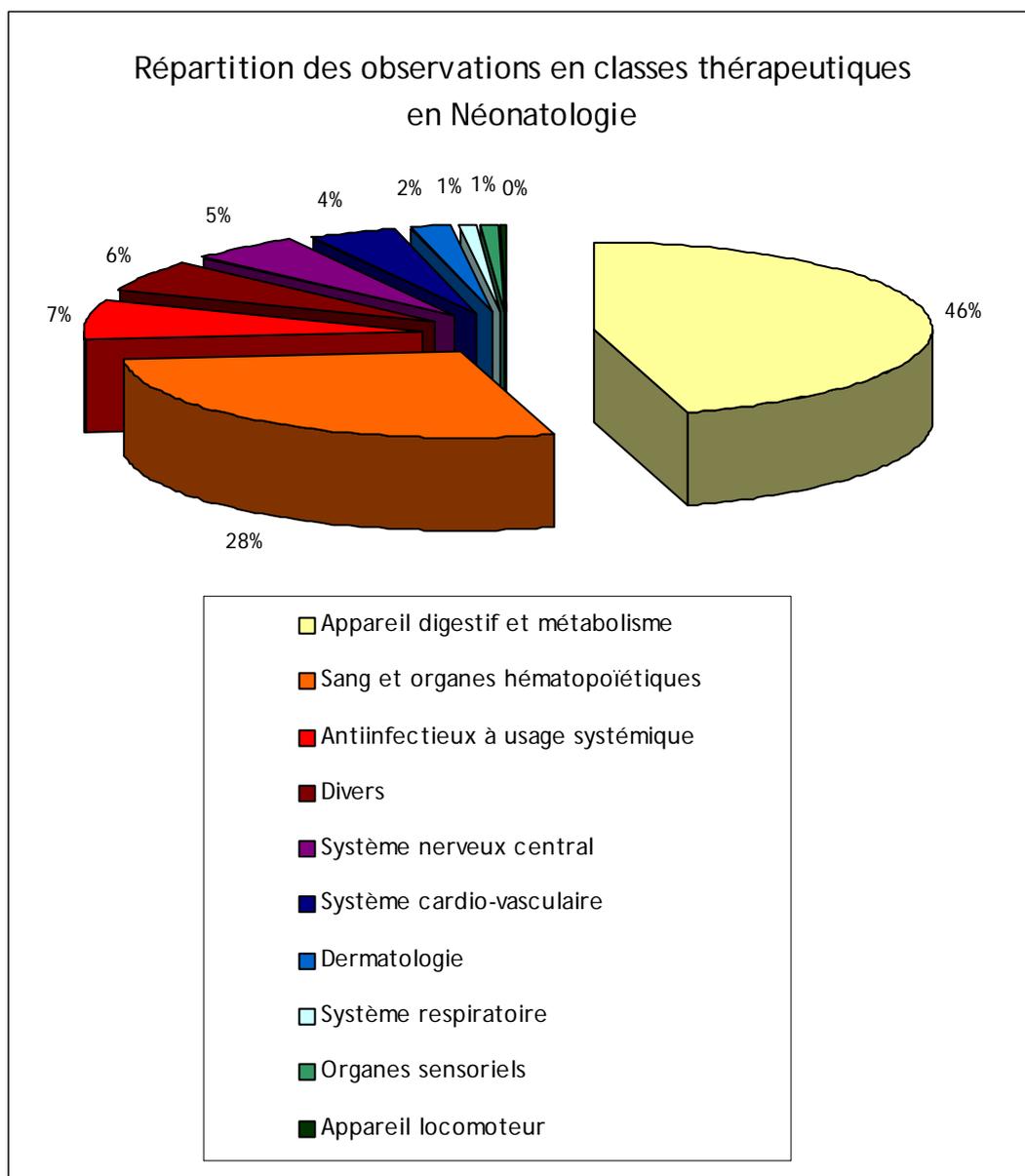


Figure 5.8.: Répartition des observations par code ATC en Néonatalogie

### 5.2.3. Médicaments non enregistrés en Suisse

Quarante pourcents des médicaments utilisés par les deux unités de soins n'étaient pas enregistrés par Swissmedic.

Une spécialité sur deux était une préparation pédiatrique préparée par la pharmacie mais on y trouvait également les spécialités importées et les préparations hospitalières sous-traitées à des fabricants à façon n'ayant pas fait la démarche d'enregistrement auprès des autorités.

En terme de fréquence, 31.2% des observations concernaient des spécialités non enregistrées. La Néonatalogie a consommé plus de spécialités non enregistrées différentes que les Soins intensifs de pédiatrie mais ces derniers ont eu plus souvent recours à des médicaments non enregistrés. En effet, quasiment tous les patients des Soins intensifs de pédiatrie ont reçu au moins un médicament non enregistré en Suisse. Au total, près de 62 % des patients ont reçu au moins un médicament non enregistré.

Tableau 5.13.: Médicaments non enregistrés en Suisse

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre de spécialités non enregistrées en CH	80	32	92
% de spécialités non enregistrées	38.5 %	43.8 %	40.2 %
Nbre d'observations de médicaments non enregistrés en CH	417	249	$\Sigma = 666$
% d'observations de médicaments non enregistrés	34.5 %	26.9 %	31.2 %
Nbre de patients ayant reçu au moins un médicament non enregistré	148	143	291
% de patients ayant reçu au moins un médicament non enregistré	95.5 %	45.7 %	62.2 %
% de spécialités Ph* parmi les spécialités non enregistrées	50%	59.4%	52.2%
% d'observations Ph parmi les observations de spécialités non enregistrées	33.1%	63.9%	44.6%

\*Ph : Préparé par la pharmacie

### 5.2.4. Médicaments préparés par la pharmacie

La pharmacie a préparé 56 médicaments différents -standardisés ou extemporanés- et plus particulièrement 22 en Néonatalogie et 48 aux Soins Intensifs de Pédiatrie. Ainsi, un quart des médicaments utilisés dans ces deux unités de soins était fabriqué par la pharmacie. En terme de nombre d'observations, ceci correspondait à 363 préparations dont 187 pour la Néonatalogie et 176 pour les Soins intensifs de pédiatrie. La plupart de ces préparations étaient des capsules, des injectables et des solutions pédiatriques orales. Les alimentations parentérales pédiatriques (APP) représentaient environ 15% des préparations pharmaceutiques hospitalières.

Tableau 5.14.: Préparations pharmaceutiques hospitalières

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre de spécialités (Ph)	48	22	56
% de spécialités Ph	23.1 %	30.1 %	25.3 %
Nbre d'observations Ph	176	187	$\Sigma= 363$
% d'observations Ph	14.5 %	20.2 %	17.0 %
% d'APP parmi les observations Ph	18.2%	11.2 %	14.6%

Tableau 5.15.: Top 20 des spécialités préparées par la pharmacie, pour les deux unités de soins

n°	Spécialité préparée par la pharmacie	Nbre d'observations	[%] des Ph
1	Leucovorin 1mg capsules	67	18.5
2	Alimentation Parentérale Pédiatrique	53	14.6
3	Inositol 5% 1ml = 50mg amp 2.5ml	40	11.0
4	Spirolactone 2mg/ml solution 50ml	24	6.6
5	Flush hépariné pédiatrique amp 20ml = 10UI	23	6.3
6	Caféine citrate 10 mg/ml fiol 4 ml	18	5.0
7	Esidrex 2mg capsules	13	3.6
8	Furosemide 4mg/ml solution 50ml	11	3.0
9	Adrenaline 5mg 1mg/ml amp 5 ml	8	2.2
10	Spirolactone 10mg/ml solution 50ml	7	1.9
11	Saccharose 20% pour tétine flacon 3ml	7	1.9
12	Vancomycine 50mg 1ml = 5mg seringue 10ml	6	1.7
13	Dopamine 5% amp 4ml	6	1.7
14	Enatec 2mg capsules	5	1.4
15	Esidrex 2.5mg capsules	5	1.4
16	Phenobarbital 10mg capsules	5	1.4
17	Phenobarbital 2% amp 5ml	5	1.4
18	Metronidazole amp 10ml = 50mg	4	1.1
19	Polymyxine Néomycine sirop HC framboise 60ml	3	0.8
20	Ganciclovir 10 mg/ml iv seringue 20 ou 50 ml	3	0.8

### 5.2.5. Voie d'administration

En terme de voie d'administration, les observations totales se répartissaient en deux groupes dominants, soit les injectables (voie intraveineuse, intrathécale, intra-musculaire et sous-cutanée) représentant 61% (n=1278) et le groupe administré par voie orale soit 37% (n=794). A eux deux ils couvraient 98% des observations. Les 2% restant étaient des observations administrées par voie topique, rectale, ophtalmique, nasale et par inhalation.

### 5.2.6. Les injectables

Les vingt molécules injectables les plus fréquemment observées sélectionnées dans les deux unités de soins étaient entre autre l'héparine, des antibiotiques tels que l'amoxicilline, la gentamicine, la céfazoline et la vancomycine, des analgésiques tels que le paracétamol et la morphine.

Le nombre d'observations du top 20 injectable sélectionné pour la suite de cette analyse était de 868, soit 40.7% de la totalité des observations.

Parmi les injectables, le top 20 correspondait au 14.9 % des spécialités alors qu'il représente 67.9% des 1278 observations.

Tableau 5.16. : Top 20 des injectables compilés par DCI

n°	DCI	Spécialités	Nbre d'obs.
1	Héparine	Liquémine® 25000UI/5ml, Héparine 50UI/ml, Héparine 500UI/5ml, Flush hépariné pédiatrique 10UI/20ml	152
2	Morphine	Morphine 1mg/ml, Morphine 10mg/ml, Morphine 20mg/ml, Morphine 100mg/100ml	79
3	Paracétamol	Pro-dafalgan® 1g, Pro-dafalgan® 2g, Perfalgan® 500mg	69
4	Epoétines	Recormon® 1000UI/0.3ml, Eprex® 400UI/0.2ml HUG	63
5	Emulsion lipidique	Lipovenos® 20%	61
6	Furosémide	Lasix® 20mg/2ml, Lasix® 40mg/4ml, Lasix® 250mg/25ml	56
7	Gentamicine	Garamycine® 20mg/2ml, Garamycine® 80mg/2ml	51
8	Midazolam	Dormicum® 50mg/10ml, Dormicum® 15mg/3ml	51
9	Amoxicilline	Clamoxyl® 250mg, Clamoxyl® 500mg	48
10	Oméprazole	Antra® 40mg	43
11	Inositol	Inositol 50mg/ml HUG	40
12	Tocophérol	Ephynal® 100mg/2ml	28
13	Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 20mmol/10ml Braun	27
14	Cefazoline	Cefazoline® Biochemie 1g, Kefzol® 1g	20
15	Vancomycine	Vancocin® 500mg, Vancomycine 50mg/10ml HUG	18
16	Phytoménadione	Konakion® MM paediatric 2mg/0.2ml, Konakion® MM 10mg/ml	15
17	Milrinone	Corotrop® 10mg/10ml	13
18	Propofol	Propofol® 200mg/20ml, Propofol® 1g/100ml, Disoprivan® PFS 500mg/50ml	13
19	Dobutamine	Dobutrex® 250mg/20ml, Dobutamine® Fresenius 250mg/50ml	11
20	Adrénaline	Adrénaline 5mg/5ml, Adrénaline 1mg/10ml, Adrénaline 1mg/1ml	10

## 5.3. Médicaments injectables : analyse du top 20

### 5.3.1. NeoFax et impact sur le top 20

Le nombre d'observations pour les 20 médicaments injectables sélectionnés chez les enfants inclus dans la classe d'âge correspondant à la Néonatalogie s'élevait à 376.

Les observations d'utilisation de l'héparine pour flusher les cathéters étaient égales à n=65 chez la population néonatale.

Ces observations ont été utilisées par la suite pour la validation par le NeoFax.

Tableau 5.17.: Etendue de la validation par le NeoFax

Observations parmi la population néonatale	
Nbre d'observations dans la population néonatale par rapport au nbre total parmi la population étudiée du top 20	376/868
Pourcentage correspondant	43.3%
Nbre d'observations dans la population néonatale par rapport au nombre total parmi la population étudiée (sans flush hépariné)	311/723
Pourcentage correspondant (sans flush hépariné)	43.0%

## 5.3.2. Présence dans la littérature

L'analyse du nombre de spécialités référencées dans la littérature a montré que 41.7% des vingt spécialités injectables les plus fréquentes dans les deux unités de soins étudiées n'avaient pas de monographie explicative dans le livre de référence suisse.

Tableau 5.18. : Présence dans le Compendium des monographies des spécialités du top 20

Présence dans la littérature		
	Spécialité	CSM
1aa	Héparine sodique 5ml = 500UI	non
1ab	Liquémine <sup>®</sup> 5 ml = 25000UI	✓
1ba	Héparine 1ml = 50UI	non
1bb	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI	non
2a	Morphine HCl 1ml = 1mg	non
2b	Morphine HCl 1ml = 10mg	non
2c	Morphine HCl 1 ml = 20 mg	non
2d	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg	non
3a	Perfalgan <sup>®</sup> Enf/Nour 500mg = 50ml	✓
3b	Pro-dafalgan <sup>®</sup> 1 g, 2 g	✓
4a	Eprex 400UI HUG (seringue)	non
4b	Recormon <sup>®</sup> PS 0.3ml = 1000UI	✓
5	Lipovenos <sup>®</sup> émulsion p/perf 20%	✓
6a	Lasix <sup>®</sup> 2ml = 20mg, 4ml = 40mg	✓
6b	Lasix <sup>®</sup> 25ml = 250mg	✓
7	Garamycine <sup>®</sup> 2ml = 20mg, 2ml = 80mg	✓
8	Dormicum <sup>®</sup> 10ml = 50mg, 3ml = 15mg	✓
9	Clamoxyl <sup>®</sup> 250 mg, 500 mg	✓
10	Antra <sup>®</sup> iv p/injection subst sèche 40mg	✓
11	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml	non
12	Ephynal <sup>®</sup> 2ml = 100mg	✓
13	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol	non
14a	Cefazoline <sup>®</sup> Biochemie 1g poudre p/sol inj	✓
14b	Kefzol <sup>®</sup> 1g	✓
15a	Vancocin <sup>®</sup> 500mg	✓
15b	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml	non
16a	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg	✓
16b	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg	✓
17	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml	✓
18a	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg, 100ml = 1g	✓
18b	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg	✓
19a	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg	non
19b	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg	✓
20a	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml	non
20b	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml	non
20c	Adrénaline 1ml = 1mg	non
		21/36
		58.3%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments; case grisée NON: absence dans la littérature

Les absents étaient surtout des préparations hospitalières telles que l'inositol et l'adrénaline mais également des spécialités d'autres fabricants telles que les

différentes morphines ou les héparines. Une spécialité était importée d'Allemagne et ne pouvait donc être référencée dans la référence suisse. L'époétine  $\alpha$  correspondait à des CIVAS HUG où il était question de prélever un volume très faible d'Eporex®.

Environ 20% des monographies par DCI étaient absentes de la référence pédiatrique anglaise, dont l'émulsion lipidique, l'inositol et la céfazoline.

L'analyse selon le NeoFax aboutissait à un résultat similaire; il manquait la monographie de l'amoxicilline, l'inositol, l'époétine  $\beta$  ainsi que celle de la milrinone et du propofol.

Tableau 5.19.: Présence dans la littérature du top 20 par DCI

Présence dans la littérature			
DCI		MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	✓	✓
1b	Héparine (flush)	non	✓
2	Morphine	✓	✓
3	Paracétamol	✓	✓
4a	Epoétine $\alpha$	✓	✓
4b	Epoétine $\beta$	✓	non
5	Emulsion lipidique	non	✓
6	Furosémide	✓	✓
7	Gentamicine	✓	✓
8	Midazolam	✓	✓
9	Amoxicilline	✓	non
10	Oméprazole	✓	✓
11	Inositol	non	non
12	Tocophérol	✓	✓
13	Chlorure de potassium	✓	✓
14	Céfazoline	non	✓
15	Vancomycine	✓	✓
16	Phytoménadione	✓	✓
17	Milrinone	✓	non
18	Propofol	✓	non
19	Dobutamine	✓	✓
20	Adrénaline	✓	✓
		18/22	17/22
		81.8%	77.3%

MfC : Medicines for Children ; case grisée NON: absence dans la littérature

### 5.3.3. Présence de données pédiatriques dans le Compendium

L'analyse sous l'angle de la présence d'indications et/ou de posologie pédiatrique - quelque soit la catégorie d'âge- montrait que 44.4% des injectables les plus utilisés dans les deux unités de soins disposaient de telles informations dans le Compendium.

Parmi les 21 monographies existantes dans le Compendium, 76.2% mentionnaient des indications et/ou des posologies pédiatriques.

Tableau 5.20.: Couverture pédiatrique dans le Compendium pour les spécialités du top 20

Présence dans la littérature		
	Spécialité	CSM
1aa	Héparine sodique 5ml = 500UI	
1ab	Liquémine <sup>®</sup> 5 ml = 25000UI	non
1ba	Héparine 1ml = 50UI	
1bb	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI	
2a	Morphine HCl 1ml = 1mg	
2b	Morphine HCl 1ml = 10mg	
2c	Morphine HCl 1 ml = 20 mg	
2d	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg	
3a	Perfalgan <sup>®</sup> Enf/Nour 500mg = 50ml	✓
3b	Pro-dafalgan <sup>®</sup> 1 g, 2 g	✓
4a	Eprex 400UI HUG (seringue)	
4b	Recormon <sup>®</sup> PS 0.3ml = 1000UI	✓
5	Lipovenos <sup>®</sup> émulsion p/perf 20%	non
6a	Lasix <sup>®</sup> 2ml = 20mg, 4ml = 40mg	✓
6b	Lasix <sup>®</sup> 25ml = 250mg	non
7	Garamycine <sup>®</sup> 2ml = 20mg, 2ml = 80mg	✓
8	Dormicum <sup>®</sup> 10ml = 50mg, 3ml = 15mg	✓
9	Clamoxyl <sup>®</sup> 250 mg, 500 mg	✓
10	Antra <sup>®</sup> (iv p/injection subst sèche 40mg inclu)	✓
11	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml	
12	Ephynal <sup>®</sup> 2ml = 100mg	✓
13	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol	
14a	Cefazoline <sup>®</sup> Biochemie 1g poudre p/sol inj	✓
14b	Kefzol <sup>®</sup> 1g	✓
15a	Vancocin <sup>®</sup> 500mg	✓
15b	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml	
16a	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg	✓
16b	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg	✓
17	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml	non
18a	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg, 100ml = 1g	✓
18b	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg	✓
19a	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg	
19b	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg	non
20a	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml	
20b	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml	
20c	Adrénaline 1ml = 1mg	
		16/36
		44.4%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments ; case grisée: absence dans la littérature ;  
case grisée NON: absence de littérature pédiatrique

La posologie mentionnée dans le Compendium pour Liquémine<sup>®</sup> et Lipovenös<sup>®</sup> était une posologie adulte. Il n'y avait pas d'information concernant une éventuelle contre-indication pour l'administration chez l'enfant. De même, Lasix<sup>®</sup> pour injection mentionnait la posologie adéquate par catégorie d'âge alors que la monographie de Lasix<sup>®</sup> pour perfusion 25ml = 250mg ne spécifiait rien.

Par contre, les monographies de Corotrop<sup>®</sup> et Dobutrex<sup>®</sup> mentionnaient clairement qu'il n'y avait pas d'études effectuées chez l'enfant.

Le cas de l'Antra<sup>®</sup> était particulier car la même monographie regroupait des informations pour toutes les formes galéniques. Ainsi, quant bien même la monographie proposait des posologies pour enfant, une phrase stipulait que l'expérience chez l'enfant était insuffisante concernant la forme injectable Antra<sup>®</sup>.

En conclusion, le Compendium contenait 44.4% de monographies qui traitaient de la pédiatrie pour les injectables les plus utilisés aux Soins Intensifs de Pédiatrie et en Néonatalogie, soit *moins de la moitié*.

Concernant les références spécifiques à la pédiatrie, environ 20% des DCI les plus fréquentes des deux unités de soins n'étaient pas référencées dans le Medicines for Children et dans le NeoFax.

## 5.3.4. Conformité pour la catégorie d'enfant

Tableau 5.21.: Conformité du top 20 selon la catégorie d'enfant

DCI		Catégorie d'enfant (âge ; poids)		
		CSM	MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	N=7 7/7 100%	7/7 100%	0/7 0%
1b	Héparine (flush)	N=145	N=145	65/145 44.8%
2	Morphine	N= 79	79/79 100%	7/79 8.9%
3	Paracétamol	6/69 8.7%	69/69 100%	11/69 15.9%
4a	Epoétine $\alpha$	N= 2	2/2 100%	2/2 100%
4b	Epoétine $\beta$	0/61 0%	47/61 77%	N=61
5	Emulsion lipidique	N=61	N=61	40/61 65.6%
6	Furosémide	37/56 66.1%	56/56 100%	0/56 0%
7	Gentamicine	51/51 100%	51/51 100%	44/51 86.3%
8	Midazolam	24/51 47.1%	51/51 100%	3/51 5.9%
9	Amoxicilline	48/48 100%	48/48 100%	N=47
10	Oméprazole	28/43 65.1%	38/43 88.4%	5/43 11.6%
11	Inositol	N=40	N=40	N=40
12	Tocophérol	28/28 100%	28/28 100%	28/28 100%
13	Chlorure de potassium	N=27	24/27 88.9%	3/27 11.1%
14	Céfazoline	18/20 90%	N=20	2/20 10%
15	Vancomycine	12/18 66.7%	18/18 100%	7/18 38.9%
16	Phytoménadione	12/15 80%	15/15 100%	6/15 40%
17	Milrinone	0/13 0%	13/13 100%	N=1
18	Propofol	11/13 84.6%	13/13 100%	N=0
19	Dobutamine	0/11 0%	11/11 100%	2/11 18.2%
20	Adrénaline	N=10	10/10 100%	2/10 20%
Nbre de conformités/total		275/868	567/868	227/868
Exprimé en pourcents		31.7%	65.3%	26.2%
Nbre de conform./tot. (sans flush)		275/723	567/723	162/723
Exprimé en pourcents (sans flush)		38.0%	78.4%	22.4%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments ; MfC : Medicines for Children ;  
case grise : pas de littérature ou pas de données

Le tableau 5.21. résume les résultats de l'analyse des conformités des observations pour la catégorie d'enfant par rapport au Compendium et aux deux ouvrages de références pédiatriques. Afin de faciliter sa lecture, des exemples sont illustrés. La 15<sup>ème</sup> DCI du classement correspondant à la vancomycine présentait 18 observations en tout. Pour 12 d'entre elles, la catégorie d'enfant était conforme aux recommandations du Compendium et le pourcentage de conformité a été calculé (66.7%). Concernant l'inositol, aucune monographies n'existent : a été représenté par une case grisée, avec le total du collectif inscrit. Pour la milrinone par contre, la monographie dans le Compendium existe mais aucune des 13 observations ne satisfait le critère de catégorie d'enfant recommandé ; la milrinone n'est pas indiqué pour la pédiatrie, selon le fabricant. Ainsi, un pourcentage peut être calculé car la monographie existe mais il est nul.

Dans le Compendium, seules les monographies de la gentamicine, l'amoxicilline et du tocophérol donnaient des recommandations pour les enfants prématurés. Les autres monographies limitaient l'administration des médicaments à un certain âge, telles que les deux monographies de la céfazoline qui recommandaient des posologies dès l'âge de 1 mois ou du Dormicum<sup>®</sup> qui mentionnait des posologies pour « enfant et adulte ».

Le nombre de conformités par rapport au Compendium pour le paracétamol était de 6/69 mais une analyse plus détaillée permettait de mettre en évidence une particularité : en effet, vers la seconde moitié de l'année 2003, les unités de soins ont vu la formulation du paracétamol changer par l'introduction d'une solution prête à l'emploi accompagnée d'une nouvelle monographie. Ainsi, la nouvelle monographie fournit plus d'informations pédiatriques.

Selon les recommandations du Compendium, environ un tiers des observations du top 20 injectable était conforme alors que le Medicines for Children en validait deux tiers. Le NeoFax ne permettait de valider que le quart des observations totales du top 20. En ajustant les statistiques du NeoFax pour la population néonatale, on obtient un résultat avoisinant la référence anglaise.

Tableau 5.22.: Statistiques de la catégorie d'enfant pour le NeoFax, ajustées par la population néonatale concernée

Catégorie d'enfant	
Statistiques	NeoFax
Nbre de conformités selon la catégorie d'enfant par rapport au nbre total de la population concernée	227/376
Pourcentage correspondant	60.4%
Nbre de conformités selon la catégorie d'enfant par rapport au nbre total de la population concernée (sans flush)	162/311
Pourcentage correspondant (sans flush)	52.1%

## 5.3.5. Conformité pour la posologie

Tableau 5.23.: Conformité du top 20 selon la posologie

		Posologie		
DCI		CSM	MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	0/7 0%	7/7 100%	NA
1b	Héparine (flush)	N=145	N=145	N=65
2	Morphine	N= 79	24/79 30.4%	2/7 28.6%
3	Paracétamol	6/69 8.7%	N=69	N=11
4a	Epoétine $\alpha$	N= 2	0/2 0%	0/2 0%
4b	Epoétine $\beta$	N=61	12/61 19.7%	N=61
5	Emulsion lipidique	9/61 14.8%	N=61	35/40 87.5%
6	Furosémide	7/56 12.5%	38/56 67.9%	NA
7	Gentamicine	18/51 35.3%	3/51 5.9%	0/44 0%
8	Midazolam	23/51 45.1%	46/51 90.2%	3/3 100%
9	Amoxicilline	25/48 52.1%	24/48 50%	N=47
10	Oméprazole	N=43	33/43 76.7%	N=5
11	Inositol	N=40	N=40	N=40
12	Tocophérol	7/28 25%	7/28 25%	N=28
13	Chlorure de potassium	N=27	11/27 40.7%	0/3 0%
14	Céfazoline	18/20 90%	N=20	0/2 0%
15	Vancomycine	3/18 16.7%	5/18 27.8%	2/7 28.6%
16	Phytoménadione	9/15 60%	1/15 6.7%	1/6 16.7%
17	Milrinone	N=13	13/13 100%	N=1
18	Propofol	0/13 0%	0/13 0%	NA
19	Dobutamine	N=11	11/11 100%	2/2 100%
20	Adrénaline	N=10	9/10 90%	0/2 0%
Nbre de conformités/total		125/868	244/868	45/376
Exprimé en pourcents		14.4%	28.1%	12.0%
Nbre de conform./tot. (sans flush)		125/723	244/723	45/311
Exprimé en pourcents (sans flush)		17.3%	33.7%	14.5%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments ; MfC : Medicines for Children ;  
case grise : pas de littérature ou pas de données; NA : non applicable

Il existait une grande disparité entre les posologies utilisées dans les deux unités de soins et celles référencées dans les trois sources consultées.

Par exemple, les doses de la gentamicine étaient nettement plus élevées dans les références anglo-saxonnes que celles appliquées dans les unités de soins, qui étaient relativement similaires aux doses recommandées par le Compendium. Par contre, seul un tiers a été validé avec cette référence car même si la dose était valable, les non-conformités concernaient soit la fréquence d'administration de ces doses soit les doses maximales journalières.

Ainsi, les recommandations du Compendium concernant la posologie ont validé environ 15% des observations, un peu moins de 30% étaient conformes au Medicines for Children alors qu'avec le NeoFax, 12% des observations néonatales ont été validées.

## 5.3.6. Conformité pour le mode d'administration

Tableau 5.24.: Conformité du top 20 selon la voie, le débit et la durée d'administration

		Voie d'administration			Durée d'administration			Débit		
DCI		CSM	MfC	NeoFax	CSM	MfC	NeoFax	CSM	MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	2/7 28.6%	7/7 100%	NA	2/7 28.6%	7/7 100%	NA	N=7	N=7	NA
1b	Héparine (flush)	N= 145	N= 145	65/65 100%	N= 145	N= 145	64/65 98.5%	N= 145	N= 145	N= 65
2	Morphine	N= 79	79/79 100%	7/7 100%	N= 79	78/79 98.7%	7/7 100%	N= 79	N= 79	N= 7
3	Paracétamol	69/69 100%	0/69 0%	0/11 0%	54/69 78.3%	N=69	N=11	6/69 8.7%	N=69	N=11
4a	Epoétine $\alpha$	N= 2	2/2 100%	2/2 100%	N= 1	1/1 100%	0/1 0%	N= 1	0/1 0%	0/1 0%
4b	Epoétine $\beta$	61/61 100%	61/61 100%	N=61	N=1	1/1 100%	N=1	N=1	0/1 0%	N=1
5	Emulsion lipidique	61/61 100%	N=61	40/40 100%	61/61 100%	N=61	40/40 100%	6/61 9.8%	N=61	35/40 87.5%
6	Furosémide	56/56 100%	56/56 100%	NA	49/56 87.5%	55/56 98.2%	NA	7/56 12.5%	35/56 62.5%	NA
7	Gentamicine	51/51 100%	51/51 100%	44/44 100%	51/51 100%	51/51 100%	40/44 90.9%	14/51 100%	N=51	0/44 0%
8	Midazolam	51/51 100%	51/51 100%	3/3 100%	24/51 47.1%	51/51 100%	3/3 100%	2/51 3.9%	N=51	N= 3
9	Amoxicilline	48/48 100%	48/48 100%	N=48	0/48 0%	48/48 100%	N=48	0/48 0%	0/48 0%	N=48
10	Oméprazole	0/43 0%	43/43 100%	0/5 0%	N=43	1/43 2.3%	N=5	N=43	1/43 2.3%	N=5
11	Inositol	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40
12	Tocophérol	28/28 100%	28/28 100%	0/28 0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	Chlorure de potassium	N=27	27/27 100%	3/3 100%	N=27	27/27 100%	3/3 100%	N=27	11/27 40.7%	0/3 0%
14	Céfazoline	20/20 100%	N=20	2/2 100%	20/20 100%	N=20	2/2 100%	11/20 55%	N=20	0/2 0%
15	Vancomycine	12/18 66.7%	18/18 100%	7/7 100%	8/18 44.4%	14/18 77.8%	6/7 85.7%	2/18 11.1%	3/18 16.7%	2/7 28.6%
16	Phytoménadione	15/15 100%	15/15 100%	6/6 100%	N=15	N=15	6/6 100%	N=15	N=15	1/6 16.7%
17	Milrinone	13/13 100%	13/13 100%	N=1	13/13 100%	13/13 100%	N=1	N=13	1/13 7.7%	N=1
18	Propofol	13/13 100%	13/13 100%	NA	13/13 100%	13/13 100%	NA	0/13 0%	0/13 0%	NA
19	Dobutamine	11/11 100%	11/11 100%	2/2 100%	11/11 100%	11/11 100%	2/2 100%	N=11	4/11 36.4%	2/2 100%
20	Adrénaline	N=10	10/10 100%	2/2 100%	N=10	10/10 100%	2/2 100%	N=10	N=10	2/2 100%
Nbre de conformités:		511/868	533/868	183/376	306/779	381/779	175/288	48/779	55/779	42/288
Exprimé en [%] :		58.9%	61.4%	48.7%	39.3%	48.9%	60.8%	6.2%	7.1%	14.6%
Nbre conformités, sans flush:		511/723	533/723	118/311	306/634	381/634	111/223	48/634	55/634	42/223
Exprimé en [%], sans flush :		70.7%	73.7%	37.9%	48.3%	60.1%	49.8%	7.6%	8.7%	18.8%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments ; MfC : Medicines for Children ; case grise : pas de littérature ou pas de données; NA : non applicable

La **voie d'administration** était conforme dans 60% des cas, selon les recommandations du Compendium. Mis à part les informations manquantes pour les autres molécules, ce pourcentage était en grande partie affecté par l'oméprazole dont la monographie spécifiait le manque d'expérience chez l'enfant concernant le traitement par Antra<sup>®</sup> iv.

Un pourcentage similaire était atteint avec le Medicines for Children, où le paracétamol injectable n'était nullement mentionné. Par contre, l'oméprazole pour injection intraveineuse y était décrit.

La galénique intraveineuse du paracétamol n'était pas enregistrée aux Etats-Unis ; ainsi le NeoFax ne permettait pas non plus de valider ces observations. De même, le tocophérol n'était administrable que par voie orale selon cette référence. Les recommandations du NeoFax pour le paracétamol se limitaient à la voie orale ou rectale. Ainsi, avec cette dernière source moins de la moitié des observations étaient conformes en terme de voie d'administration.

Quarante pourcents des observations étaient conformes aux recommandations du Compendium en terme de **durée d'administration**, 50% avec celles du Medicines for Children et 60% avec celles du NeoFax.

Une importante non-conformité concernait la durée d'administration de l'amoxicilline. En effet, toutes les observations ont été administrées en iv direct alors que les recommandations du Compendium stipulaient que le Clamoxyl<sup>®</sup> devait s'administrer en perfusion pour les enfants prématurés jusqu'à 3 mois. Dès cet âge, c'était la posologie qui dictait le mode d'administration (perfusion dès 25 mg/kg/dose). Pourtant, cette même durée d'administration était totalement validée par la référence pédiatrique anglaise.

Une autre non-conformité concernait l'oméprazole injectable. En effet, dans les deux unités de soins, l'Antra<sup>®</sup> pour injection était utilisé, indépendamment du mode d'administration par injection ou perfusion.

La validation du **débit** a été faible car elle dépendait des non-conformités de la catégorie d'âge, de la voie d'administration, de la posologie, des concentrations des solutions et de la durée d'administration. Ainsi, le Compendium et le Medicines for Children ont validé moins de 10 % des débits, alors que le NeoFax validait environ le double, notamment grâce à la conformité obtenue par l'émulsion lipidique.

## 5.3.7. Conformité de la préparation - étape de reconstitution

Tableau 5.25.: Conformité du top 20 selon le solvant et la concentration après reconstitution

DCI		Solvant de reconstitution			Concentration après reconstitution		
		CSM	MfC	NeoFax	CSM	MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1b	Héparine (flush)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	Morphine	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3a	Paracétamol (Perfalgan®)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3b	Propacétamol (Pro-dafalgan®)	58/58 100%	N=58	N=58	4/58 6.9%	N=58	N=58
4a	Epoétine $\alpha$	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4b	Epoétine $\beta$	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	Emulsion lipidique	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	Furosémide	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	Gentamicine	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	Midazolam	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	Amoxicilline	12/48 25%	3/48 6.3%	N=48	1/48 2.1%	2/48 4.2%	N=48
10	Oméprazole	43/43 100%	43/43 100%	N=43	34/43 79.1%	34/43 79.1%	N=43
11	Inositol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	Tocophérol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	Chlorure de potassium	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	Céfazoline	11/20 55%	N=20	14/20 70%	11/20 55%	N=20	0/20 0%
15	Vancomycine	12/12 100%	12/12 100%	12/12 100%	11/12 91.7%	11/12 91.7%	11/12 91.7%
16	Phytoménadione	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17	Milrinone	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	Propofol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	Dobutamine	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	Adrénaline	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nombre de conformités/ total :		136/181	58/181	26/181	61/181	47/181	11/181
Exprimé en pourcents :		75.1%	32.0%	14.4%	33.7%	26.0%	6.1%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments ; MfC : Medicines for Children ; case grise : pas de littérature ou pas de données ; NA : non applicable

Six spécialités sur trente-six nécessitaient une étape de reconstitution, soit le 16.7%. En terme d'observations, cela a représenté 181 opportunités sur 868, soit 20.8 %.

Septante cinq pourcents des solvants utilisés pour la reconstitution de ces 181 observations étaient conformes aux recommandations de Compendium.

Le Compendium mentionnait l'eau ou le NaCl 0.9% pour la reconstitution des fiolines de Clamoxyl<sup>®</sup> mais du glucose 5%, 10% et 15% ont également été employés. Le Medicines for Children ne reconnaissait que l'eau comme solvant de reconstitution ; ainsi le nombre d'observations conformes était de 3/48. Un autre exemple est celui de la céfazoline pour qui le Compendium n'admettait que l'eau comme solvant de reconstitution alors que l'on pouvait observer l'utilisation de glucose 5% et du NaCl 0.9%. Ce dernier solvant était validable par le NeoFax qui approuvait l'eau ppi et le NaCl 0.9%.

Les taux de conformité étaient plus bas pour les deux références pédiatriques puisqu'ils ne comprenaient pas d'informations concernant la galénique injectable du paracétamol. D'autres monographies ont fait défaut comme celle de la céfazoline dans le Medicines for Children ou l'oméprazole et l'amoxicilline dans le NeoFax. Ainsi, 32% des reconstitutions avaient été effectuées dans un solvant recommandé par le Medicines for Children et 14% par le NeoFax.

Concernant les concentrations finales après reconstitution, 34% étaient conformes aux recommandations du Compendium, 26% à celles du Medicines for Children et 6% au NeoFax.

La concentration après reconstitution de l'amoxicilline proposée par le Compendium était de 50 mg/ml, rarement respectée à cause des contraintes volumiques de ces enfants aux pathologies particulières. Le Medicines for Children validait des concentrations de 100 mg/ml, concentrations qui correspondaient quasiment à toutes les observations d'amoxicilline. Cependant, si les solvants de reconstitution n'étaient pas conformes aux exigences, les concentrations après reconstitution ne pouvaient pas non plus être validées.

## 5.3.8. Conformité de la préparation - étape de dilution

Tableau 5.26.: Conformité du top 20 selon le solvant et la concentration après dilution

DCI		Solvant de dilution			Concentration après dilution		
		CSM	MfC	NeoFax	CSM	MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	2/7 28.6%	3/7 42.9%	7/7 100%	N= 7	N= 7	N= 7
1b	Héparine (flush)	N= 122	70/122 57.4%	75/122 61.5%	N= 122	N= 122	50/122 41.0%
2	Morphine	N= 42	42/42 100%	42/42 100%	N= 42	N= 42	N= 42
3a	Paracétamol (Perfalgan®)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3b	Propacétamol (Pro-dafalgan®)	0/4 0%	N=4	N=4	0/4 0%	N=4	N=4
4a	Epoétine $\alpha$	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4b	Epoétine $\beta$	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	Emulsion lipidique	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	Furosémide	18/21 85.7%	18/21 85.7%	18/21 85.7%	N= 21	N= 21	1/21 4.8%
7	Gentamicine	51/51 100%	51/51 100%	51/51 100%	14/51 27.5%	N= 51	0/51 0%
8	Midazolam	34/34 100%	25/34 73.5%	25/34 73.5%	0/34 0%	N= 34	N= 34
9	Amoxicilline	1/1 100%	1/1 100%	N=1	1/1 100%	N= 1	N=1
10	Oméprazole	0/25 0%	0/25 0%	N=25	0/25 0%	0/25 0%	N=25
11	Inositol	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40	N=40
12	Tocophérol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	Chlorure de potassium	N=27	N=27	N=27	N=27	27/27 100%	0/27 0%
14	Céfazoline	2/2 100%	N=2	2/2 100%	2/2 100%	N=2	0/2 0%
15	Vancomycine	11/12 91.7%	11/12 91.7%	11/12 91.7%	4/12 33.3%	4/12 33.3%	0/12 0%
16	Phytoménadione	0/7 0%	3/7 42.6%	6/7 85.7%	0/7 0%	0/7 0%	N=7
17	Milrinone	12/13 92.3%	12/13 92.3%	N=13	2/13 15.4%	1/13 7.7%	N=13
18	Propofol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	Dobutamine	8/11 72.7%	9/11 81.8%	9/11 81.8%	2/11 18.2%	4/11 36.4%	4/11 36.4%
20	Adrénaline	N=9	6/9 66.7%	9/9 100%	N=9	N=9	9/9 100%
Nbre de conformités :		139/428	251/428	255/428	25/428	36/428	64/428
Exprimé en pourcents :		32.5%	58.6%	59.6%	5.8%	8.4%	15.0%
Nombre de conformités/ total, sans flush:		139/306	181/306	180/306	25/306	36/306	14/306
Exprimé en pourcents, sans flush :		45.4%	59.2%	58.8%	8.0%	11.8%	4.6%

CSM : Compendium Suisse des Médicaments ; MfC : Medicines for Children ; case grise : pas de littérature ou pas de données; NA : non applicable

Vingt-cinq spécialités sur trente-six ont subi une (ou deux) étapes de dilution, soit 69.4%. En terme d'observations, 428 dilutions ont été dénombrées ce qui correspondait à 49.3%, soit près de la moitié des observations.

Le Compendium a validé un tiers des **solvants de dilution** utilisés. L'oméprazole présentait une importante déviation par rapport aux recommandations de la littérature puisque l'Antra<sup>®</sup> pour injection ne devait pas être dilué au risque de déstabiliser la galénique de la préparation. Le Pro-dafalgan<sup>®</sup> était considéré par la monographie comme solution prête à l'emploi de même que les spécialités de phytoménadione. Pourtant, elles ont été diluées. Les dilutions non conformes de furosémide ont été effectuées dans du glucose 5%. Le Compendium tolérait une dilution dans du glucose pour autant que la solution avait un pH neutre, ce qui n'était pas le cas des solutions glucosées disponibles.

Près de soixante pourcents des solvants de dilution utilisés étaient conformes aux recommandations des deux références pédiatriques.

Les **concentrations après dilution** correspondaient pour 6% aux recommandations du Compendium, 8% à celles du Medicines for Children et à 15% au NeoFax. De manière générale, les concentrations observées présentaient une grande diversité pour une même spécialité. En effet, de manière générale, après calcul de la dose à administrer en fonction du poids, un volume proportionnel était prélevé à partir de la solution concentrée, puis était dilué dans la seringue jusqu'à obtenir un volume correspondant à une valeur entière. Ainsi, une dilution intermédiaire de la solution concentrée afin de diminuer sa concentration et permettre un prélèvement d'un volume plus élevé et donc plus précis n'était pas effectuée. C'est pourquoi, seule une partie de celles-ci entraient dans les valeurs de concentrations recommandées par les références.

### 5.3.9. Autres remarques concernant la préparation

Les solutions prêtes à l'emploi, c'est-à-dire qui n'ont pas eu besoin d'étapes de reconstitution ni de dilution, étaient au nombre de dix, soit 27.8%. Le nombre d'observations s'élevaient à 240, soit 27.6%. Il s'agissait de CIVAS d'époétine  $\alpha$  et de vancomycine, des émulsions lipidiques nutritionnelles et de propofol, les solutions de tocophérol et d'époétine  $\beta$ , des poches de perfusion 1mg/ml de morphine adaptables aux pompes PCA, du flush hépariné pédiatrique et de la solution de Perfalgan<sup>®</sup>.

Afin de pouvoir purger la tubulure lors de la préparation des seringues dont le contenu était administré par un pousse-seringue, il était d'usage de préparer le double de la dose dans un volume final multiplié par deux. Cette pratique était commune à toutes les infirmières mais il n'y avait pas de standardisation écrite dans les unités de soins.

De même, une pratique commune à toutes les infirmières concernait la préparation de solutions à concentration proportionnelle au poids.

Il n'a pas été observé de préparation mélangeant plusieurs médicaments dans la même seringue ou la même poche de perfusion.

Le nombre de double dilution s'est élevé à 8 (moins de 1%) et concernait la Liquémine<sup>®</sup> et la morphine.

Les spécialités qui proposaient des indications et/ou des posologies pédiatriques ont auparavant été identifiées (N=16). Il était intéressant de vérifier si le dosage proposé par la forme galénique correspondait aux exigences de la population pédiatrique. Aucune des spécialités n'a subi de double dilution. Par contre, quinze sur seize ont nécessité une étape de dilution, et treize d'entre elles ont fait l'objet d'au moins un prélèvement inférieur ou égal à un quart de la quantité présente dans la spécialité. Au sujet du nombre de prélèvements, il concernait 135 observations sur 448. Le même calcul a été effectué pour les prélèvements des médicaments non indiqués en pédiatrie: 112 prélèvements sur 420 étaient inférieurs ou égaux au quart de la quantité originale de la spécialité. Soulignons le fait que pour le calcul avec les spécialités à reconstituer, le volume final de la solution reconstituée ne correspondait pas forcément aux recommandations officielles comme déjà mentionné auparavant (Clamoxyl<sup>®</sup> 250mg dilué dans 2.5ml et non 5ml comme le recommandait le Compendium ; Pro-dafalgan<sup>®</sup> dans 50ml au lieu des 100ml officiels).

*Ainsi, le fait qu'une spécialité injectable soit indiquée en pédiatrie ne garantissait pas qu'elle soit réellement adaptée à l'enfant, puisque 30.1% de ces médicaments ont fait l'objet d'au moins un prélèvement inférieur ou égal au quart de la quantité présente dans la spécialité contre 26.7% pour les médicaments non indiqués en pédiatrie.*

Parmi les 860 prélèvements, 223 (25.9%) correspondaient à un volume inférieur ou égal à 0.5ml et concernaient les spécialités suivantes : Recormon<sup>®</sup>, Konakion<sup>®</sup> MM et Konakion<sup>®</sup> MM paediatric, Dormicum<sup>®</sup>, Lasix<sup>®</sup>, Ephynal<sup>®</sup>, Clamoxyl<sup>®</sup>, Cefazoline<sup>®</sup>, Garamycine<sup>®</sup> ainsi que les héparines. Parmi eux, 123 (14.3%) prélèvements

inférieurs ou égaux à 0.25ml ont été recensés, en soulignant que tous les prélèvements de Recormon<sup>®</sup> étaient concernés. Le nombre de prélèvements inférieurs ou égaux à 0.1ml était de 26 (3.0%) dont 20 d'entre eux (2.3%) correspondaient à un volume prélevé inférieur à 0.1ml et concernaient Recormon<sup>®</sup>, Konakion<sup>®</sup> MM et Konakion<sup>®</sup> MM paediatric et Dormicum<sup>®</sup>. En se focalisant sur les 61 prélèvements de Recormon<sup>®</sup>, il apparaissait que 19 d'entre eux (31.1%) étaient inférieurs ou égal à 0.1ml.

*La prescription pour des enfants et en particulier pour de tout petits prématurés induit des difficultés pratiques d'administration des médicaments, tels que le prélèvement de très faibles volumes. Le quart des prélèvements pour la préparation des 20 principes actifs les plus utilisés aux Soins intensifs de pédiatrie et en Néonatalogie correspondaient à des volumes inférieurs ou égaux à 0.5ml.*

### 5.3.10. Synthèse des résultats

Les figures 5.9. et 5.10. résument les résultats des conformités obtenus pour tous les critères étudiés.

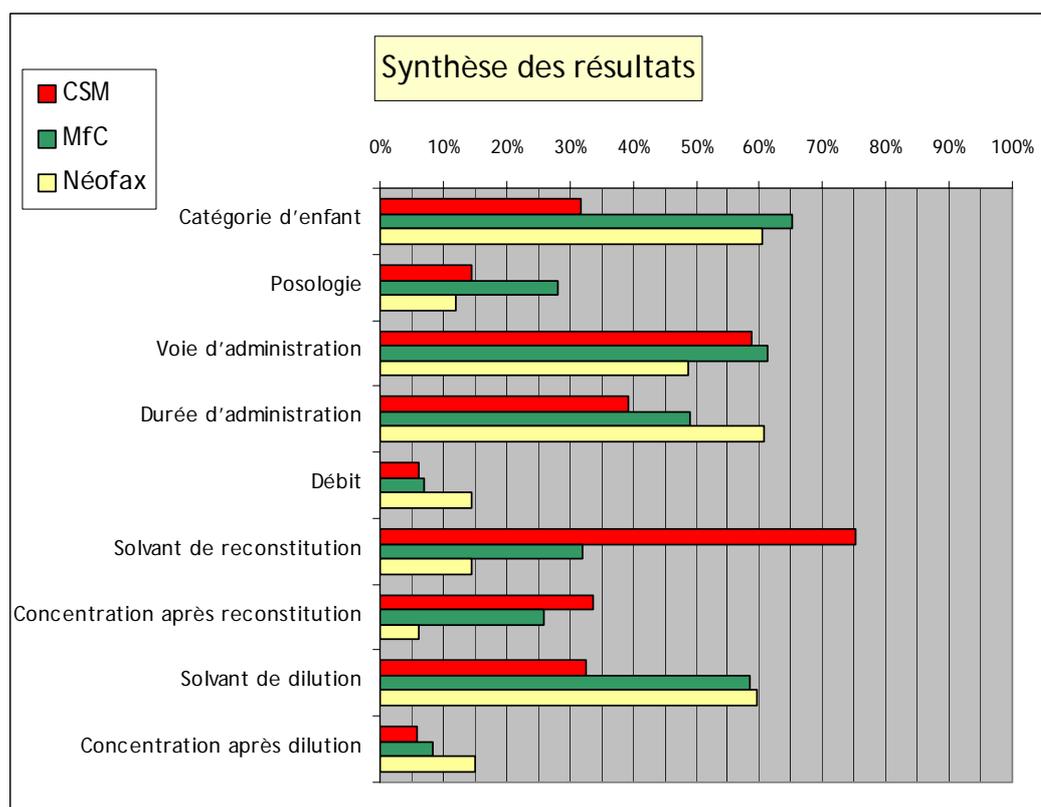


Figure 5.9. : Synthèse des résultats

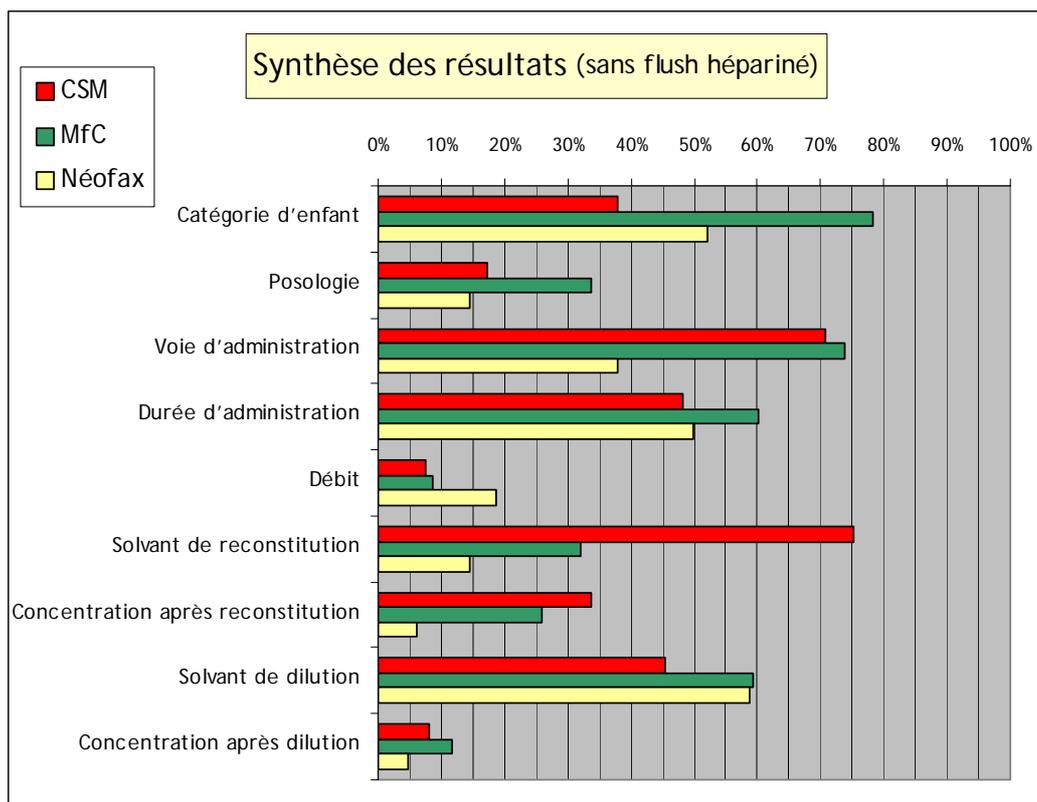


Figure 5.10.: Synthèse des résultats sans flush hépariné

De façon générale, les pourcentages ne dépassent jamais les 80%. Les ouvrages de références pédiatriques permettent de valider plus d'observations que le Compendium, excepté pour l'étape de reconstitution. Le critère le plus conforme est la voie d'administration, mais les résultats sont relativement bas si l'on songe au fait que cette analyse a été effectuée pour des injectables uniquement. Les critères les moins conformes concernent le débit et la concentration après dilution.

# 6

## Discussion

---

### 6.1. Population étudiée

Les connaissances en terme de préparation et d'administration de médicaments en pédiatrie étant assez limitées, il était important d'accumuler suffisamment d'observations afin de mieux connaître les particularités des patients hospitalisés dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie (468 enfants-jours et 2134 observations).

Les résultats de l'étude ont montré qu'une très forte majorité de la population de ces unités de soins était prématurée (68%). Les enfants prématurés étaient répartis dans les deux unités de soins (30% aux USIP et 90% en Néonatalogie). Il s'agit d'une population particulièrement fragile, avec des fonctions vitales encore immatures et qui est donc à risque face à toute perturbation physiologique que peut engendrer l'administration d'un médicament. Ces enfants –qui plus est malades- n'ont pas les mêmes réserves physiologiques que les adultes leur permettant de compenser un écart posologique médicamenteux ou un défaut d'administration médicamenteuse. De plus, contrairement à l'adulte, l'enfant (en particulier le tout petit) peut difficilement communiquer au soignant d'éventuels effets indésirables des médicaments ou la douleur qu'il ressent. A cela vient s'ajouter l'impossibilité de communiquer avec les enfants inconscients des soins intensifs. Les tout petits poids mais également des motifs d'hospitalisation particuliers tels que les greffes imposent des restrictions hydriques drastiques, ce qui ne va pas dans le sens d'une facilité d'administration des médicaments par voie parentérale.

Dans l'étude de Stohler, l'unité de soins intensifs de pédiatrie n'a pas accueilli de prématurés ; seule l'unité de soins intensifs de Néonatalogie recensait 50% de prématurés [Stohler 2003]. Ceci signifie qu'il existe des différences organisationnelles entre les hôpitaux. A Genève, les nouveau-nés prématurés intubés ou présentant des complications graves sont pris en charge par les soins intensifs de pédiatrie, quant bien même il existe un box de soins intensifs dans l'unité de Néonatalogie. La répartition des enfants ayant un poids de naissance et un poids du jour inférieur à 1kg illustre cette organisation: 42% des prématurés des USIP avaient un poids de naissance inférieur à 1kg contre 18% en Néonatalogie. Concernant le poids du jour, 27% des prématurés hospitalisés aux USIP avaient un poids de naissance inférieur à 1kg contre 4% en Néonatalogie.

L'âge des enfants hospitalisés aux USIP s'échelonnait de 24 semaines post-conception à 15 ans avec une médiane à 7 mois, alors qu'en Néonatalogie les enfants les plus jeunes avaient 27 semaines et les plus grands 41 semaines (médiane : 34 semaines d'âge post-conceptionnel). Dans l'étude effectuée à l'Hôpital Universitaire de Bâle, l'âge des enfants aux soins intensifs de pédiatrie s'étalait de 3 jours à 17 ans avec une médiane à 4 ans alors qu'en Néonatalogie, l'âge post-conceptionnel allait de 24 à 36 semaines (médiane : 33 semaines) [Stohler 2003].

## 6.2. Médicaments

### 6.2.1. Analyse de Pareto

L'arsenal thérapeutique de la Néonatalogie était plus restreint qu'aux USI (N=73 versus 208) et parallèlement, la fréquence d'utilisation des médicaments était plus élevée (12.7 observations par patient-jour versus 5.8). Cette réalité est illustrée par l'analyse de Pareto : seize médicaments constituaient le 80% des médicaments en Néonatalogie alors que la courbe des USI présentait un tout autre aspect. Le plateau n'était pas clairement atteint, et l'on observait plutôt une droite avec une pente qui témoignait d'une multitude de spécialités utilisées de manière peu fréquente. De plus, il fallait attendre le 60<sup>ème</sup> médicament pour atteindre le 80% des observations. Cette différence reflète la diversité des pathologies traitées aux Soins intensifs de pédiatrie. Cette diversité amène à utiliser de nombreux médicaments et à rendre plus complexe l'arsenal thérapeutique.

### 6.2.2. Nombre moyen d'observations par enfant-jour

Le nombre moyen d'observations par enfant-jour était de 5, soit près de 8 pour les Soins intensifs de pédiatrie et 3 pour la Néonatalogie. Aux Soins intensifs de pédiatrie, les enfants greffés présentaient les traitements les plus complexes et les plus nombreux. La polymédication pouvait facilement s'élever à vingt spécialités différentes ( $N_{\max}= 25$ ), aux dosages et heures d'administration multiples. Dès lors, le risque de survenue d'un problème augmentait.

Une moyenne similaire ( $6.17 \pm 5.73$ ) avait déjà été observée lors d'une ancienne étude prospective épidémiologique des traitements médicamenteux chez 293 enfants d'une unité de soins intensifs de néonatalogie de l'hôpital pédiatrique de Montréal [Aranda 1983].

### 6.2.3. Répartition des observations selon le code ATC

Les classes thérapeutiques des médicaments étaient différentes dans les deux unités de soins, illustré par la répartition selon la classification ATC.

Les substituts sanguins et solutions pour perfusion, les anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et thrombolytiques (avec l'héparine en tête) ont formé le plus grand groupe de médicaments utilisés par les Soins intensifs de pédiatrie, soit celui du sang et organes hématopoïétiques. Les autres médicaments phares correspondaient au système nerveux central -en particulier le midazolam ainsi que des analgésiques comme la morphine ou le paracétamol- au système digestif -avec une forte présence des médicaments contre l'hyperacidité utilisés en prévention de l'ulcère de stress- et au système cardio-vasculaire où les médicaments cardio-actifs étaient très présents puisqu'ils englobaient de nombreuses molécules utilisées en réanimation telles que l'adrénaline, la noradrénaline, la milrinone, la dobutamine et la dopamine.

Le groupe des « antinéoplasiques & immunomodulateurs » reflétait la présence des enfants greffés alors que le recours à un antipaludéen a dégagé le groupe des

antiparasitaires. La présence du groupe du « système urogénital et hormones sexuelles » s'explique par l'utilisation du sildénafil hors AMM pour soigner l'hypertension pulmonaire.

En Néonatalogie, les vitamines dominaient largement la thérapeutique et ont permis à la tranche du système digestif de quasiment couvrir la moitié de la répartition totale.

Le second grand groupe était le sang et organes hématopoïétiques où les anti-anémiques avaient le poids le plus important suivis des solutions pour perfusion. Le groupe des anti-infectieux à usage systémique arrivait en troisième position grâce aux antibiotiques à usage systémique. Le groupe suivant « Divers » ne contenait qu'une seule spécialité -Leucovorin®- que le code ATC classe sous la rubrique des médicaments détoxifiants lors de traitement cytotatique, bien qu'il soit en réalité utilisé pour l'anémie du prématuré.

Il est intéressant de constater que le groupe constitué par l'« appareil locomoteur » contenait des anti-inflammatoires qui étaient effectivement utilisés dans la plupart des cas pour traiter une inflammation, mais également -et notamment en Néonatalogie- pour la fermeture du canal artériel, utilisation hors AMM.

Par comparaison aux Soins intensifs de pédiatrie, nous avons vu que le nombre de médicaments utilisés en Néonatalogie est relativement faible et la fréquence d'utilisation moyenne d'un médicament est élevée. La répartition selon le code ATC nous apprend en plus que les trois quarts des médicaments appartiennent à seulement deux classes thérapeutiques (système digestif et sang & organes hématopoïétiques). Intuitivement, l'arsenal thérapeutique étant moins disparate en Néonatalogie et le nombre de médicaments par enfant moins élevé, on peut émettre l'hypothèse que ces éléments favorisent le fait que le personnel soignant connaisse mieux les médicaments qu'il manipule plus fréquemment et peut-être les maîtrise mieux, pour autant que l'information thérapeutique soit accessible et complète.

#### 6.2.4. Médicaments non enregistrés en Suisse

Il ressort de ce travail que 40% des spécialités utilisées par les unités des Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie n'étaient pas enregistrées par les autorités helvétiques. En nombre d'observations, cela correspondait à un peu plus de 30%. La moitié des médicaments non enregistrés en Suisse étaient des médicaments fabriqués par la pharmacie, l'autre moitié était composée des médicaments importés et des préparations hospitalières sous-traitées à des fabricants à façon.

En outre, plus de 60% des patients des deux unités de soins ont reçu au moins un médicament non enregistré en Suisse alors que le pourcentage atteignait 95.5% pour les patients des Soins intensifs de pédiatrie.

Ces résultats montrent que des médicaments non enregistrés en Suisse sont utilisés de manière régulière dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie, et cet état de fait concerne plus d'un patient sur deux.

A notre connaissance, seules deux études helvétiques mesurant l'ampleur de l'utilisation des médicaments non enregistrés par Swissmedic ont été effectuées.

L'une d'entre elles est une étude prospective menée dans des unités de soins identiques d'un autre hôpital universitaire suisse -à l'Universitätskinderspital beider Basel (UKBB)- et parvient à des conclusions similaires [Stohler 2003]. Ainsi, 80% des patients ( $N_{\text{tot}}=273$ ) des unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie étaient concernés par la prescription d'au moins un médicament sans autorisation de mise sur le marché ou hors indication. Ce taux n'est pas tout à fait comparable aux 60% genevois puisqu'il englobe également les prescriptions « off label » mais l'ordre de grandeur est comparable. Le nombre de prescriptions de médicaments non enregistrés observées était de 10% dans l'étude bâloise, soit trois fois plus bas que nos données. Ceci pourrait éventuellement être expliqué par des différences entre romands et suisses-allemands dans la rigueur par rapport à l'emploi de médicaments enregistrés.

L'autre est une étude pilote et prospective réalisée dans six unités de soins du département médico-chirurgical de pédiatrie du CHUV (dont la Néonatalogie et les Soins intensifs) et de l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne ( $N_{\text{tot}}=60$ ) et a montré que 24% des médicaments ne possédait pas d'AMM, dont la majorité était des préparations pharmaceutiques hospitalières [Di Paolo 2003<sup>2</sup>]. Ce pourcentage rejoint nos valeurs et s'explique facilement par la similitude des deux hôpitaux romands en terme de taux de fabrications hospitalières et d'activités cliniques.

#### 6.2.5. Médicaments préparés par la pharmacie

Parmi tous les médicaments utilisés dans les unités des Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie, une spécialité sur quatre était un médicament préparé par la pharmacie et ces préparations hospitalières représentaient la moitié des médicaments non enregistrés en Suisse utilisés par les deux unités de soins. La part des alimentations parentérales pédiatriques (APP) était de 15%. L'unité de pharmacie hospitalière revêt une importance majeure pour assister ces unités de soins par l'approvisionnement de médicaments indisponibles sur le marché ainsi que par la sécurisation de certaines préparations telles que la fabrication centralisée des APP. Le nombre de fabrications hospitalières souligne la fréquence à laquelle la pharmacie d'un hôpital doit prendre le relais de l'industrie lorsque les alternatives thérapeutiques sont inadaptées à l'enfant.

Ce taux est très élevé lorsqu'on le compare aux autres résultats obtenus par des enquêtes anglaises dans des unités de soins similaires: Turner détecte 14% de médicaments non enregistrés et Conroy seulement 10% dont 5.9% préparés par la pharmacie [Turner 1996 ; Conroy 1999]. Ce taux est du même ordre de grandeur en France [Avenel 2000]. Aux Pays-Bas par contre, 't Jong relève une fréquence similaire à la nôtre : les médicaments non enregistrés sont de l'ordre de 48%, dont 36% préparés par la pharmacie ['t Jong 2001]. Lors d'une étude semblable effectuée dans des unités de soins généraux pédiatriques de cinq pays européens (Angleterre, Italie, Pays-Bas, Suède, Allemagne), le taux le plus élevé de médicaments non enregistrés a été observé à l'hôpital de Rotterdam [Conroy 2000].

Ces écarts ne s'expliquent pas par une différence méthodologique de classification des médicaments dans les catégories « enregistrés » ou « non enregistrés ». Par contre, ces différences pourraient être attribuées au fait qu'aux Pays-Bas et en Suisse les activités de pharmacie hospitalière sont plus axées sur la préparation des médicaments et donc la fabrication de médicaments non enregistrés, qu'elles ne le sont en Angleterre où l'activité est plus orientée vers la pharmacie clinique. De plus, ces deux pays ont moins de médicaments enregistrés qu'en Angleterre, ceci pouvant être expliqué par leur petite taille et donc par le petit marché qu'ils offrent.

Le produit fabriqué par la pharmacie reste un médicament non enregistré et il est important que médecins et pharmaciens soient conscients de cet état de fait [Nunn 2003]. En effet, les médicaments fabriqués par la pharmacie ne subissent jamais l'étendue des tests que peuvent se permettre de faire les industries pharmaceutiques et la technologie que dispose ces derniers est bien plus pointue que celle que peut fournir une pharmacie d'hôpital. Les préparations extemporanées se font rarement avec les substances pures car les fabricants ne les mettent qu'exceptionnellement à disposition et la pharmacie doit fréquemment transformer une forme galénique en une autre. De plus, les informations concernant les excipients utilisés par les firmes sont rarement diffusées. Selon une enquête anglaise non publiée, 54% de 112 préparations pédiatriques extemporanées avaient une date de péremption inappropriée [Nunn 2003]. Ainsi, pharmaciens et médecins devraient travailler ensemble pour s'assurer qu'une spécialité enregistrée adaptée soit utilisée et si tel n'est pas le cas, opter pour des alternatives pharmacologiques enregistrées ou importer des préparations enregistrées dans d'autres pays. Les préparations extemporanées devraient être un dernier recours lorsqu'il n'y a plus d'autres alternatives.

Les alimentations parentérales pédiatriques (APP) sont souvent les fabrications les plus recensées parmi les préparations hospitalières injectables [Fontan 2000 ; Scott 1985]. Aux HUG, elles font l'objet d'une fabrication centralisée conforme aux principes d'« assurance qualité » car elles présentent des risques pour le patient [ASHP 1994].

Sur le terrain, la fabrication des APP semblait pourtant être partiellement court-circuitée par la préparation d'une perfusion par le corps infirmier, mélange pour la plupart de glucose, du chlorure de sodium et de potassium, avec l'adjonction éventuelle de gluconate de calcium (N= 53 APP *versus* 100 perfusions préparées dans l'unité). Le système de fabrication des poches d'alimentation par la pharmacie permet d'effectuer ces mêmes mélanges. Un logiciel de prescription a été développé afin de faciliter ces commandes et est approuvé par les responsables des deux unités de soins. Peut-être y avait-il un manque d'information auprès des médecins prescripteurs concernant ce système : une sensibilisation plus accrue des médecins internes devrait être effectuée afin de renforcer ce champ d'application et permettre ainsi de diminuer les risques de préparation et de contamination microbienne.

Les dosages demandés pour les préparations de capsules étaient hétérogènes et il n'était pas rare de trouver des dosages avec des chiffres à virgule.

Une large enquête auprès des pharmacies des hôpitaux régionaux et universitaires français (N=53) a montré que pour la forme galénique la plus fréquemment

préparée qu'est la gélule (dans 96% des hôpitaux ; 82% de l'ensemble de toutes les préparations), une grande hétérogénéité dans les dosages existe [Fontan 2000]. Une standardisation devrait avoir lieu afin de faciliter la fabrication de plus gros lots de quelques dosages de valeur entière, et pour éviter l'alignement de plusieurs boîtes de divers dosages de capsules pour un même principe actif dans les armoires à pharmacie des unités de soins, pouvant concourir à commettre des erreurs. De plus, Fontan poursuit la réflexion en s'interrogeant sur les dosages standards afin d'uniformiser les pratiques thérapeutiques et cite comme exemple le grand nombre de dosages différents de gélules d'oméprazole préparées qui contraste avec la forme pédiatrique unique de 10mg mise sur le marché français en 1998 et sa posologie d'une gélule de 10mg par jour pour les enfants de 10 à 20kg et 20mg par jour au-delà de 20kg. Il est légitime que l'hôpital doive prendre le relais des firmes pharmaceutiques dans le but de palier au nombre insuffisant de formes commercialisées adaptées à la pédiatrie, mais certaines préparations devraient être réévaluées afin que « la pédiatrie ne reste pas à l'écart d'une réflexion fondée sur les preuves, en termes d'évaluation clinique et aussi dans le domaine des formes pharmaceutiques. Ces préparations ne doivent pas encourager à l'inertie administrative et industrielle » [Prescrire 2000<sup>2</sup>]. Enfin, la préparation de gélules de très faibles dosages peut entraîner le risque d'une hétérogénéité dans le lot [Pasquier, 1995].

Ainsi, les préparations liquides buvables sont une alternative beaucoup plus élégante que les capsules [Woods 1997 ; Crawford 1991 ; Grusa 2004]. Elles permettent un meilleur ajustement posologique par mesure volumétrique (à condition d'utiliser des dispositifs adaptés tels que les seringues orales), évitent la multiplication des différents dosages de capsules et facilitent la prise du médicament, pour autant que le goût soit acceptable par l'enfant. Mais il est vrai que la formulation et le contrôle d'une forme buvable sont beaucoup plus délicats que ceux d'une capsule.

#### 6.2.6. Médicaments injectables

La plupart des molécules sélectionnées pour le top 20 injectable sont citées par la littérature comme les médicaments injectables les plus souvent utilisés dans ces unités de soins pédiatriques, telles que la morphine, le midazolam, la vancomycine, l'amoxicilline ou le furosémide [Khoo 2003 ; Hahn 2001]. Ce sont donc pour la plupart des molécules anciennes qui sont depuis très longtemps déjà sur le marché.

### 6.3. Médicaments injectables : analyse du top 20

#### 6.3.1. Ouvrages de référence

Quarante pourcents des spécialités les plus employées par voie injectable dans les deux unités de soins étudiées n'avaient pas de bases légales écrites et renseignées dans l'ouvrage de référence helvétique. Parmi les 21 monographies sur 36 qui étaient présentes, seize comportaient des indications et/ou des posologies pédiatriques, toutes classes d'âge confondues.

De plus, environ 20% des vingt molécules les plus utilisées par voie injectable dans les deux unités n'étaient recensées dans aucun des ouvrages de référence pédiatriques sélectionnés pour l'analyse. L'absence d'une monographie pour l'amoxicilline et l'époétine  $\beta$  dans NeoFax est à relever. Seule l'époétine  $\alpha$  est enregistrée aux Etats-Unis. Medicines for Children ne renseigne pas sur les modalités d'utilisation de l'héparine pour flusher les cathéters, ni de l'émulsion lipidique ainsi que de la céfazoline. L'inositol reste une molécule orpheline qui n'est décrite par aucun ouvrage de référence. L'information pédiatrique reste donc encore incomplète pour un nombre important de médicaments, même dans une littérature spécialisée.

Ces résultats sont alarmants en terme de disponibilité d'information nécessaire à la bonne utilisation des médicaments en pédiatrie, ce qui reflète le fossé qu'il existe entre l'offre et la demande de médicaments injectables adaptés à l'enfant hospitalisé dans un service de soins intensifs et de néonatalogie en Suisse.

Plusieurs études ont été menées dans des services de soins intensifs pédiatriques [Turner 1996 ; 't Jong 2001 ; Gill 1995], néonatalogiques [Conroy 1999 ; Avenel 2000] ou dans plusieurs unités de soins pédiatriques incluant les soins intensifs et la néonatalogie [Turner 1999 ; 't Jong 2000 ; Pandolfini 2002 ; Stohler 2003 ; Di Paolo 2003<sup>2</sup> ; Fontan 2004 = étude PEDIAD] afin d'évaluer l'ampleur de l'utilisation de médicaments non enregistrés et/ou employés hors indication. Pour la plupart d'entre elles, les références utilisées étaient les ouvrages agréés par les autorités des pays respectifs. Elles n'ont cependant pas recensé le pourcentage de spécialités ayant une monographie officielle dans ces ouvrages. Ces travaux n'ont pas non plus comparé leurs résultats à des références pédiatriques.

Une étude dans un service de gastro-entérologie pédiatrique anglais a vérifié l'adéquation des prescriptions avec la littérature officielle ainsi qu'avec trois ouvrages de référence pédiatriques dont Medicines for Children [RCPCH/NPPG 2003], Guy's Hospital Paediatric Formulary, et Alder Hey Book of Children's Doses [Dick 2003]. Parmi les trois ouvrages, seul le premier contenait des informations sur les doses recommandées pour plus de la moitié des treize molécules « off-label/unlicensed » les plus communes au service de gastroentérologie anglais étudié (9/13 versus 6/13 et 5/13).

Malgré l'existence de rubriques précises dans le Compendium Suisse des Médicaments, les informations obligatoires ne sont pas définies. Ainsi, il n'existe pas de rubriques spécifiques à l'enfant, de standardisation dans les indications pédiatriques, dans les limites d'âge, dans les posologies, les modalités de préparation et d'administration ou les précautions d'emploi.

De plus, les termes utilisés pour caractériser les catégories d'enfant selon l'âge n'étaient pas homogènes. En effet, des monographies limitent l'administration des médicaments à un certain âge, telles que celles de la céfazoline qui recommandent des posologies dès l'âge de 1 mois mais d'autres comme celle du Dormicum<sup>®</sup> indique une posologie pour « enfant et adulte ». Le terme vague d'« enfant » a été interprété comme supérieur à 2 ans. La catégorie de « nourrisson » est définie comme allant jusqu'à 1 an dans la plupart des dictionnaires mais la monographie de Garamycine<sup>®</sup> mentionne des posologies pour « nouveau-nés de plus d'une semaine et nourrissons » et pour « enfants » : qu'administre-t-on aux enfants ayant un âge compris entre 1 et 2 ans ? C'est pour cette raison que nous avons dû élargir la définition de « nourrisson » afin de les englober dans l'analyse (cf. § 3.7.2.

Définitions). D'autres monographies incluent les différentes formes galéniques - comme c'est le cas pour Antra<sup>®</sup> - et la difficulté à déterminer si telle indication est réellement attribuée à telle classe d'âge et pour telle forme galénique est grande. L'information est confuse et ambiguë. Il n'a donc pas été aisé de déterminer le statut de certains médicaments ; cette difficulté et cet exercice d'interprétation ont été soulevés par d'autres études [Fontan 2004 ; Turner 1996]. Une harmonisation des terminologies caractérisant les catégories d'enfant selon l'âge est indispensable.

Ces problèmes ne sont pas uniquement helvétiques : un médecin généraliste français, dans un courrier adressé à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, équivalent français de Swissmedic), soulève le problème du manque de clarté des monographies du Dictionnaire Vidal (équivalent français du Compendium Suisse des Médicaments) [Prescrire 2004]. Il cite en particulier l'exemple les « médicaments en solution buvable », en particulier les antibiotiques, dont le mode d'administration est effectué par des pipettes-graduées en dose-milligrammes ou en dose-kilos ou en dose-millilitres.

### 6.3.2. Conformité selon la catégorie d'enfant

Un tiers des observations est conforme aux recommandations du Compendium en ce qui concerne la catégorie d'enfant. Ce pourcentage est bas et démontre que la plupart des monographies ne tiennent pas compte de la population pédiatrique ou que les médicaments sont administrés alors même qu'ils ne sont pas adaptés à elle. La plupart des études ont mis en évidence le nombre d'observations déviant des recommandations officielles en les distinguant des observations de médicaments non enregistrés. Ainsi, une comparaison directe avec les pourcentages de conformité obtenus lors de ce travail ne peut être faite mais leurs résultats nous apportent tout de même des compléments d'informations intéressants. Avenel a déterminé que 90% des prescriptions en réanimation néonatale se faisaient hors AMM pour l'âge [Avenel 2000]. Dans une unité de soins intensifs de néonatalogie anglaise, ce pourcentage n'est que de 14%, alors qu'une étude néerlandaise détecte 5% de prescriptions « off-label » concernant l'âge dans les diverses unités de soins intensifs de pédiatrie [Conroy 1999 ; 't Jong 2001]. Dans une étude européenne, le pourcentage d'« off-label » en terme d'âge varie d'un pays à l'autre pour des enfants hospitalisés dans des unités de soins généraux, avec un maximum de 39% d'« off-label » en Angleterre et un minimum de 2% en Suède [Conroy 2000]. Conroy attribue ces différences à des habitudes de prescription et à des pôles de compétences différents.

Le NeoFax est visiblement une référence spécifique à la néonatalogie puisque le pourcentage de conformité selon la catégorie d'âge passe de 26.2% -lorsqu'il est appliqué à l'ensemble des observations- à 60.4% lorsqu'on se focalise sur celles de la population néonatale.

### 6.3.3. Conformité selon la posologie

Etant donné que l'indication thérapeutique n'a pas été recueillie, il est possible que les posologies validées ne correspondaient pas forcément à l'indication réelle

mais pour l'analyse nous avons appliqué systématiquement la posologie qui était référencée pour la voie d'administration qui a été utilisée.

Les observations montraient un taux très bas de conformité par rapport aux trois références, où seuls 15% présentaient des posologies qui respectaient les recommandations officielles helvétiques, 12% celles du NeoFax alors qu'avec le Medicines for Children, le pourcentage était de 30%.

Quelques explications pourraient venir éclairer cette réalité. Les voies d'administration de certains médicaments décrites dans les ouvrages anglo-saxons sont différentes des nôtres, tel que pour le paracétamol, le tocophérol ou l'oméprazole. Ainsi, la posologie était non valide puisque le premier critère, à savoir la voie d'administration, n'était pas conforme.

Les posologies des antibiotiques recommandées par Medicines for Children et NeoFax étaient souvent bien supérieures aux doses recommandées par le Compendium, notamment pour la gentamicine (5-6mg/kg ; antibiotique à excrétion rénale), ce qui est assez surprenant au vu du risque de surdosage pouvant entraîner une toxicité rénale. Ainsi, afin de s'adapter à la fonction rénale des prématurés encore immature, Aujard propose d'administrer les aminosides à la posologie de 2 mg/kg toutes les 18 heures, ce qui semblait être également en vigueur dans les unités de soins genevoises [Aujard 1990].

Le contexte particulier des soins intensifs peut également expliquer en partie les écarts observés par rapports aux posologies usuelles recommandées.

Toutefois, il a été mis en évidence deux modes de prescription différents concernant le tocophérol : en ayant collecté un certain nombre d'observations (N=28), il était possible de constater que des prescriptions se faisaient en 25 mg dose par jour alors que d'autres selon la posologie de 25mg/kg/jour. Une harmonisation des modalités de prescription du tocophérol qui effectivement sont souvent contradictoires dans la littérature, mérite d'être discutée au sein de la même unité de soins [Cloherty 2004 ; Aujard 1992].

La moitié des observations réalisées lors de l'administration de médicaments injectables de l'étude PEDIAD montre une posologie non conforme aux recommandations des références officielles françaises [Fontan 2004]. C'est un pourcentage relativement élevé. Avenel recense 10% d'« off-label » selon la posologie pour toute voie d'administration lors de son enquête en réanimation néonatale alors que Conroy en détecte 40% [Avenel 2000 ; Conroy 1999]. L'enquête européenne dans des unités de soins généraux montre une hétérogénéité dans les pourcentages de prescription déviant des recommandations officielles en terme de posologie : en Suède ce pourcentage atteint 88%, en Allemagne 61%, en Italie 58% alors qu'en Grande-Bretagne et en Hollande un tiers des prescriptions sont « off-label » en posologie [Conroy 2000]. L'étude de 't Jong met en évidence 16% de prescriptions qui dévient des recommandations concernant la posologie ['t Jong 2001].

#### 6.3.4. Conformité selon le mode d'administration

Toutes les observations analysées correspondaient à des administrations par voie injectable : pourtant seuls 60% d'entre elles étaient conformes aux recommandations de la littérature officielle concernant la voie d'administration.

La raison est essentiellement le manque d'information sauf pour l'oméprazole où l'administration intraveineuse est clairement contre-indiquée chez l'enfant par le fabricant.

Le paracétamol administrable par voie intraveineuse n'est pas enregistré dans les pays anglo-saxons et il n'est pas référencé dans Medicines for Children qui décrit également les molécules « unlicensed ». Il semblerait donc qu'il ne fasse pas du tout partie de l'arsenal thérapeutique anglo-saxon, même en tant que médicament importé.

Conroy relève 5.3% de prescriptions « off-label » en terme de voie d'administration en réanimation néonatale alors qu'Avenel ne détecte qu'une observation sur 161 [Conroy 1999 ; Avenel 2000]. Un très faible pourcentage est également relevé par 't Jong aux soins intensifs pédiatriques, soit moins de 1% de même que dans des unités de médecine et chirurgie pédiatrique [t Jong 2001; Turner 1998]. L'étude européenne détecte 12% de prescriptions « off-label » en terme de voie d'administration en Angleterre et en Italie, 3% en Suède et en Allemagne et 1% aux Pays-Bas [Conroy 2000].

La durée d'administration était conforme pour 40% des observations. L'amoxicilline est le principe actif qui présente la déviance la plus importante par rapport aux recommandations du Compendium qui stipule une administration en perfusion plutôt qu'une injection directe en raison des risques d'effets indésirables suite à une rapide survenue d'une concentration élevée dans le sang. L'injection directe est cependant conforme aux recommandations de Medicines for Children.

#### 6.3.5. Conformité selon la préparation

Vingt pourcents des observations ont subi une étape de **reconstitution** et 75% des solvants de reconstitution étaient conformes aux recommandations du Compendium. Toutes les monographies du Compendium renseignent sur le solvant qu'il convient d'utiliser et sur la concentration à atteindre pour obtenir une solution stable : l'information concernant l'étape de reconstitution est beaucoup plus documentée dans l'ouvrage de référence officiel que dans les autres références pédiatriques.

Les déviences concernant les solvants de reconstitution peuvent s'expliquer par une utilisation « abusive » du *solvant de dilution* en lieu et place du solvant de reconstitution. Souvent, ce sont les impératifs nutritionnels chez les enfants à restriction hydrique qui imposent le choix du glucose comme solvant pour l'administration des médicaments. Mais ces deux étapes de préparation doivent rester distinctes afin de ne pas compromettre la stabilité du principe actif.

Les concentrations après reconstitution étaient conformes pour un tiers d'entre elles seulement. Le problème majeur résidait dans le fait qu'il fallait encore effectuer -dans la plupart des cas- une dilution pour obtenir la dose désirée. Ainsi, les restrictions hydriques étaient souvent la contrainte qui forçait à « économiser » sur le solvant de reconstitution afin de pouvoir effectuer dans un second temps la dilution et obtenir au final un volume raisonnable.

Une observation sur deux a été diluée et un tiers des solvants de **dilution** était conforme aux recommandations officielles. Le nombre de solvants compatibles

recommandés était souvent plus important dans les références pédiatriques que dans le Compendium. Ainsi, c'est surtout le manque d'information qui n'a pas permis aux deux autres tiers des observations d'être validés. Toutefois, il faut nuancer notre propos en remarquant que le Compendium fournit peu d'informations en terme de dilution mais lorsqu'il le fait, elle est très souvent accompagnée d'une durée de stabilité, ce qui n'est pas forcément le cas dans les autres ouvrages. Mais la prudence des fabricants à révéler des données de stabilité dans différents solvants est un réel problème qui pose d'énormes soucis au quotidien.

Certaines spécialités prétendaient être des **solutions prêtes à l'emploi** comme le Pro-dafalgan<sup>®</sup>, Konakion<sup>®</sup> MM et Konakion<sup>®</sup> MM paediatric: pourtant, elles n'étaient pas adaptées à la pratique dans les unités de soins puisqu'il a fallu tout de même les diluer. Le problème particulier de l'oméprazole résidait dans le fait que l'Antra<sup>®</sup> pour perfusion devait être dilué dans un volume de 100ml ce qui était inutilisable de part les restrictions hydriques chez la plupart des enfants hospitalisés dans ces unités de soins. C'est pourquoi, la stabilité de l'Antra<sup>®</sup> pour injection reconstituée dans 10ml étant garantie pour quatre heures sans dilution supplémentaire, les unités de soins optaient pour cette spécialité. L'Antra<sup>®</sup> pour perfusion présentait donc une forme galénique non adaptée à la pratique de ces unités de soins.

Le nombre d'observations de solutions prêtes à l'emploi était d'environ 30% dont les CIVAS et le flush hépariné pédiatrique préparé par la pharmacie.

D'autres dilutions étaient réellement à risque d'incompatibilité physico-chimique tel que celle du furosémide -solution basique- dans du glucose, solvant relativement acide.

A notre connaissance, seule l'étude PEDIAD a évalué les déviations du mode de préparation des observations par rapport aux recommandations officielles françaises lors de l'administration de médicaments injectables et elles concernaient la moitié des observations [Fontan 2004]. Les études de Pandolfini et de Stohler mettent plutôt en évidence le pourcentage de formulations qui ont été modifiées, tel que l'écrasement d'un comprimé ou la préparation de capsules par la pharmacie [Pandolfini 2002 ; Stohler 2003].

La pratique commune à toutes les infirmières de préparer la solution à une **concentration proportionnelle au poids** a aboutit à une hétérogénéité des concentrations finales après dilution, sans aucune limite supérieure de concentration imposée. Ainsi, un très faible pourcentage des observations a été validé puisque les ouvrages de référence proposaient des valeurs entières et basées sur des concentrations et non sur des poids. Toutefois, le pourcentage de conformité était plus élevé avec les références pédiatriques qui proposaient dans certains cas des concentrations limites à ne pas dépasser (comme pour la dobutamine ou l'adrénaline dans le NeoFax).

Il serait intéressant et important d'évaluer si ce sont les circonstances des soins intensifs ou bien la pédiatrie en général -puisque les posologies pédiatriques se calculent selon le poids- qui font que seul ce type de dilution est possible. Une enquête dans d'autres centres de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie suisses et étrangers permettrait de vérifier quel mode de dilution est en vigueur et d'évaluer la possibilité d'établir des solutions diluées standardisées, sur le modèle des CIVAS [Griffith 2002].

Une autre particularité était la **préparation systématique du double de la dose** à administrer dans le double volume final afin de pouvoir purger la tubulure du dispositif médical. Cette manœuvre était motivée par le souci de diminuer le risque d'erreur si pour toute manipulation le double et non un pourcentage variable était préparé en supplément pour la purge de la tubulure. Toutefois, une quantité considérable de médicament était ainsi perdue alors que dans d'autres situations, la parcimonie dictait des pratiques à risque de contamination microbienne. En effet, chez des enfants instables sortant du bloc opératoire, il est arrivé d'observer des prélèvements d'ampoules entières de propofol, d'amines ou de KCl dans des seringues de 10 ou 20ml, puis d'insérer un robinet au bout afin d'effectuer des prélèvements multiples à l'aide d'une seringue de 2ml plusieurs fois dans la journée et de laisser ce dispositif sur la tablette à côté du patient. Après renseignement, il s'agissait bien d'effectuer une « économie » de solution, de part l'instabilité du patient qui impliquait un nombre élevé d'administrations. Des seringues pré-remplies prêtes à l'emploi préparées par la pharmacie pourraient apporter une solution en terme d'économie et d'asepsie.

Le fait qu'une spécialité injectable était **indiquée en pédiatrie** ne garantissait pas qu'elle soit réellement **adaptée à l'enfant**, puisqu'un pourcentage semblable de ces médicaments et des médicaments non indiqués en pédiatrie a fait l'objet d'au moins un prélèvement inférieur ou égal au quart de la quantité présente dans la spécialité. Un constat identique est relevé par l'étude PEDIAD : 36% des médicaments indiqués en pédiatrie font l'objet d'un prélèvement de moins du quart de la quantité présente dans la spécialité, versus 33% pour les médicaments non indiqués en pédiatrie. De plus, 11% des médicaments indiqués en pédiatrie ont fait l'objet d'une double dilution versus 10% pour les médicaments non indiqués en pédiatrie [Fontan 2004].

Le nombre de **double dilution** était quasiment nul. Les infirmières étaient toutes très conscientes des risques qui pouvaient découler d'un oubli d'une étape de dilution [Chappell 2004]. Ainsi, elles évitaient tant que puisse se faire ces doubles dilutions. Du coup, les prescriptions de très faible posologie pour des tout petits poids obligeaient les infirmières à des **prélèvements de volumes très faibles**. Nous avons quantifié le nombre de prélèvements de très faible volume : un quart des prélèvements pour la préparation des 20 principes actifs les plus utilisés aux Soins intensifs de pédiatrie et en Néonatalogie correspondaient à des volumes inférieurs ou égaux à 0.5ml. Fontan relève également ce problème dans l'étude PEDIAD et détecte que 70% des prélèvements ont été effectués avec des seringues de capacité adaptée, sans vraiment préciser toutefois sur quel critère métrique il a basé son calcul [Fontan 2004].

La seringue de plus faible volume à disposition des infirmières a une capacité de 1ml avec une graduation au centième. Un rapide calcul permet d'évaluer sa précision lors d'un prélèvement. Si l'on ne tient pas compte de la présence de bulles d'air ou du volume minimal nécessaire à former une goutte, l'erreur possible est de 0.01ml, soit le volume compris entre deux graduations. Si l'on prélève un volume de 0.5ml l'erreur est de 2%, avec 0.25ml l'erreur monte déjà à 4% et en prélevant 0.1ml on atteint le seuil de tolérance de 10% d'erreur sur le volume que l'on veut prélever. Ainsi, la limite maximale d'un prélèvement avec une seringue devrait se fixer au dixième de sa capacité (pour autant que ses graduations soient au centième), seuil en dessous duquel, une seringue d'une plus faible capacité doit

être optée afin de satisfaire les exigences de la Pharmacopée (tolérance de  $\pm 10\%$  de la valeur vraie).

La norme ISO 7886-1 définit la tolérance des volumes prélevés manuellement et fixe la précision d'une seringue à la moitié de sa capacité totale. La seringue d'un millilitre étant la plus petite, un volume de moins de 0.5ml est intolérable selon la norme ISO [Norme EN ISO 7886-1 1997].

Il est clair qu'une seconde étape de dilution est une prise de risque supplémentaire de faire une erreur mais le prélèvement d'un volume très faible n'est pas moins risqué, ne serait-ce qu'en terme de précision. Une analyse de risque de ces deux types de manipulations ainsi qu'une étude expérimentale testant différents volumes de prélèvements avec différentes seringues pourraient apporter un éclairage sur le mode le plus sûr à adopter.

### 6.3.6. Synthèse

Les résultats obtenus confirment la large utilisation des médicaments hors indications officielles dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG. Ces non-conformités sont en accord avec les autres études ayant analysé cette problématique. De fortes non-conformités concernent également les modalités d'administration et de préparation, qui avaient peu été étudiées par la littérature. Elle éclaire aussi sur le manque de monographies de spécialités pédiatriques et l'absence de rubriques pédiatriques spécifiques, qui n'avaient pas été quantifiées par ces études. La comparaison des observations avec les recommandations d'ouvrages de référence pédiatrique est une des originalités de ce travail. De manière générale, les résultats obtenus avec les ouvrages de références pédiatriques permettent de valider plus d'observations qu'avec le Compendium mais les taux de conformités obtenus ne dépassaient jamais 80%. La pharmacie hospitalière joue un rôle important dans l'adaptation posologique et galénique des médicaments pour la pédiatrie.

Une des limitations de ce travail concerne l'absence de relevé de l'indication thérapeutique, critère qui a été délibérément écarté. Les résultats ont été comparés avec précaution aux données de la littérature, puisqu'ils ne concernaient qu'une partie des médicaments injectables ; ils méritent d'être complétés avec la totalité des observations recensées. Le manque d'homogénéité des critères nous a contraints à définir un certain nombre de critères tels que les catégories d'enfant, ainsi que la posologie, le débit ou les concentrations des solutions : ceci a une influence sur les résultats obtenus. Par contre, de part le nombre élevé d'observations recensées, l'étude gagne en robustesse.



# 7

## Mesures correctives

### 7.1. Introduction

Des premières mesures correctives ont été mises en place suite aux observations du terrain. Ces actions concernent l'arrêt d'une mauvaise pratique à l'encontre d'une forme galénique qui compromettait l'activité du principe actif, l'action sur les volumes de prélèvements qui compromettaient la précision ce qui risquait d'augmenter la variabilité de la réponse thérapeutique, une action sur l'asepsie lors de la préparation et l'adaptation du médicament aux besoins pédiatriques et enfin par une optimisation du traitement pharmacologique et la rationalisation des préparations pharmaceutiques.

### 7.2. Action sur l'emploi inexact d'une forme galénique : cas de l'oméprazole oral

#### 7.2.1. Phase d'observation

Après quelques mois de relevé de la préparation et de l'administration des médicaments en Néonatalogie et aux Soins intensifs de pédiatrie, un problème avec l'administration de Nexium<sup>®</sup> MUPS (esomeprazole) par sonde entérale a été identifié à maintes reprises. Par souci de garantir une efficacité optimale du traitement, il était important d'intervenir rapidement.

Les comprimés de Nexium<sup>®</sup> MUPS ont remplacé les comprimés d'Antra<sup>®</sup> MUPS (oméprazole) mais la galénique est restée la même. Les comprimés MUPS (Multiple Unit Pellet System) sont composés de 1000 (20mg) ou 2000 (40mg) microbilles filmées résistantes au suc gastrique, d'un diamètre d'environ 0.5 mm.

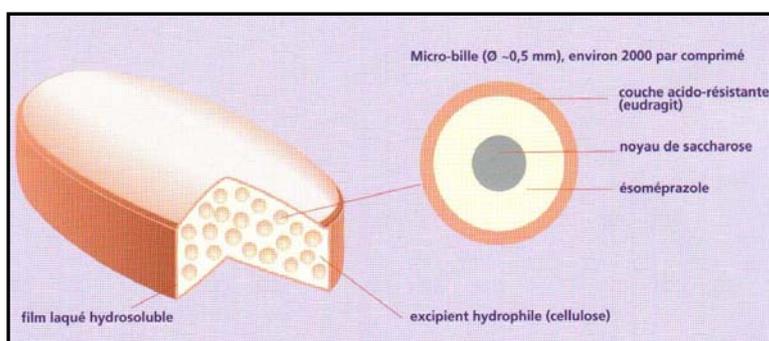


Figure 7.1. : Galénique MUPS (tiré de Nexium<sup>®</sup> MUPS, AstraZeneca)

Ces comprimés ne doivent pas être écrasés car cela détruit l'enrobage gastro-résistant qui entoure chaque microbille. Sans son enrobage gastro-résistant, l'esoméprazole ne peut atteindre le milieu alcalin de l'intestin grêle où il est efficace car il est dégradé auparavant, par le pH acide de l'estomac.

Chez les patients souffrant de problèmes de déglutition, il est possible de disperser les comprimés dans de l'eau ou des boissons légèrement acides (par ex. jus de fruit, yaourt ou lait caillé). Pour une administration par sonde entérale d'au moins 8 French, le fabricant recommande de placer le comprimé dans une seringue et de la remplir avec 20ml d'eau. Les microbilles se mettent en suspension en 2 à 3 minutes. Le volume total est administré en deux fois, en agitant la seringue entre les deux administrations. Le fabricant propose de rincer la tubulure avec 20ml d'eau. Cette suspension est stable 30 minutes.

Sur le site Intranet du GRESI (groupe de références en soins infirmiers), la plupart des techniques de soins sont décrites et parmi elles figurent une fiche détaillant la pose de sonde gastrique chez l'enfant. Les différents types de sondes entérales utilisées y sont décrits.

Tableau 7.1.: Les trois types de sondes entérales en polyuréthane de plus faible calibre

Calibre des sondes [French = Charrière]	Diamètre interne de la sonde	Poids de l'enfant	Catégorie de l'enfant
5	1.0 mm	< 4kg	Prématuré et nourrissons
6.5	1.5 mm	4 - 10 kg	Nouveau-né
8	2.1 mm	> 10 kg	Enfants (2-3 mois)

Ainsi, d'après les recommandations du fabricant (sonde dès 8 French), tous les enfants de Néonatalogie et une partie des enfants des Soins intensifs de pédiatrie ne peuvent donc pas recevoir la suspension de micro-billes par sonde entérale.

En pratique par contre, les infirmières de ces deux unités de soins devaient également écraser les comprimés pour les faire passer à travers des sondes entérales de 8 French.

Une enquête téléphonique a été effectuée auprès des infirmières responsables de huit unités de soins pédiatriques commandant régulièrement ces spécialités (statistiques de consommation générées par BusinessObject<sup>®</sup>) afin d'évaluer -dès qu'une administration par sonde s'impose- les types de sondes entérales utilisées ainsi que la technique de préparation des comprimés MUPS à administrer via ce dispositif médical.

Les sondes de plus petits calibres (5 et 6.5 French) étaient également utilisées dans l'Unité de Développement : il n'existait pas de protocole de préparation et étant donné que les sondes se bouchaient, les infirmières écrasaient les comprimés en les diluant dans un minimum de glucose 5%. Une règle de trois était effectuée afin d'administrer des doses de l'ordre de 4-6mg. Dans d'autres unités de soins, des sondes de 8 French étaient utilisées et se bouchaient régulièrement. Ainsi, le comprimé était également broyé. En Chirurgie pédiatrique, les comprimés n'étaient pas broyés et les infirmières suivaient le protocole du fabricant disponible sur le site de la pharmacie [<http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/>

utilismedic/nexium\_sonde.pdf]. Cependant, après explication de leur pratique, la solution prélevée avec la seringue correspondait à la fraction opaque supérieure qui ne contient pas les microbilles contenant le principe actif.

Cette problématique ne semblait pas se cantonner en pédiatrie mais également en gériatrie où le recours à des sondes entérales de 8 French est courant [Francos 2004].

### 7.2.2. Test au laboratoire

Nous avons testé au laboratoire de la pharmacie le protocole d'administration de la suspension d'esoméprazole 20mg à travers la sonde entérale de 8 French qu'utilisent les unités de soins pédiatriques [Freka<sup>®</sup> sonde d'alimentation en polyuréthane, Luer-Lock Adaptor, réf. : 7981101, Fresenius Kabi] en suivant les recommandations du fabricant.

Une suspension rose opaque est obtenue dans 20ml d'eau après 3 à 5 minutes, *après agitation*. Les microbilles sont peu visibles et sédimentent rapidement dans la seringue mais la suspension reste trouble. Ainsi, aux yeux des infirmières de Chirurgie pédiatrique, la suspension rose opaque pouvait très bien correspondre à la fraction contenant le principe actif et qu'au fond sédimentait « l'enveloppe du médicament » ! La seringue a été secouée juste avant de purger la moitié du volume afin de simuler une administration de 10mg. Il apparaît clairement impossible d'effectuer cette manœuvre de manière homogène, la sédimentation des microbilles étant trop rapide. Ainsi, une règle de trois ne peut être tolérée car l'imprécision de la dose purgée est trop importante.

Le passage de quelques millilitres de la suspension a effectivement bouché la sonde de 8 French : il paraît pourtant étonnant que des microbilles de 0.5 mm de diamètre ne puissent pas passer des tubulures de 2.1 mm de diamètre interne ! Ce qui semble se produire est une agglomération de microbilles de part leur surface rugueuse. Il faudrait continuellement tourner la seringue afin de mettre en suspension les microbilles durant toute l'administration...

### 7.2.3. Données de la littérature

La question d'une préparation orale liquide administrable à travers des sondes entérales de faible calibre s'est posée [Di Paolo 2003<sup>2</sup>]. Les deux ouvrages de référence pédiatriques utilisés pour l'analyse des données (NeoFax et Medicines for Children) de même que d'autres auteurs proposent de mettre en suspension l'oméprazole à raison de 2mg/ml dans une solution tamponnée de bicarbonate de sodium 8.4% [Phillips 1996; Quercia 1997 ; Phillips 1998 ; Sharma 1999 ; Di Giacinto 2000]. La plupart de ces auteurs ont préparé la suspension à partir des spécialités commerciales. L'efficacité de la suspension a été étudiée chez six adultes sains avec gastrostomie à raison de 20mg par jour [Sharma 1999]. Le pH gastrique devenait acide plus rapidement avec la suspension qu'avec les capsules mais ce temps était suffisant pour garantir la guérison de l'ulcère (étude durant 24 heures ; temps au-dessus de pH=3 : 80% avec les capsules versus 63% avec la suspension). Une étude prospective sur 75 adultes hospitalisés aux soins intensifs a montré que le pH a été maintenu au-dessus de 5.5 avec 40mg de suspension d'oméprazole pour

les deux premières doses puis 20mg par jour administré par sonde nasogastrique [Phillips 1996].

A notre connaissance, seules deux études ont été effectuées chez l'enfant. Chez onze enfants de 0 à 16 ans hospitalisés aux soins intensifs à la suite d'une transplantation hépatique ou intestinale, la suspension d'oméprazole à la posologie de 0.5mg/kg 2 fois par jour était efficace pour maintenir le pH au-dessus de 4 [Olsen 2001]. L'autre étude a été réalisée chez 22 enfants âgés de 1 mois à 9 ans, ayant subi une transplantation hépatique ou intestinale et a montré que la suspension d'oméprazole à raison de 0.5mg/kg chaque 12 heures était efficace pour tenir le pH au-dessus de 5 pour une majorité de patients [Kauffman 2002]. Aucune étude n'a encore été effectuée chez l'enfant prématuré.

#### 7.2.4. Suspension d'oméprazole HUG

La pharmacie a donc décidé de mettre au point une suspension d'oméprazole à 2mg/ml dans du bicarbonate de sodium 8.4% à partir du principe actif en poudre. Le pH de la suspension est de 8-9 et son osmolarité est de 2000 mosm/l. Il s'agit donc d'une suspension hyperosmolaire mais d'autres liquides oraux utilisés en pédiatrie le sont également (ex : osmolarité proche de 3000 mosm/l pour la solution de Propranolol 2mg/ml, de Spironolactone 10mg/ml, de Furosémide 4mg/ml). Elle peut être diluée avec de l'eau dans une proportion 1 :1 si nécessaire. Cette suspension est disponible pour toutes les unités de soins pédiatriques depuis l'été 2004. D'autres pharmacies d'hôpitaux suisses, par exemple le CHUV, fabriquent cette suspension.

En raison d'une rapide sédimentation du principe actif, un émulgateur a été ajouté à la suspension. Avec 1mg/ml de Tween 80, la suspension est homogène au moins durant 30 minutes. L'innocuité ainsi que la toxicité des excipients en général, et du Tween 80 en particulier, sont peu décrites dans la littérature [Micromedex 2004 ; Martindale 1999 ; Meyler's 2000 ; Shelley 1995 ; Giannattasio 2002 ; Meyler's 2000]. Les effets indésirables les plus décrits avec le Tween 80 concernent l'injection intra-veineuse d'une préparation de vitamine E (E-Ferol<sup>®</sup>) contenant 9% de Tween 80 et 1% de Tween 20, administrée aux prématurés [Zenk 1994 ; American Pharmaceutical Association 2000]. Des études in vitro ont pu démontrer l'imputabilité du polysorbate 80, dont l'accumulation altère la fluidité de la membrane des cellules, modifiant ainsi leur structure et leur fonction. Durant les années 80, des effets toxiques ont été attribués au Tween 80 à des doses supérieures à 100 mg/kg/j [Auclair 2002]. La dose journalière admissible (ADI en anglais) est de 25 mg/kg/j selon les recommandations de la WHO [EPIC 2004].

La posologie d'oméprazole recommandée par la plupart des livres de référence pédiatriques dont NeoFax et Medicines for Children est comprise entre 0.7 mg et 1.4 mg/kg/j en Néonatalogie et de 0.7 mg à 3.5 mg/kg/j avec un maximum de 60 mg/j pour les enfants jusqu'à 2 ans [Takemoto 2003; Walters 1998 ; Pagliardo 1995]. Ainsi, un enfant prématuré de 1kg pourrait donc recevoir au maximum 1.5mg de Tween 80 par le biais de la suspension d'oméprazole 2mg/ml contenant 1mg/ml d'émulgateur. De même, un enfant de 2 ans recevant la dose maximale d'oméprazole absorberait 30mg de Tween 80 par jour. Pour comparaison, en Néonatalogie au Québec, des multivitamines MVI-Pediatric<sup>®</sup> contenant du Tween 80 comme excipient sont régulièrement administrées aux prématurés, ce qui

correspond à des doses de Tween 80 de 15 mg/j pour des prématurés de moins de 1kg et 33.7 mg/j pour ceux dont le poids est compris entre 1 et 3kg [PDR 2002]. Comme le Tween 80 est utilisé à des doses inférieures aux doses toxiques établies, il est peu probable qu'il cause des effets indésirables lors de l'administration de la suspension d'oméprazole 2mg/ml fabriquée par la pharmacie des HUG.

### 7.2.5. Synthèse

L'exemple de la suspension d'oméprazole illustre comment la pharmacie hospitalière peut contribuer à l'adaptation des médicaments à la pédiatrie, lorsque les spécialités du commerce ne répondent pas aux besoins en pratique et dont la mauvaise utilisation peut annuler leur effet thérapeutique.

## 7.3. Action sur les volumes de prélèvement : cas de l'époétine $\beta$

Les résultats de l'étude ont montré que de nombreux prélèvements de volumes étaient très faibles, en particulier pour le Recormon<sup>®</sup> pour lequel 31% des prélèvements correspondaient à un volume inférieur ou égal à 0.1ml. Ainsi, la précision du prélèvement à l'aide d'une seringue de 1ml n'était pas garantie. De plus, la seringue pré-remplie de Recormon<sup>®</sup> n'étant pas graduée, elle ne permettait pas un dosage précis. Les infirmières devaient transvaser le contenu de cette seringue dans une seringue graduée de 1ml. Cette manipulation comportait un risque de contamination microbienne.

Ainsi, la pharmacie a décidé, en accord avec les médecins et les IRUS des deux unités de soins, de fabriquer des fioles stériles de 0.7ml de NaCl 0.9%. La totalité du contenu de la seringue de Recormon<sup>®</sup> (0.3ml) est injecté dans cette fiole afin d'obtenir une solution de 1000UI dans 1ml. Le prélèvement peut ensuite se faire à l'aide d'une seringue de 1ml dans des conditions garantissant une précision satisfaisante (0.1ml=100UI). La stabilité n'étant pas garantie au-delà de 24 heures au frigo, la pharmacie ne peut pas préparer des seringues prêtes à l'emploi. La solution est préparée extemporanément, le contenu devant être jeté après le prélèvement. Un mode d'emploi avec photos a été réalisé et affiché dans les unités de soins afin de faciliter la préparation.

Une évaluation des pratiques a été effectuée après 5 mois d'implantation. Les infirmières appliquent le protocole et trouvent qu'il a permis de gagner en précision, rendant les manipulations plus faciles et propres. Par contre, elles signalent que cette dilution les contraint parfois à administrer un grand volume (de l'ordre de 0.5-0.8ml), ce qui est douloureux pour une injection sous-cutanée chez l'enfant. Toutefois, un protocole d'antalgie est en vigueur et concerne l'application de pommade anesthésiante et l'administration de saccharose 20% par voie orale.

#### 7.4. Action sur l'asepsie lors de la préparation et adaptation du médicament aux besoins pédiatriques : cas de l'émulsion lipidique

Les flacons commerciaux de **Lipovenös®** ont une capacité trop élevée par rapport aux besoins des enfants. Durant l'étude, toutes les observations montraient des prélèvements de Lipovenös® inférieurs au quart (25ml) du volume total de la spécialité (100ml) et 80% d'entre eux représentaient un volume inférieur à 10ml. Ainsi, pour des raisons économiques, plusieurs prélèvements étaient effectués dans un même flacon de Lipovenös®, qui était gardé au frigo, muni d'une aiguille plantée à travers le septum.

Dès le 3 janvier 2005, à partir de la feuille générée par le logiciel de prescription informatique des APP, des seringues pré-remplies de Lipovenös® -avec une tubulure connectée- pour des volumes inférieurs ou égaux à 50ml (limite : compatibilité de la seringue au dispositif médical) seront préparées par la pharmacie et accompagneront les poches des alimentations parentérales pédiatriques.

#### 7.5. Action sur l'optimisation du traitement pharmacologique et rationalisation des préparations pharmaceutiques

L'étude a permis de mettre en évidence que la pharmacie prépare de nombreuses capsules. Contre l'anémie du prématuré, des capsules d'acide folinique 1mg (Leucovorin®) étaient administrées. Ces capsules étaient fabriquées par la pharmacie puisqu'il n'existait pas de spécialité commercialisée à ce dosage pédiatrique.

Pourtant, la plupart des études ont évalué l'acide folique et non l'acide folinique lors d'anémie du prématuré et les recommandations en pédiatrie préconisent l'acide folique [Kelly 1998 ; RCPCH 2003]. Ainsi, de part le manque d'évidence scientifique concernant son indication lors d'anémie du prématuré, de part son statut hors autorisation sur le marché pour cette indication et de part le coût engendré par la préparation de capsules par la pharmacie, l'acide folinique (Leucovorin®) a été substitué par la prescription d'acide folique (Folvite®).

#### 7.6. Synthèse

L'observation des pratiques a permis la mise en place rapide de mesures d'amélioration ponctuelles.

Une étude de fond (analyse de risque) sera réalisée par la suite pour établir de manière plus globale des pistes d'améliorations

# 8

## Conclusion

---

Notre étude a permis de mettre en évidence que 40% des spécialités utilisées par les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie des HUG ne sont pas enregistrées en Suisse et correspondent à 30% des observations totales.

La moitié de ces spécialités sont des médicaments préparés par la pharmacie et en terme d'observations, cela représente 45%. Parmi les préparations les plus souvent fabriquées figurent les capsules; les alimentations parentérales pédiatriques représentent 15% des préparations pharmaceutiques hospitalières.

Près de deux tiers des médicaments sont administrés par voie injectable. Une analyse des conformités sur 68% des observations totales (top 20 des injectables), vis-à-vis des recommandations officielles et spécifiques à la pédiatrie, a mis en évidence de nombreuses inadéquations.

Premièrement, l'analyse a révélé que seuls 60% des 20 médicaments injectables les plus utilisés dans les unités de soins étudiées sont présents dans le Compendium Suisse des Médicaments et 45% de monographies comprennent des informations pédiatriques, toute catégorie d'âge confondue. Ainsi, pour plus de la moitié de ces médicaments, il n'y a aucune base légale renseignant et réglementant leur administration à l'enfant. Environ 80% des monographies sont présentes dans les ouvrages de référence pédiatrique. Il reste tout de même un cinquième des médicaments qui n'est pas renseigné.

L'analyse révèle que les observations sont conformes vis-à-vis du Compendium pour un tiers d'entre elles en ce qui concerne la catégorie d'enfant, pour 15% concernant la posologie et pour 60% concernant la voie d'administration. La durée d'administration est respectée dans 40% des cas alors que le débit est conforme chez moins de 10% des observations administrées par voie veineuse.

Concernant les modalités de préparation, l'étude a révélé que les solvants de reconstitution utilisés étaient conformes pour 75% d'entre eux et la concentration de la solution une fois reconstituée respectait les données officielles dans 34% des cas. Le solvant de dilution est respecté pour un tiers des observations alors que leur concentration est conforme aux recommandations du Compendium pour moins de 10% d'entre elles.

Les résultats obtenus avec les ouvrages de références pédiatriques permettent certes de valider plus d'observations mais les taux de conformités obtenus n'atteignent et ne dépassent jamais les 80%.

D'autres observations concernant la préparation ont été mises en lumière et quantifiées telles que les faibles volumes de prélèvement et la non-adéquation des spécialités pédiatriques aux besoins pratiques.

Cette étude confirme la large utilisation des médicaments en dehors des recommandations officielles suisses dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG. Ces non-conformités avaient déjà été mises en évidence par des autres études mais sans aborder toutes les modalités, notamment celles de l'administration et de la préparation des médicaments. Elle éclaire également sur le manque de monographies de médicaments pédiatriques et l'absence de rubriques pédiatriques spécifiques dans les monographies existantes dans le Compendium, ce qui illustre le défaut d'essais cliniques pédiatriques et l'inertie des fabricants et des autorités quant à l'obligation d'une mise en évidence structurée des données pédiatriques existantes. La pharmacie hospitalière joue un rôle important dans l'adaptation posologique et galénique des médicaments pour la pédiatrie.

Ce projet s'inscrit dans un cadre global d'amélioration de la qualité et de la sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie. Des mesures correctrices ont déjà été mises en place dans le service comme la cessation de la mauvaise utilisation d'une forme galénique par l'introduction d'une suspension orale pédiatrique d'oméprazole, par l'amélioration de la précision de prélèvement avec l'implantation de fioles de dilution pour l'époétine  $\beta$ , par l'action sur l'asepsie lors de la préparation et l'adaptation du médicament aux besoins pédiatriques avec la préparation de seringues prêtes à l'emploi d'émulsion lipidique parentérale ainsi que par l'optimisation du traitement pharmacologique et la rationalisation des préparations pharmaceutiques illustré par le cas de l'acide folinique.

L'étude se poursuivra dans le cadre d'une thèse de doctorat. L'analyse de la conformité par rapport aux recommandations des ouvrages de référence sera poursuivie et étendue à l'ensemble des observations, pour toutes les voies d'administration recensées afin de définir les molécules sur lesquelles les efforts doivent se concentrer en priorité. Une analyse de risque de type AMDEC permettra de mettre en lumière les pratiques à risque et leur fréquence, de les classer par ordre de criticité afin de cibler les actions visant à renforcer la sécurité d'emploi du médicament dans ces unités de soins.

\*\*\*

Les médicaments obéissent à une double logique : ils doivent être utiles pour qui les utilise et ils doivent rapporter de l'argent à qui les produit. Malheureusement, la logique commerciale l'emporte souvent sur la logique sanitaire. Ainsi, l'industrie limite ses efforts pour certaines maladies qui restent « orphelines ». De plus, lorsqu'elle commercialise un produit, il arrive parfois que seules les formes galéniques les plus rentables soient développées. Aussi, il arrive qu'un médicament testé chez l'adulte et qui pourrait être utile chez l'enfant n'est pas commercialisé chez celui-ci parce que les profits attendus n'incitent pas les fabricants à effectuer les études sur la population pédiatrique.

Les pédiatres ont l'habitude de ces situations et ils demandent fréquemment au pharmacien de déconditionner un médicament destiné à l'adulte pour en faire un médicament destiné à l'enfant.

La combinaison de mesures incitatives économiques et des obligations légales a montré une efficacité redoutable dans la stimulation au développement de médicaments à l'usage des enfants. L'Europe s'est enfin réveillée et est en train de suivre le pas des Etats-Unis et la Suisse en fera de même dans un futur proche.

La grande consternation dans l'Histoire de l'Enfant & le Médicament sied dans le fait que la stimulation au développement pour une thérapeutique sûre et efficace n'ait pas émergé au moment où des tragédies médicamenteuses comme celles de la thalidomide ou du chloramphénicol sont survenues, il y a un demi-siècle, mais qu'elle semble enfin se profiler grâce aux incitations économiques.

Les essais cliniques chez l'enfant posent des problèmes éthiques évidents. Mais le fait de traiter la maladie d'un enfant en lui administrant un médicament dont on ne connaît ni l'efficacité ni la sécurité tout en sachant que la possibilité de les connaître existe, est un comportement encore moins éthique. Il est intolérable que le développement de nouvelles molécules, avec l'évolution des technologies modernes, puisse continuer sans la pédiatrie.

On ne peut priver les enfants de recevoir un traitement qui est efficace chez l'adulte et qui pourrait l'être chez eux à cause du manque de volonté des fabricants pour les enregistrer auprès des autorités. En attendant que le statut du médicament change, la prescription de médicaments non enregistrés ou hors indication doit continuer dans des conditions les plus sûres possibles et à la lumière des moindres informations susceptibles d'éviter des événements indésirables chez l'enfant. Dans la recherche de cette meilleure sécurité, la collaboration entre médecins, infirmiers et pharmaciens est essentielle.



### 9.1. Introduction

Ce travail de diplôme est une étape intermédiaire qui se poursuivra par une thèse de doctorat. Il s'agit donc d'un rapport intermédiaire puisque toutes les données observées n'ont pas été analysées dans leur ensemble. L'état des lieux terminé, des mesures d'amélioration seront mises en place, en mettant l'accent sur les modalités de préparation et d'administration, et réévaluées afin de sécuriser le circuit du médicament en pédiatrie.

### 9.2. Analyse de l'ensemble des données récoltées

#### 9.2.1. Etendue de l'analyse à l'ensemble des observations

L'analyse de la conformité par rapport aux recommandations des ouvrages de référence sera poursuivie et étendue à l'ensemble des observations, pour toutes les voies d'administration recensées.

Il sera ainsi possible de définir le top 20 des molécules qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, de celles qui sont utilisées en dehors des recommandations en terme de catégorie d'âge, de voie d'administration et de posologie ainsi que celles utilisées en dehors des recommandations en terme de préparation et de modification de la galénique originale.

Ces classements permettront d'identifier les molécules sur lesquelles les efforts doivent se concentrer en priorité.

#### 9.2.2. Analyse de risque

Une des originalités de ce travail consistera en la conduite d'une analyse prospective des risques AMDEC pour la mise en évidence des modes de défaillances, de leur effet et leur criticité. S'inspirant des méthodes de gestion des risques, notamment dans les secteurs du nucléaire ou de l'aéronautique, ce mode d'analyse permet d'effectuer une prévention active par l'anticipation de la survenue des erreurs potentielles [Schmitt 1999]. Williams a élaboré des guidelines pour l'utilisation de la méthode AMDEC et son application dans le domaine de la prévention des erreurs médicamenteuses hospitalières qui ont déjà été appliquées au sein de la Pharmacie des HUG au processus de fabrication des APP et des cytostatiques [Williams 1994].

Appliquée aux groupes de manipulations qui s'éloignent des recommandations officielles (mis en évidence par l'analyse décrite dans le § 9.2.1.), l'analyse

permettra d'évaluer les types de préparation et d'administration associés à un risque majeur. Une classification des manipulations à risque pourra ainsi être faite.

### 9.2.3. Propositions d'améliorations

A partir de ce constat, des solutions seront concrètement apportées par l'élaboration de recommandations validées (tables, protocoles de préparation), d'enseignement sur des notions d'incompatibilités physico-chimiques par exemple, des propositions de CIVAS (médicaments injectables prêts-à-l'emploi), des études de stabilité en laboratoire, ou tout autre solution suivant les types de manipulations à risque qui seront identifiés dans l'étude. Elle se poursuivra en une réévaluation sur le terrain permettant de mesurer les conséquences de ces changements et d'évaluer si une amélioration de la qualité et la sécurité de préparation et d'administration des médicaments est survenue.

## 9.3. Cahier de traitement & renseignements essentiels à la sécurité

Une action concrète devra être apportée sur le dossier de traitement du patient pédiatrique hospitalisé aux soins intensifs. Ce dossier est composé d'une fourre en plastique permettant d'insérer diverses feuilles dont le plan de soins infirmier, le document de suivi quotidien, la feuille des médicaments non continus ainsi qu'une fourre rouge contenant les feuilles d'ordres médicaux de chaque patient. La plupart de ces feuilles sont peu détaillées rendant flexible et rapide la notation des ordres médicaux ainsi que les données des médicaments à préparer et à administrer.

### 9.3.1. Action du groupe de travail « Pharmacie » aux Soins intensifs de pédiatrie

Durant les deux premières semaines de septembre 2003, le groupe de travail « Pharmacie » des Soins intensifs de pédiatrie a élaboré et testé sur le terrain un nouveau dossier de traitement standardisé, devant servir de base pour la préparation et l'administration des médicaments. Il était composé de plusieurs parties permettant de séparer les prescriptions selon la voie d'administration. Ils comprenaient des tableaux détaillés avec des renseignements de date de début et fin du traitement, la prescription avec sa forme galénique, la voie d'administration requise, la dose unitaire ou la concentration prescrite, la quantité par prise, la fréquence (x/jour, x/sem, jours pairs ou impairs, etc.), les modalités de préparation (type de solvant et quantité pour dilution, quantité à prélever, ouverture d'une gélule et év. dilution avec quel solvant et combien, comprimés à fractionner, à écraser, etc.), les modalités d'administration (iv en push, en combien de temps, avec pompe, pousse-seringue, si arrêt d'autre(s) traitement(s) iv durant l'administration, per os à la seringue, au verre, etc.), les horaires des traitements discontinus, les initiales du soignant qui relève l'ordre et remplit le document, les initiales du soignant qui contrôle à partir de l'ordre médical et refait les calculs.

Durant la phase pilote, il s'est avéré que le remplissage des divers feuillets prenait beaucoup plus de temps que d'habitude et la charge de travail de l'unité de soins

intensifs le permettait difficilement. Un second essai a été tenté en adaptant le formulaire mais sans obtenir de succès. Le protocole a été repris par d'autres unités de soins de pédiatrie où la charge de travail est moins importante qu'aux USI et a été intégré à la pratique. Aux Soins intensifs de pédiatrie, le projet est resté au status quo en attente de l'implantation future de la prescription informatisée en pédiatrie.

### 9.3.2. Expérience anglaise

La pharmacie hospitalière anglaise est beaucoup plus avancée qu'en Suisse en matière de prévention des risques liés aux médicaments dans les unités de soins, de part sa plus grande expérience en pharmacie clinique.

A l'Alder Hey Royal Liverpool Children's Hospital, un guide de la thérapie parentérale pédiatrique a été élaboré comme support à la prescription, la préparation et à l'administration des médicaments injectables [Alder Hey 2000]. Un cahier très élaboré de prescription des médicaments injectables est implanté dans les unités de soins. Il comprend quatre tableaux principaux qui distinguent les médicaments d'urgence, en ordre unique ou à administrer avant toute investigation, les médicaments à administrer en doses et fréquences précises, les traitements discontinus et les perfusions continues.

Des règles strictes ont été fixées concernant la manière de rédiger ce cahier, que ce soit pour la prescription, la préparation et l'administration. Par exemple, lorsque la dose est plus petite qu'un milligramme, elle doit être prescrite en microgrammes, en évitant ainsi des erreurs de virgule et en inscrivant en toute lettre l'unité « microgramme ». La nature et le volume du solvant de reconstitution, de dilution et du flush des cathéters doivent être inscrits sur le feuillet. Les doses réellement administrées doivent être notées au fur et à mesure par l'infirmière. La méthode d'administration doit être spécifiée (push, pompe ou pousse-seringue) ainsi que la voie d'administration (centrale, périphérique) et le site d'implantation du cathéter (main droite, pied gauche, front, etc.). Un code couleur a été mis en place pour distinguer les différentes lumières des cathéters multiples.

### 9.3.3. Collaboration multidisciplinaire

Les directives de l'American Academy of Pediatrics concernant la prévention des erreurs médicamenteuses chez le patient pédiatrique hospitalisé énoncent de nombreuses recommandations de standardisations des pratiques, à tous les stades du circuit du médicament [American Academy of Pediatrics 2003]. En s'inspirant du savoir-faire anglo-saxon et de l'expérience accumulée durant la phase observatoire et analytique des données récoltées, la pharmacie pourrait s'associer au groupe de travail des Soins intensifs de pédiatrie afin d'optimiser le protocole existant et l'implanter durablement pour qu'il satisfasse tant la sécurité du patient que le prescripteur et le personnel infirmier.

Il paraît important que la prescription soit lisible et complète. Il faudrait homogénéiser les unités de prescription en unités internationales en supprimant les milliéquivalents en faveur des millimoles ainsi que les gamma en faveur des microgrammes. Des informations-clé devraient impérativement être inscrites

notamment concernant les modalités de préparation comme les solvants utilisés pour la reconstitution et la dilution ainsi que les concentrations obtenues. Il est vrai que parfois, durant l'étude, la nature du solvant ne pouvait pas être renseignée par l'infirmière présente au moment de la récolte de données pour des préparations effectuées par une autre infirmière. Les volumes prélevés devraient également figurer ainsi que les concentrations des solutions de prélèvement. Concernant l'administration, des schémas des voies à disposition pourraient être exécutés avec les différents médicaments (continus et discontinus) coulant ensemble, en mentionnant les interdictions formelles qui conduisent à des incompatibilités physico-chimiques reconnues.

Enfin, un système de double contrôle des préparations et des administrations devrait être mis en place à l'aide de check-listes à signer. Un tel système aurait sans doute permis de détecter une erreur de préparation répétée plusieurs jours de suite d'une dose 24 fois supérieure d'un immunosuppresseur à cause d'une confusion entre une prescription en mg/kg/jour en mg/kg/h. La possibilité de standardiser le flux prescription-préparation-administration par médicament critique (à haute toxicité si concentration élevée) devrait être examinée. Il faudrait également évaluer la possibilité de fixer des concentrations maximales par médicament à l'aide des dispositifs médicaux (pousse-seringue et base intensive programmable), tels des seuils à ne pas dépasser au risque d'engendrer des toxicités ou un risque de précipitation des solutions.

#### 9.4. Incompatibilités physico-chimiques

Le recours à la voie parentérale pour l'administration des médicaments aux Soins intensifs de pédiatrie et en Néonatalogie est fréquent et cette population particulière présente différents types de défis tels que le faible nombre d'accès veineux, la restriction hydrique, les cathéters de faible diamètre et les bas débits de perfusion [Tréluyer 2003 ; Leff 1987 ; Zenk 1987]. Ainsi, les médicaments sont administrés à haute concentration, parfois de viscosité élevée voire mélangés dans une même seringue, ce qui induit un risque important d'incompatibilités physico-chimiques pouvant conduire à une occlusion de la tubulure. En outre, les informations en matière de compatibilité des mélanges effectués aux soins intensifs sont lacunaires et les incompatibilités physico-chimiques sont fréquentes. Une étude effectuée chez 19 patients aux soins intensifs de pédiatrie du CHUV à Lausanne a montré que plus de deux médicaments étaient administrés en parallèle chez 69% des patients hospitalisés et plus de trois médicaments chez 23% d'entre eux. Parmi ces associations, 10.3% n'étaient pas évaluées dans la littérature alors que 3.4% étaient incompatibles [Gikic 2000].

Peu d'études ont été réalisées afin de mettre en place des systèmes permettant de prévenir l'administration de mélanges incompatibles. Certains hôpitaux travaillent avec des tableaux croisés, sans que cette méthode ait démontré son efficacité sur la prévention de mélanges incompatibles [Widekind 2001 ; Auckland District Health board 1999]. Aux soins intensifs adultes de l'hôpital de Schaffhouse, un système de code couleur basé sur le pH des médicaments a été testé et a permis de réduire de 15% à 2% le nombre de mélanges incompatibles administrés [Vogel Kahmann 2003]. Le fabricant B|Braun a récemment mis sur le marché un programme (KIK) sous forme de CD-ROM permettant de gérer l'administration de différents médicaments injectables [B|Braun Hospital Care 2003].

Une analyse comparative des données récoltées durant l'étude aux Soins intensifs de pédiatrie et en Néonatalogie avec différents systèmes de prévention des incompatibilités physico-chimiques (tableaux croisés ; code couleur ; programme KIK) sera effectuée afin d'évaluer leur potentiel préventif. La meilleure méthode sera évaluée sur le terrain lors d'une phase pilote qui permettra d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de la méthode par le personnel soignant.

## 9.5. Modalités de préparation

L'étude a permis de mettre en évidence une pratique commune à toutes les infirmières qui concerne la préparation de solutions à concentration proportionnelle au poids. Aussi, les concentrations des solutions administrées en iv direct ou en iv lent étaient hétérogènes pour chaque médicament.

Il sera donc évalué si ce sont les circonstances des soins intensifs qui font que seul ce type de dilution est possible ou bien la pédiatrie en général, puisque les posologies pédiatriques se basent également sur le poids. Une enquête dans d'autres centres de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie suisses et étrangers permettra de vérifier le mode de dilution dominant et d'évaluer la possibilité d'établir des solutions diluées standardisées, sur le modèle des CIVAS [Griffiths 2002]. Suivra ensuite une étude expérimentale qui permettra d'analyser la précision des prélèvements avec différentes tailles de seringues, différents volumes de prélèvements ainsi qu'avec des manipulateurs différents comme les infirmières et les préparateurs. Cette étude permettra d'une part d'évaluer la précision des expérimentateurs mais également la précision de l'outil de prélèvement lui-même. Une recherche sur le marché mondial de seringues de très faible capacité (moins de 1 ml) sera effectuée afin de voir si elles existent et si elles peuvent être utilisées dans les unités de soins.



---

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Amp	Ampoule
APP	Alimentation Parentérale Pédiatrique
ASHP	American Society of Hospital Pharmacists
CPAP	Continuous Positive Air Pressure
CSM	Compendium Suisse des Médicaments
CIVAS	Centralized Intravenous Additives Service
DCI	Dénomination Commune Internationale
Dpt	Département
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
Fiol	Fiole
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICH	International Conference on Harmonisation
Im	Intra-musculaire
Inj	Injection
IRUS	Infirmière Responsable d'Unité de Soins
It	Intrathécal
Iv	Intraveineux
Ivd	Intraveineux direct (push)
Ivl	Intraveineux lent
Ivc	Intraveineux continu (de plus d'une heure à 24 heures)
Litt	Littérature
MfC	Medicines for Children
MUPS	Micro Units Pellets System
NA	Non applicable
NIH	National Institutes of Health
Nbre	Nombre
Néonat	Unité de néonatalogie
n.s.	Non significatif
Obs	Observation
OICM	Office Intercantonal du Contrôle des Médicaments
Perf	Perfusion
Ph	Pharmacie
PRN	Programme de Recherche en Nursing
Sem	Semaine
Sol	Solution
ss-cut	Sous-cutané
US	Unité de soins
USI	Unité de soins intensifs de pédiatrie
WHO	World Health Organisation
% oui	Pourcentage d'enregistrements conformes ou concernés par les données de la littérature
% non	Pourcentage d'enregistrements non conformes ou non concernés par les données de la littérature
% no info	Pourcentage d'enregistrements pour lesquels les données n'étaient pas accessibles ou pas connues





## Bibliographie

---

**Aiache J, Besner J, Buri P, Le Blanc P, Lesne M Et Al.** Traité De Biopharmacie Et Pharmacocinétique. Paris : Ed Vigot, 3<sup>ème</sup> Éd, France **1997**

**Alder Hey Royal Liverpool Children's Hospital.** Alder Hey Book Of Children's Doses. Liverpool, Pharmacy Department, United Kingdom **1994**

**Alder Hey Royal Liverpool Children's Hospital.** Paediatric Injectable Therapy Guidelines. Liverpool, Pharmacy Department, United Kingdom **2000**

**The Alfred Hospital.** Policy Of Administration Of Intravenous Potassium Chloride Replacement. Melbourne Australia **2003**

**American Academy Of Pediatrics.** Policy Statement On Prevention Of Medication Errors In The Pediatric Inpatient Setting. Pediatrics **2003**; 112(2): 431-36

**American Pharmaceutical Association.** Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3th ed, ed Arthur H. Kibbe, The Pharmaceutical Press, **2000**

**Ansermot N, Griffiths W, Bonnabry P.** Détermination De La Fiabilité Des Flacons Compte-Gouttes Pour L'administration Des Solutions Orales: Mise Au Point D'un Test Standardisé Et Application À Des Spécialités Pédiatriques. Le Pharmacien Hospitalier **2002** ; 37(151) : 233-37

**Auclair M.** L'innocuité Des Excipients Et Le Nouveau-Né. Québec Pharmacie **2002** ; 49(4) :326-28

**Auckland District Health Board.** Compatibilities For IV Y-Site Administration. **1999**  
[www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/IVCompatibilities.htm](http://www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/IVCompatibilities.htm)

**Aujard Y Et Al.** Pharmacocinétique Des Antiinfectieux Dans Le Premier Mois De Vie. Implications Thérapeutiques. Paris : Flammarion Médecine Sciences France **1990** : 265-73

**Aujard Y et al.** Vitaminothérapie - Oligoéléments. *In* Pharmacologie Et Thérapeutique Pédiatriques. Paris : Flammarion Médecine Sciences France **1992** : 215-16

**Aranda J, Collinge J, Clarkson S.** Epidemiologic Aspects Of Drug Utilization In A Newborn Intensive Care Unit. Seminars In Perinatology **1982**; 6(2): 148-54

**ASHP, American Society Of Hospital Pharmacists.** ASHP Statement On The Use Of Medications For Unlabeled Uses. Am J Hosp Pharm **1992**; 49: 2006-08

**ASHP**, American Society Of Hospital Pharmacists. Guidelines For Providing Pediatric Pharmaceutical Services In Organized Health Care Systems. *Am J Hosp Pharm* **1994**; 51: 1690-92

**Avery G**, Fletcher M, MacDonald M. Neonatology: Pathophysiology & Management Of The Newborn. Philadelphia/ Baltimore/ New York/ London/ Buenos Aires/ Hong Kong/ Sydney/ Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 5<sup>th</sup> Ed, **1999**

**Avenel S**, Bomkratz A, Janaud Jc, Danan C. Incidence Des Prescriptions Hors Autorisation De Mise Sur Le Marché En Réanimation Néonatale. *Arch Pediatr* **2000**; 7: 143-47

**B|Braun Hospital Care**. Manuel Kik 2.1 Suisse. B|Braun Medical AG, **2002**

**Berheim C**. Problèmes Posés Par L'adaptation D'une Forme Médicamenteuse A L'usage Pédiatrique. *Therapy* **1989**; 44: 145-50

Departement of Health and Human Services, **The Best Pharmaceuticals for Children Act**. Public Law N° 107-109, Section 115 Stat 1408, **2002**

**Better Medicines For Children 2002** [http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf)

**Biollaz J**, Dayer P, Galeazzi R, Gysling E, Krähenbühl S, Lauterburg B, Meier-Abt P. Bases De La Thérapeutique Médicamenteuse. Bâle: Documed, 15ème Éd, **2001**

**Bonati M**, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing The Gap In Drug Therapy. *Lancet* **1999**; 353: 1625

**BPF**, Bonnes Pratiques De Fabrication. Médicaments À Usage Humain Et Médicaments Vétérinaires. Commission Européenne, Volume 4, Directive 91/356/CEE de juin 1991, **1999**

**Budetti P**. Ensuring Safe And Effective Medications For Children. *JAMA* **2003**; 290(7): 950

**Budris B**. Preventing Medication Errors And Adverse Outcomes From Potassium Chloride. Northwestern Memorial Hospital, Chicago USA **2003**

**Caldwell P**, Murphy S, Butow P, Craig J. Clinical Trials In Children. *Lancet* **2004**; 364: 803-11

**Ceci A**, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio S, Rondini G. Medicines For Children Licensed By The European Agency For Tthe Evaluation Of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol* **2002**; 58: 495-00

**Chalumeau M**, Treluyer Jm, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, Rougeron C, Mares M, Breart G, Pons G. Off Label And Unlicensed Drug Use Among French Office Based Paediatricians, *Arch Dis Child* **2000**; 83: 502-05

**Chappell K, Newman C.** Potential Tenfold Drug Overdoses On A Neonatal Unit. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F483-84

**Christensen M, Helms R, Chesney R.** Is Pediatric Labeling Really Necessary? Pediatrics 1999; 104(3): 593-97

**Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R, Bonnabry P.** Sécurisation De La Fabrication Des Alimentations Parentérales Pédiatriques : Analyse De Risque De Type AMDEC. Poster 11<sup>èmes</sup> Journées Franco-Suisses De Pharmacie Hospitalière, Besançon 2003

**Cloherty J, et al.** Hematologic Problems. In Manual Of Neonatal Care. Philadelphia: Lippincott W & W, USA 2004; 467

**Collart L.** Pharmacocinétique Du Nouveau-Né. Med & Hyg 1991; 49: 1174-81

**Conroy S, McIntyre J, Choonara I.** Unlicensed And Off Label Drug Use In Neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F142-45

**Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seybeth H, Pandolfini C, Raffaelli M, Rocchi F, Bonati M, 'T Jong G, De Hoog M, Van Der Anker J.** Survey Of Unlicensed And Off Label Drug Use In Paediatric Wards In European Countries. BMJ 2000; 320:79-82

**Conroy S.** Paediatric Pharmacy - Drug Therapy. Hospital Pharmacist 2003; 10: 49-57

**Crawford S, Dombrowski S.** Extemporaneous Compounding Activities And The Associated Informational Needs Of Pharmacists. AJHP 1991; 48: 1205-10

**Di Giacinto J, Olsen K, Bergman K, Hoie E.** Stability Of Suspension Formulations Of Lansoprazole And Omeprazole Stored In Amber-Colored Plastic Oral Syringes. Ann Pharmacother 2000; 34: 600-04

**Di Paolo E.** Effets Indésirables Des Excipients Et Adjuvants Pharmaceutiques Chez Les Patients Pédiatriques ? GSASA News 2002, 16(1):10-11

**Di Paolo E.** Existe-T-Il Une Préparation Orale Liquide D'Antra (Oméprazole) Pour Les Patients Porteurs D'une Sonde Entérale (Gastrique, Duodénale Ou Jéjunale) ? GSASA News 2003<sup>1</sup>, 17(4):100-01

**Di Paolo E, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Nenadov-Beck M, Tolsa J, Fanconi S, Pannatier A.** Incidence Des Prescriptions Hors Autorisation De Mise Sur Le Marché Dans Le Département Médico-Chirurgical De Pédiatrie D'un Hôpital Universitaire Suisse. Poster Congrès GSASA, St-Gallen 2003<sup>2</sup>

**Di Paolo E, Pannatier A.** Le Pharmacien En Pédiatrie: De La Prescription À L'administration, En Passant Par La Galénique. Présentation Orale, Séminaire DESS, 2003<sup>3</sup>

Di Paolo E, Cotting J, Gehri M, Nenadov-Beck M, Fanconi S, Pannatier A. Assistance Pharmaceutique Du Département Médico-Chirurgical De Pédiatrie Du CHUV Et De L'hôpital De L'enfance À Lausanne : Évaluation Des Besoins Et Bilan Après Un An D'activité. Poster 11<sup>èmes</sup> Journées Franco-Suisses De Pharmacie Hospitalière, Besançon 2003<sup>4</sup>

Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd B, Heuschkel R, Afzal N. Use Of Unlicensed And Off-Label Medications In Paediatric Gastroenterology With A Review Of The Commonly Used Formularies In The UK. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 571-75

EFPIA, European Federation Of Pharmaceutical Industries And Associations. Position Paper On Better Medicines For Children, 2002

Ekins-Daukes S, Helms P, Simpson C, Taylor M, Mclay J. Off-Label Prescribing To Children In Primary Care: Retrospective Observational Study. Eur J Clin Pharmacol 2002; 60: 349-53

[www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

EMA, The European Agency For The Evaluation Of Medicinal Products. ICH Topic E11 Step 4. Note For Guidance On Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99, London, England, 2000

EPIC 2004, Tween 80 And Span 80 : Are They Safe ? [www.epic4health.com/tween80isits.html](http://www.epic4health.com/tween80isits.html) (consulté le 20 juillet 2004)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Department Of Health And Human Services, FDAMA, Food And Drug Administration Modernization Act. Public Law N°105-115, Section 111, Stat 2296, 1997

Fontan J, Combeau D, Brion F. Les Préparations Pédiatriques Dans Les Hôpitaux Français. Arch Pédiatr 2000 ; 7 :825-32

Fontan J, Mille F, Brion F. L'administration Des Médicaments À L'enfant Hospitalisé. Arch Pédiatr 2004 ; 11 :1173-84

Franco P, Sautter A, Kaestli L, Bonnabry P. Elaboration De Recommandations D'administration Des Médicaments Par Sonde Entérale. Travail De Diplôme En Pharmacie, Université De Genève, Suisse 2004

Giannattasio F. Three Cases Of Severe Acute Hepatitis After Parenteral Administration Of Amiodarone: The Active Ingredient Is Not The Only Agent Responsible For Hepatotoxicity, Ann Ital Med Int 2002; 17(3):180-84

**Gikic M, et al.** Evaluation Of Physiochemical Incompatibilities During Parenteral Drug Administration In A Pediatric Intensive Care Unit. *Pharm World Sci* 2000; 22: 88-91

**Gill A, Leach H, Hughes J, Barker C, Nunn A, Choonara I.** Adverse Drug Reactions In A Pediatric Intensive Care Unit. *Acta Paediatr* 1995; 84: 438-41

**GCP,** Guidelines For Good Clinical Practice E6 1996 [www.ich.org/pdf/ICH/e6.pdf](http://www.ich.org/pdf/ICH/e6.pdf)

**Griffiths W, Matthey B.** Centralized Intravenous Additive Service. Qu'Est Ce Que Les CIVAS? 2002 [http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/rd/civas\\_p.htm](http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/rd/civas_p.htm)

**Griffiths W.** Formulating IV Drugs For Neonatal Intensive Care. *Hospital Pharmacy Europe* 2003; 5:78-80

**Grusa E.** Extemporaneous Oral Drug Formulations. *Hospital Pharmacy Europe* 2004 ; 3 : 71-72

**Guignard J, Schubiger G.** Pharmacothérapie Pédiatrique. In Base De La Thérapeutique Médicamenteuse. Bâle : Documed, 15<sup>ème</sup> éd, 2001 : 230-238

**Guy's St Thomas And Lewisham Hospitals.** Guy's St Thomas And Lewisham Hospitals Paediatric Formulary. London: Guy's St Thomas Hospitals Trust, 6<sup>th</sup> Ed, 2001

**Hahn K, Marlowe K, Chicella M.** Survey Of Pharmaceutical Services In Pediatric Resuscitation. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1626-28

**Harth S, et al.** Sociodemographic And Motivational Characteristics Of Parents Who Volunteer Their Children For Clinical Research: A Controlled Study. *Br Med J* 1990; 300: 1372-75

**Hohlfeld P, Vial Y.** Le Fœtus, Un Patient À Part Entière. In Dossier De Périnatalogie. *Le Fait Médical* 2000 ; 43 : 1-8

**Horen B, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M.** Adverse Drug Reactions And Off-Label Drug Use In Paediatric Outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 : 665-70

[www.ich.org](http://www.ich.org)

**Impicciatore P, Choonara I.** Status Of New Medicines Approved By The European Medicines Evaluation Agency Regarding Paediatric Use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 15-18

**Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R, Sadeghipour F, Belli D, Bonnabry P.** Développement D'un Programme De Prescription Des Ap Pédiatriques. Poster Congrès GSASA, Lugano, 2002

**Intranet Des HUG, Département De Pédiatrie, 2004**

**Intranet Des HUG, Archimed<sup>®</sup>, 2003**

**Kaufman S, Lyden E, Brown C, Davis C, Andersen D, Olsen K, Bergman K, Horslen S, Sudan D, Fox I, Shaw Jr B, Langnas A. Omeprazole therapy in pediatric patients after liver and intestinal transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34(2): 194-98**

**Kaushal R, Bates D, Landrigan C, McKenna K, Clapp M, Federico F, Goldmann D. Medication Errors And Adverse Drug Events In Pediatric Inpatients. JAMA 2001; 285: 2114-20**

**Kelly G. Folates Supplemental Forms And Therapeutic Applications. Altern Med Rev 1998; 3: 208-20**

**Khoo G, Bolton O. Neonatal And Paediatric Intensive Care. Hospital Pharmacist 2003; 10: 66-71**

**Kmietovicz Z. Drug In Industry Is Unwilling To Run Trials In Children. BMJ 2000; 320: 1362**

**Kramer M. Preventing Preterm Birth : Are We Making Progress ? Prenat Neonat Med 1998; 3: 10-12**

**Laugier J, Gold F Et Al. Abrégés Néonatalogie. Paris: Masson, 3<sup>ème</sup> Éd, France 1991**

**Leff R, Roberts R. Problems In Drug Therapy For Pediatric Patients. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 865-70**

**Lissauer T, Clayen G. Illustrated Textbook Of Paediatrics. International Edition: Elsevier Science Edition, 2<sup>nd</sup> Ed, 2002**

**LPTH, Loi Sur Les Produits Thérapeutiques Et Les Dispositifs Médicaux. RS 812.21, 15 décembre 2000, entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2002**

**Loebstein R, Vohra S, Koren G. Drug Therapy In Pediatric Patients. In Melman And Morrelli's Clinical Pharmacology. Ed Carruthers S Et Al, 4<sup>th</sup> Ed, 2000**

**Martindale, The Complete Drug Reference, 32<sup>nd</sup> ed, The Pharmaceutical Press, 1999**

**Mazeyrac M. Quel Devenir Pour Les Grands Prématurés ? La Revue Prescrire 1993 ; 13(128) : 211-12**

**McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed And Off Label Prescribing Of Drugs In General Practice. Arch Dis Child 2000; 83: 498-01**

**Medication Safety Taskforce. Medication Alert! Intravenous Potassium Chloride Can Be Fatal If Given Inappropriately. Australian Council For Safety And Quality In Health Care, Australia 2003 [www.safetyandquality.org](http://www.safetyandquality.org)**

**Meyler's Side Effects**, 14<sup>th</sup> ed, Elsevier, 2000

**Micromedex**, CD-Rom 2004

**Ministero Della Salute**. Guida All'Uso Dei Farmaci Per I Bambini. BIF Bollettino D'Informazione Sui Farmaci 2003; 3-4: 143-44

**Morant J, Ruppanner H**. Compendium Suisse Des Médicaments. Bâle : Documed, Suisse 2003

**Nahata M**. Lack Of Pediatric Drug Formulations. Pediatrics 1999<sup>1</sup>; 104(3): 607-09

**Nahata M**. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. Ann pharmacother 1999<sup>2</sup>; 33: 247-49

[http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/utilismedic/nexium\\_sonde.pdf](http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/utilismedic/nexium_sonde.pdf)

**Norme EN ISO 7886-1**. Seringues Hypodermiques Stériles, Non Réutilisables. Partie I: Seringues Pour Utilisation Manuelle. Organisation Internationale De Normalisation Décembre 1997

[www.npsa.org.uk](http://www.npsa.org.uk)

**Nunn A**. Making Medicines That Children Can Take. Arch Dis Child 2003; 88: 369-71

**Olsen K, Bergman K, Kaufman S, Rebeck J, Collier D**. Omeprazole Pharmacodynamics And Gastric Acid Suppression In Critically Ill Pediatric Transplant Patients. Pediatr Crit Care Med 2001; 2(3): 232-37

**OMed**, Ordonnance Sur Les Médicaments. RS 812.212.21

Departement of Health and Human Services, **Orphan Drug Act**. Public Law N°97, Section 360aa, 1983

**Pagliariado**. Problems in Pediatric drug Therapy. 3th ed, Drug Intelligence Publications, 1995

**Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M**. Prescrizioni Off-Label Nei Reparti Di Pediatria Generale In Italia. Acta Paediatr 2002; 91:339-47

**Pannatier A**. L'enfant : Orphelin De L'industrie Et Oublié Des Autorités. GSASA News 2004 ; 18(2) : 25

**Pasquier O, Bernheim C, Lefort J, Vernois J**. Assurance Qualité Des Fabrication Des Gélules. J Pharm Clin 1995 ; 14: 117-26

**Pawar S, Kumar A**. Issues In The Formulation Of Drugs for Oral Use In Children: Role Of Excipients. Paediatr Drugs 2002; 4(6): 371-79

**PDR** , MVI Pediatric<sup>®</sup> monography, 56<sup>th</sup> ed, Medical Economics, 2002

Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, The **Pediatric Exclusivity Provision, Status Report to Congress, 2001** ([www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf](http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf))

Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, **PREA, Pediatric Research Equity Act. Public Law N°108-155, Section 650, 2003**

Department of Health and Human Services, US Food And Drug Administration, Regulations Requiring Manufacturers To Access The Safety And Effectiveness Of New Drugs And Biological Products In **Pediatric Patients: Final Rule. Federal Register, 1998: 63(231): 66631-72**

**Phillips J, Metzler M, Palmieri T, Huckfeldt R, Dahl N. A Prospective Study Of Simplified Omeprazole Suspension For The Prophylaxis Of Stress-Related Mucosal Damage. Crit Care Med 1996; 24(11): 1793-00**

**Phillips J, Metzler M, Johnson K. The Stability Of Simplified Omeprazole Suspension (SOS). Crit Care Med 1998; 26(1S): A101**

**Pons G, D'athis P, Rey E, Et Al. Gentamycine Monitoring In Neonates. Ther Drug Monit 1988; 10: 421-27**

Anonyme. Un Enjeu Européen. La Revue Prescrire **1992 ; 12(121) : 399**

Anonyme. Pour une réanimation néonatale raisonnée. La Revue Prescrire **1993 ; 10(96) : 218**

Anonyme. Préparations Pédiatriques À L'hôpital. La Revue Prescrire **2000<sup>1</sup> ; 20(212) : 869-70**

Anonyme. Peu De Médicaments Évalués En Pédiatrie. La Revue Prescrire **2000<sup>2</sup> ; 20(212) : 870**

Anonyme. Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. La Revue Prescrire **2001 ; 21(219) : 542-43**

Anonyme. Menace De Prématurité : Penser Au Corticoïde Et À Transférer Vers Un Centre Spécialisé Avant La Naissance. La Revue Prescrire **2002 ; 22(232) : 683**

Pradier A. Forum : A Chacun Ses Comptes. La Revue Prescrire **2004 ; 24(250) : 394**

Quercia R, Chengde F, Xinchun L, Chow M. Stability Of Omeprazole In An Extemporaneously Prepared Oral Liquid. Am J Health-Syst Pharm **1997; 54:1833-36**

Reedy N, Minogue J, Sterk M. The Critically Ill Neonate: Dilemmas In Perinatal Ethics. Crit Care Nurs Q **1987; 10(2): 56-64**

Reymond JP Et Al. Pharmacie De L'hôpital : Partenaire De L'équipe De Soins. Rev Méd Suisse Romande **1994 ; 114 : 119-23**

**Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T.** Padiatric Drug Labelling. Improving The Safety And Efficacy Of Pediatric Therapies. *JAMA* **2003**; 290(7): 905-11

**RCPCH/NPPG, Royal College Of Paediatrics And Child Health/Neonatal And Paediatric Pharmacists Goup.** Pocket Medicines For Children. London: British Medical Association, 2<sup>nd</sup> ed, United Kingdom **2003**

**Schmitt E.** Gestion Des Risques Liés Au Circuit Du Médicament. In *Le Risque Médicamenteux Nosocomial. Circuit Hospitalier Du Medicament Et Qualite Des Soins.* Paris : Ed Masson, France **1999** : 113-23

**Scott S, Smith R, Mason H.** Pharmaceutical Services In Hospitals Treating Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* **1985**; 42: 2190-96

**Sharma V, Vasudeva R, Howden C.** The Effects On Intra gastric Acidity Of Per-Gastrostomy Administration Of An Alkaline Suspension Of Omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* **1999**; 13: 1091-95

**Shelley W.** Polysorbate 80 Hypersensitivity. *Lancet* **1995**; 345:1312-13

**Shirkey H.** Editorial Comment : Therapeutic Orphans. *J Pediatrics* **1968**; 72(1): 119-20

**SSN, Société Suisse De Néonatalogie.** Recommandations Sur La Prise En Charge Des Nouveau-Nés À La Naissance. *Paediatrica* **2000** ; 11(6) : 1-11

**Stokes M, Pearson G.** The Critically Ill Child. In *Intensive Care Medicine.* London: BMJ Books, England **1999**

**Stohler N, Fahnenstich H, Grünig H, Lampert M, Saxer A.** Use Of „Off-Label“ And Unlicensed Drugs In The Intensive Care Units Of A Paediatric University Hospital In Switzerland. Diploma Thesis In Pharmacy At The University Of Basel, Switzerland **2003**

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

**Swissmedic.** *Enfant Et Médicaments: Quelle Sécurité?* *Swissmedic Journal* **2002** ; 11: 806

**Szorady I.** Aspects Modernes De La Pharmacologie Pédiatriques Y Compris La Pharmacologie Néonatale. *Documents Scientifiques Guigoz* **1988** ; 124 : 33-39

**'t Jong G, Vulto A, De Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, Van Der Anker J.** Unapproved And Off Label Use Of Drugs In A Children's Hospital. *N Engl J Med* **2000**; 343:1125

't Jong G, Vulto A, de Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, van der Anker J. A Survey Of The Use Of Off-Label And Unlicensed Drugs In A Dutch Children's Hospital. *Paediatrics* 2001; 108:1089-93

Taketomo C. *Pediatric Dosage Handbook*. 10<sup>th</sup> ed, APhA, 2003

Thompson D, Helfin R. Frequency And Appropriateness Of Drug Prescribing For Unlabeled Uses In Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 792-94

Tréluyer JM, Brion F, Pons G, et al. Erreurs d'administration des médicaments chez le nouveau-né. Paris : Masson, France 2003

Tucker J, McGuire W. ABC Of Preterm Birth. Epidemiology Of Preterm Birth. *BMJ* 2004; 329: 675-78

Tuffs A. European Experts Differ On Neonatal Intensive Care. *BMJ* 2003; 327: 702

Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use Of Off Label And Unlicensed Drugs In Paediatric Intensive Care Unit. *Lancet* 1996 ; 347: 549-50

Turner S, Longworth A, Nunn A, Choonara I. Unlicensed And Off Label Drug Use In Paediatric Wards: Prospective Study. *BMJ* 1998; 316:343-45

Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I. Adverse Drug Reactions To Unlicensed And Off Label Drugs On Paediatrics Wards: Aprospective Study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-68

Ufer M, Rane A, Karlson A, Kimland E, Bergman A. Widespread Off-Label Prescribing Of Topical But Not Systematic Drugs For 350'000 Paediatric Outpatients In Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 779-83

Vogel Kahnmann I Et Al. Inkompatibilitätsreaktionen Auf Der Intensivstation. *Anaesthesist* 2003; 52: 409-12

Walters J. The Use Of Omeprazole In The Pediatric Population. *Ann Pharmacother* 1998; 32:478-81

Watson R. European Commission Wants Drug Companies To Test Products For Use In Children. *BMJ* 2004; 329: 818

Wedekind C, Fidler B. Compatibility Of Commonly Used Intravenous Infusions In A Pediatric Intensive Care Unit. *Critical Care Nurse* 2001; 21: 45-51

White C. Newborns Prescribed Drugs Only Tested In Adults. *BMJ* 1999; 318:554

Williams E, Talley R. The Use Of Failure Mode Effect And Critically Analysis In A Medication Error Subcommittee. *Hosp Pharm* 1994; 29: 331-37

**Wood N, Marlow N, Costeloe K, Gibson A, Wilkinson A.** Neurologic And Developmental Disability After Extremely Preterm Birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* **2000**; 343(6): 378-84

**Woods D.** Extemporaneous Formulations - Problems And Solutions. *Paediatr Perinat Drug Ther* **1997**; 1: 25-29

**Young T, Mangum B.** Neofax. North Carolina: Acorn Publishing, USA, **2002**

**Zenk K.** Intravenous Drug Delivery In Infants With Limited I.V Access And Fluid Restriction. *Am J Hosp Pharm* **1987**; 44: 2542-45

**Zenk K.** Challenges In Providing Pharmaceutical Care To Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* **1994**; 51:688-94





## Annexes

### [Annexe 1] Protocole d'étude

Hôpital Cantonal  
Département APSIC  
Pharmacie des HUG  
2003

IdG/IdG



Genève, le 10 avril

**DESS : Projet de diplôme/thèse en Assistance Pharmaceutique**

\*\*\*

### *Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie*

\*\*\*

Candidate : De Giorgi Isabella, Pharmacienne DESS

Superviseurs principaux : Drs C. Fonzo et P. Bonnabry, Service de Pharmacie HUG

Autres superviseurs : Dr R. Pfister, Unité de Néonatalogie HUG  
Dr P. Rimensberger, Unité des Soins Intensifs de Pédiatrie HUG  
Prof. M. Berner, Division de Néonatalogie et Soins Intensifs de Pédiatrie HUG

#### A. Problème

##### 1. Problème identifié (manque de connaissances dans le domaine)

Il est bien connu que les médicaments commercialisés ayant des dosages et/ou des formes galéniques adaptées à la population pédiatrique sont rares<sup>[1, 2]</sup>. C'est pourquoi, le personnel soignant est contraint d'entreprendre des adéquations soit lors de la préparation des médicaments (dilutions<sup>[3]</sup>, mélanges dans la même seringue, écrasement de comprimés, etc.) soit lors de l'administration (durée d'administration non respectée, mode d'administration non recommandé, techniques non standardisées, etc.). Ces déviations des recommandations officielles peuvent être source de danger pour le patient qui risque de recevoir, par exemple, des principes actifs inactivés conduisant au sous-dosage médicamenteux, des précipités<sup>[4]</sup> pouvant boucher les tubulures voire engendrer des thrombophlébites, ou des surdosages dus à l'omission d'une étape de dilution.

Les unités de Néonatalogie et des Soins Intensifs de Pédiatrie traitent les enfants les plus exposés à ces risques de part la gravité de leurs pathologies et les nombreux traitements médicamenteux associés<sup>[5]</sup>. Toutefois, la fréquence de cette exposition ainsi que la sévérité qu'elle serait susceptible d'entraîner n'ont jamais été quantifiées.

## **2. Importance du problème**

(nombre de personnes concernées, conséquences sur l'état de santé)

La division de Néonatalogie et Soins Intensifs accueille tous les enfants ayant un statut médical instable. L'unité de Néonatalogie prend en charge tous les enfants prématurés non intubés alors que l'unité des Soins Intensifs de Pédiatrie (USI Ped) réunit des enfants de 0 à 16 ans dont les prématurés intubés, les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque, les polytraumatisés, ou les greffés. Cette division dénombre 25 lits officiels (Source: Archimed<sup>®</sup>) mais le total de patients hospitalisés peut aller jusqu'à 31. L'unité de Néonatalogie offre une quinzaine de places dont 7 lits de soins intensifs et 8 lits de soins intermédiaires. Toutefois, elle peut accueillir jusqu'à 18 enfants prématurés. Les USI Ped ont 11 lits de soins intensifs (dont 5 lits de néonatalogie) et 2 lits de soins intermédiaires à disposition soit un total de 13 lits.

Des contraintes particulières telles que la limitation des apports hydriques quotidiens ou le nombre limité d'accès veineux restreignent les marges de manœuvres lors de la préparation et l'administration des médicaments pour cette population bien particulière de patients<sup>[6]</sup>. Par conséquent, l'administration de médicaments à haute concentration et/ou le mélange de plusieurs produits dans une même voie sont des pratiques courantes pour tenter de traiter tout de même le patient pédiatrique au risque d'induire des incompatibilités physico-chimiques pouvant conduire à un sous dosage thérapeutique, à une occlusion de la tubulure, voire aboutir à une thrombophlébite.

Les questions les plus fréquentes posées à l'unité d'Assistance Pharmaceutique de la Pharmacie des HUG en provenance de la Pédiatrie traitent des directives d'administration, de l'ordre de 26% (statistiques sur la base de données QR, période: 01/99-04/03, N=286). Des questions relatives à la compatibilité sont d'environ 17% et des renseignements de stabilité/conservation sont de l'ordre de 9%. Il s'agit donc d'un problème très concret et qui se présente tous les jours au personnel infirmier.

Il serait donc utile de réaliser une enquête des pratiques de préparation et d'administration des médicaments en vigueur dans la Division de Néonatalogie et Soins Intensifs de Pédiatrie afin de mettre en évidence les actes de préparation et d'administration à risque pour le patient et à aboutir à l'édition de recommandations validées.

## **3. Problème relevé par la littérature** (illustration du manque de connaissances)

De nombreuses difficultés sont liées au traitement médicamenteux du patient pédiatrique. En effet, il s'agit d'une population hétérogène (nombreuses classes différentes d'âge), avec une pharmacologie mal documentée<sup>[7]</sup>. La pharmacocinétique est variable selon le groupe d'âge et se modifie très rapidement. Ceci engendre le risque de surdosage ou à l'inverse, l'insuffisance du traitement.

De plus, peu d'études cliniques sont effectuées pour cette population bien particulière et de ce fait, il n'existe que peu de données cliniques. La plupart des médicaments sont enregistrés pour des indications destinées à l'adulte et peu sont spécifiques à la pédiatrie<sup>4</sup>. C'est pourquoi, un bon nombre de prescriptions se font hors AMM. Avenel<sup>[8]</sup> relève que l'incidence des prescriptions hors AMM en réanimation néonatale est de 63%, et que 90% ne suivent pas les recommandations du résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne l'âge de l'enfant, 9,3% dévient par rapport à la posologie et 0,7% ne suivent pas les recommandations concernant la voie d'administration. Dans son étude (d'une durée d'un mois), il relève que 24% de médicaments ont justifié un déconditionnement avant leur administration pour une utilisation adaptée au poids de l'enfant. Chalumeau<sup>[9]</sup> illustre ce propos par l'exemple de l'inexistence sur le marché de gouttes ophtalmiques antibiotiques adaptées au patient pédiatrique, ainsi que la rareté de préparations topiques. Ainsi, il

relève 100% de prescriptions hors AMM pour la première classe de médicaments et 72 % pour la seconde. Par conséquent, des médicaments dont les voies d'administration reconnues sont différentes doivent être employées. Lifshitz<sup>[10]</sup> illustre le même problème de voie d'administration non officielle avec les antidotes destinés aux patients pédiatriques.

De plus, nous pouvons citer le problème de l'administration entérale de médicaments pour illustrer l'absence fréquente de directives officielles permettant de guider le personnel infirmier dans cette tâche ce qui conduit à une variabilité de techniques d'administration des médicaments<sup>[11]</sup>.

Ces lacunes de standardisation, d'informations et de médicaments adaptés à la pédiatrie présents sur le marché induisent inévitablement l'exécution de manipulations à risque lors de la préparation et de l'administration pouvant éventuellement mettre en danger le patient.

Les erreurs d'administration des médicaments représentent un problème d'importance majeure à l'hôpital<sup>[12]</sup>. Nombreux sont les guidelines qui permettent à tous les partenaires de la santé de réduire les manipulations erronées<sup>[13]</sup>. Mais lorsque les contraintes intrinsèques au patient pédiatrique ne permettent pas d'administrer ou de préparer les médicaments selon les directives légales, le personnel soignant doit opter, en toute conscience, pour des actes risqués.

La littérature contient quelques guides pratiques d'utilisation des médicaments en Néonatalogie et en Pédiatrie<sup>[14]</sup>. Toutefois, à notre connaissance, aucune étude n'a été entreprise pour une analyse de risques basée sur la fréquence, la détectabilité et la sévérité potentielle d'actes déviant des recommandations en vigueur lors de la préparation et de l'administration ainsi que sur le risque qu'elles engendrent.

#### **4. Objectif du projet** (identification d'un indicateur, construction d'un instrument de mesure)

La première étape de ce projet consiste en une récolte systématique et prospective de tous les actes de préparation et d'administration de médicaments de tous les patients pédiatriques des deux unités de la division durant les jours de journées-récoltes (cf. Design de l'étude). Cette récolte se fera au moyen d'une grille élaborée spécifiquement pour cette étude (cf. Annexe).

Une base de données Access sera créée pour compiler ces informations et permettre une analyse plus aisée et rapide.

Ensuite, une comparaison de ces pratiques avec les recommandations officielles sera effectuée. La référence de premier choix est le « Compendium Suisse des médicaments 2003 », mais des ouvrages spécifiques à la pédiatrie seront également consultés: « Neofax 2002 » et « Medicines for Children 1999 ». Cette comparaison permettra, entre autre, de quantifier le pourcentage d'actes « divergents » par rapport à tous les actes exécutés.

Une analyse de risque de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité) sera menée sur des groupes de manipulations qui s'éloignent des recommandations officielles. Elle permettra d'évaluer les types de préparation et d'administration associés à un risque majeur. Une classification des manipulations à risque pourra ainsi être faite.

L'originalité de ce travail consiste en l'utilisation de l'analyse de risque AMDEC pour la mise en évidence des modes de défaillances, de leur effet et leur criticité. S'inspirant des méthodes de gestion des risques, notamment dans les secteurs du nucléaire ou de l'aéronautique, ce mode d'analyse permet d'effectuer une prévention active par l'anticipation de la survenue des erreurs potentielles. Williams<sup>[15]</sup> a élaboré des guidelines

pour l'utilisation de la méthode AMDEC et son application dans le domaine de la prévention des erreurs médicamenteuses hospitalières.

### **5. Utilisation prévue des résultats du projet**

Ce projet s'inscrit dans un cadre global d'amélioration de la qualité et de la sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie.

Il permettra de mettre en lumière les pratiques à risque et leur fréquence, de les classer par ordre de criticité.

A partir de ce constat, des solutions seront concrètement apportées par l'élaboration de recommandations validées (tables, protocoles de préparation), d'enseignement sur des notions d'incompatibilités physico-chimiques par exemple, des propositions de CIVAS (médicaments injectables prêts-à-l'emploi), des études de stabilités en laboratoire, ou tout autre solution suivant les types de manipulations à risque qui seront identifiés dans l'étude. Cette seconde phase débutera en 2005, afin de poursuivre le diplôme en une thèse de doctorat. Elle se poursuivra en une réévaluation sur le terrain permettant de mesurer les conséquences de ces changements afin de les diriger vers une amélioration de la qualité et la sécurité de préparation et d'administration des médicaments.

## B. Protocole

### 1. Sujet de recherche

Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie.

### 2. Objectifs de l'étude

- Quantifier les manipulations à risque lors de la préparation et de l'administration des médicaments dans les unités de Néonatalogie et de Soins Intensifs de Pédiatrie et les classer selon un ordre de criticité.
- Proposer des mesures pouvant améliorer ces actes à risques et éviter des pratiques potentiellement dangereuses pour le patient.

### 3. Design de l'étude

Récolte systématique et prospective de toutes les préparations et administrations de médicaments aux patients de la division de Néonatalogie et Soins Intensifs de Pédiatrie pour une durée de 20-30 journées-récoltes (déterminée par la phase-pilote) à raison d'une journée par semaine. Etant donné que la durée de séjour moyenne des patients des deux unités est d'environ 6 jours (Source: Archimed<sup>®</sup>), cette fréquence permet de renouveler l'échantillonnage de patients afin d'éviter de récolter des données risquant de se répéter si l'étude se faisait en deux mois non-stop.

### 4. Réalisation pratique et délais (2003-2005)

- Présentation du protocole au personnel infirmier (*avril 2003*)
- Phase-pilote (*avril 2003*)
- Récolte de données effectuée par la pharmacienne diplômante DESS à l'aide d'une grille de récolte de données (cf. Annexe) par consultation des kardex. Des compléments d'informations seront demandés au personnel infirmier et par la consultation des dossiers médicaux (*année 2003-début 2004*)
- Création d'une base de données Access<sup>®</sup> et intégration des données (*année 2003*)
- Comparaison des données avec celles de la littérature-référence (Compendium 2003, Neofax 2002, Medicines for Children 1999) (*année 2004*)
- Analyse de risque de type AMDEC et classification des manipulations à risque (*année 2004*)
- Rédaction du travail de diplôme (*fin 2004*)
- **Soutenance orale du travail de diplôme** (*février 2005*)
- Evaluation de mesures pouvant être mise en place afin de diminuer les risques des manipulations détectées comme les plus à risque et application de celles-ci (*année 2005*)
- Analyse de l'impact de ces changements sur le risque avant-après (*année 2005*)
- **Thèse de doctorat**

### C. Références

- [1] Zenk K, Challenges in providing pharmaceutical care to pediatric patients, *Am J Hosp Pharm.*, 1994, 51, 688-94
- [2] Leff R, Roberts R., Problems in drug therapy for pediatric patients, *Am J Hosp Pharm*, 1987, 44, 865-70
- [3] Santeiro M, Stromquist C, Coppola L, Guidelines for continuous infusion medications in the neonatal intensive care unit, *The Annals of Pharmacotherapy* , 1992, 26, 671-74
- [4] Wedeking C, Fidler B, Compatibility of commonly used intravenous infusions in a pediatric intensive care unit, *Crit Care Nurse*, 2001, 21(4), 45-51
- [5] Bordun L, Butt W, Drug errors in intensive care, *J Paediatr Child Health*, 1992, 28, 309-11
- [6] Zenk K, Intravenous drug delivery in infants with limited iv access and fluid restriction, *Am J Hosp Pharm*, 1987, 44, 2528-59
- [7] Guignard J, Schubiger G, *Pharmacothérapie Pédiatrique, Base de la Thérapeutique Médicamenteuse*, 2001, 15, 230-38
- [8] Avenel S, Bomkratz A, Janaud J, Danan C, Incidence des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en réanimation néonatale, *Arch Pediatr*, 2000, 7, 143-47
- [9] Chalumeau M, Treluyer J, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, Rougeron C, Mares M, Breart G, Pons G, Off label and unlicensed drug use among french office based paediatricians, *Arch Dis Child*, 2000, 83, 502-05
- [10] Lifshitz M, Gavrillov V, Gorodischer r, Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients, *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 56, 839-41
- [11] Leff R, Roberts R, Enteral drug administration practices report of a preliminary survey, *Pediatrics*, 1988, 81(4), 549-551
- [12] Bates D, Cullen D, & coll, Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events, *JAMA*, 1995, 274, 29-34
- [13] Committee on drugs and Committee on hospital care, Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting, *Pediatrics*, 1998, 102(2), 428-30
- [14] Veillet B, Courrege C, Poujol H, Kinowski J, Bressolle F, *Elaboration d'un guide pratique d'utilisation des médicaments injectables en Néonatalogie et en Pédiatrie, Thérapie*, 1996, 51, 403-09
- [15] Williams E, Talley R, The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee, *Hosp Pharm*, 1994, 29(4), 331-37

**Projet de diplôme/thèse de doctorat**

\*\*\*

***Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie***

\*\*\*



Investigatrice: Isabella De Giorgi, Pharmaciennne DESS Tél : 23 995 Isabella.deGiorgi@hcuge.ch

Superviseurs principaux : Drs C. Fonzo et P. Bonnabry, Pharmacie des HUG

Autres superviseurs : Dr R. Pfister, Unité de Néonatalogie  
Dr P. Rimensberger, Unité des Soins Intensifs de Pédiatrie  
Prof. M. Berner, Division de Néonatalogie et Soins Intensifs de Pédiatrie  
Mme C. Vassant, Infirmière responsable de Néonatalogie  
Mme C. Picard-Savin, Infirmière responsable des Soins Intensifs de Pédiatrie

***Quoi ?***

- Ce projet a pour but d'améliorer la qualité et la sécurité de dispensation des médicaments en Pédiatrie.
- Il permettra de mettre en lumière de manière prospective les difficultés rencontrées par les soignants lors de la préparation et de l'administration des médicaments, d'évaluer les pratiques les plus à risque et de proposer des alternatives favorisant la sécurité de dispensation des médicaments.

***Pourquoi ?***

- Les médicaments commercialisés ayant des dosages et/ou des formes galéniques adaptés au patient pédiatrique sont rares.
- Le soignant est contraint à des adaptations lors de la préparation (ex: dilutions, mélanges dans la même seringue, écrasement de comprimés, etc.) et de l'administration des médicaments (ex: hautes concentrations, perfusions simultanées, administration par sonde, etc.) pouvant conduire à des problèmes.

***Comment ?***

- Recenser tous les actes de préparation et d'administration des médicaments en relevant les données nécessaires (Kardex<sup>®</sup> infirmier) selon un formulaire standardisé
- Identifier les manipulations qui dévient des recommandations officielles (Compendium 2003, Neofax 2002, Medicines for Children 1999)
- Les classer par ordre de criticité
- Proposer des mesures favorisant la qualité et la sécurité de dispensation des médicaments

***Où, quand et par qui?***

- Néonatalogie et Soins Intensifs de Pédiatrie
- J'effectuerai le relevé des données **1 jour par semaine (vendredi) de mai à décembre 2003**
- Implication du personnel infirmier : 1 IRU référente du projet de chaque unité, questions éventuelles

*Merci de votre collaboration à tous*

Page précédente

[Annexe 2] Affiche d'information

[Annexe 3] Grille de récolte

Grille de récolte de données sur la sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie																				Unité	
Date		Initiales du patient				Poids du jour				Pathologie (cause de l'hospitalisation)											
25 avril	Box / place	Date de naissance (sem. de naissance)				Poids de naissance				Apports liq max											
		Age				Nutrition				Catheters											
iv	Prescription			Utilisation		PREPARATION							ADMINISTRATION						Indication Remarques		
	Nom	dosage	Intervalle poso (horaires)	Dosage	galen	Prélev. vol pur	solvant dilution	vol	solvant reconst	vol	Ph	mix	Y	Centr perf	dir/lent perf	durée	débit	Matériel d'adm Tubul. DM			
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
oral	Prescription			Utilisation		PREPARATION							ADMINISTRATION				Indication Remarques				
	Nom	Dosage	Intervalle poso (horaires)	Dosage	galen	Prélev. vol pur	solvant dilution	vol	solvant reconst	vol	Ph	mix	Y	Per os	Nasog. oro, gastr	Matériel d'adm Tubul. DM					
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
autre	Prescription			Utilisation		PREPARATION							ADMINISTRATION				Indication Remarques				
	Nom	Dosage	Intervalle poso (horaires)	Dosage	galen	Prélev. vol pur	solvant dilution	vol	solvant reconst	vol	diss	écr	fra	Ph	mix	Y		im, rectal, opht, inhal, topic, nasal, sc	Matériel d'adm Tubul. DM		
1																					
2																					
Schéma																					

## [Annexe 4] Détail du Top 20 des injectables compilés par DCI

n°	Médicament	Fréquence	Ajout	Ajustement	Top 20
1	Vi-dé 3 gtt 10ml	193			
2	Oranol gtt 15ml	188			
3	Héparine amp 1ml = 50UI	114	38	152	1
4	Perfusion préparée dans l'unité de soins	100			
5	Leucovorin capsules 1mg HUG	67			
6	Maltofer gtt 30ml	63			
7	Recormon PS ser 0.3ml 1000UI	61	2	63	4
8	Lipovenös émulsion p/perf 20% 100ml	58	3	61	5
9	Pro-dafalgan amp 1g	55	14	69	3
10	Alimentation Parentérale Pédiatrique HUG	53			
11	Garamycine amp 2ml = 20mg	49	2	51	7
12	Clamoxyl amp 250mg	47	1	48	9
13	Dormicum amp 10ml = 50mg	47	4	51	8
14	Antra i.v. p/injection subst sèche amp 10ml =40 mg	43			10
15	Inositol fiol 2.5ml 5% 1ml = 50mg HUG	40			11
16	Lasix amp 2ml = 20mg	36	20	56	6
17	Morphine Bioren perf 100ml=100mg	35	44	79	2
18	Potassium chlorure 14.9% amp 10 ml 20mmol	32	-5	27	13
19	Ulcogant susp sachet 1 g	28			
20	Ephynal amp 2ml=100mg	28			12
21	Dafalgan enfant sir 1ml = 30mg	27			
22	Konakion MM paediatric amp 0.2ml l= 2mg	25	-10	15	16
23	Spironolactone 2mg/ml sol. 50ml HUG	24			
24	Flush hépariné pédiatrique amp 20ml = 10UI HUG	23			
25	Glucose 10% (100g/L) 100ml perf semi-rigide Bioren	21			
26	Lasix amp 25ml = 250mg	19			
27	Caféine citrate fiol 10 mg/ml 4ml HUG	18	-14		
28	Morphine HCl amp 1ml =10 mg	18			
29	Plasma Frais Congelé	14			
30	Esidrex 2mg capsules HUG	13			
31	Morphine HCl amp 1ml = 20mg	13			
32	Morphine HCl amp 1ml = 1mg	13			
33	Corotrop amp 10ml 1mg/ml	13			17
34	Héparine sodique amp 5ml = 500UI	13			
35	Cefazoline Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v.	12	8	20	14
36	Vancocin amp 500mg	12	6	18	15

·/·

37	Perfalgan Enf/Nour flac amp 500mg = 50ml	11			
38	Nexium Mups 20 cpr 20mg	11			
39	Furosemide sol 50ml 4mg/ml HUG	11			
40	Dobutrex fiol 20ml = 250mg	9	2	11	19
41	Sodium chlorure 117g/l amp 10ml	9			
42	Cyklokapron amp 5ml = 500mg	8			
43	Adrénaline amp 1mg/ml 5ml = 5mg HUG	8	2	10	20
44	Konakion MM amp 1ml = 10mg	8			
45	Kefzol amp 1g	8			
46	Rocephine amp i-v 500mg	7			
47	Spironolactone 10mg/ml sol. 50ml HUG	7			
48	Saccharose 20 % pour tétine flac 3ml HUG	7			
49	Phosphate sodium 156g/l 50 ml	7			
50	Glucose 5% (50 g/L) 50ml perf semi-rigide Bioren	7			
51	Soldactone amp 200 mg	7			
52	Sintenyl i.v. amp 10ml = 0.5mg	7			
53	Paspertin gouttes 100 ml	6			
54	Zovirax amp 250mg	6			
55	Dopamine 5 % amp 4ml	6			
56	Vancomycine 50mg seringue 1ml = 5mg 10ml HUG	6			
57	Digoxine Nativelle sol 60 ml	6			
58	Glucose 10% (100g/L) 250ml perf semi-rigide Bioren	6			
59	Dafalgan supp bébé 80mg	6			
60	Diamox sodium fiol 500mg	6			
61	Disoprivan PFS 1% seringue 50ml = 500mg	6	7	13	18

Pages successives

[Annexe 5] Détail des résultats de l'analyse du top 20

Tableau 1 : Présence dans la littérature des cinq premiers médicaments

DCI	Spécialité	Présent dans littérature		
		CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>				
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	non	oui	oui
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	oui		
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	non	non	oui
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	non		
	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	non		
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	non	oui	oui
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	non		
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	non		
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	non		
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	oui	oui	oui
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	oui		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	oui	oui	non
	EPREX 400UI HUG (seringue)	non	oui	oui
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	oui	non	oui

Tableau 2 : Présence dans la littérature des médicaments n°6 à 15

DCI	Spécialité	Présent dans littérature		
		CSM	MFC	Néofax
<i>Littérature.....</i>				
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	oui	oui	oui
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	oui		
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	oui	oui	oui
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	oui	oui	oui
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	oui	oui	non
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	oui	oui	oui
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	non	non	non
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	oui	oui	oui
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	non	oui	oui
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g poudre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	oui	non	oui
	Kefzol® 1g (amp)	oui		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	oui	oui	oui
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	non		

Tableau 3 : Présence dans la littérature des médicaments n°16 à 20

DCI	Spécialité	Présent dans littérature		
		CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>				
16_ Phyto-ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	oui	oui	oui
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	oui		
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	oui	oui	non
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	oui	oui	non
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	oui		
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	non	oui	oui
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	oui		
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	non	oui	oui
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	non		
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	non		

Tableau 4 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport à la catégorie d'enfant (âge ; poids)

DCI	Spécialité	Conformité	Catégorie d'enfant (âge; poids)		
			CSM	MFC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	7/7 (100%)	0/7 (0%)
		% non		0/7 (0%)	7/7 (100%)
		% no info		0/7 (0%)	0/7 (0%)
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	65/145 (44.8%)
		% non			80/145 (55.2%)
		% no info			0/145 (0%)
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	79/79 (100%)	7/79 (8.9%)
		% non		0/79 (0%)	72/79 (91.1%)
		% no info		0/79 (0%)	0/79 (0%)
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	4/11 (36.4%)	69/69 (100%)	11/69 (15.9%)
		% non	7/11 (63.6%)	0/69 (0%)	58/69 (84.1%)
		% no info	0/11 (0%)	0/69 (0%)	0/69 (0%)
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	2/58 (3.4%)		
		% non	56/58 (96.6%)		
		% no info	0/58 (0%)		
4_ Epoétine α β	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	0/61 (0%)	47/61 (77%)	Pas de données (n= 61)
		% non	61/61 (100%)	14/61 (23%)	
		% no info	0/61 (0%)	0/61 (0%)	
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	Pas de données	0/2 (0%)	2/2 (100%)
		% non		2/2 (100%)	0/2 (0%)
		% no info		0/2 (0%)	0/2 (0%)
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	Pas de données	Pas de données	40/61 (65.6%)
		% non			21/61 (34.4%)
		% no info			0/61 (0%)

Tableau 5 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport à la catégorie d'enfant (âge ; poids)

DCI	Spécialité	Conformité	Catégorie d'enfant (âge; poids)		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	37/37 (100%)	56/56 (100%)	0/56 (0%)
		% non	0/37 (0%)	0/56 (0%)	56/56 (100%)
		% no info	0/37 (0%)	0/56 (0%)	0/56 (0%)
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
% no info					
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	51/51 (100%)	51/51 (100%)	44/51 (86.3%)
		% non	0/51 (0%)	0/51 (0%)	7/51 (13.7%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	24/51 (47.1%)	51/51 (100%)	3/51 (5.9%)
		% non	27/51 (52.9%)	0/51 (0%)	48/51 (94.1%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/51 (0%)
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	48/48 (100%)	48/48 (100%)	Pas de données (n= 47)
		% non	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
		% no info	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	28/43 (65.1%)	38/43 (88.4%)	5/43 (11.6%)
		% non	15/43 (34.9%)	5/43 (11.6%)	38/43 (88.4%)
		% no info	0/43 (0%)	0/43 (0%)	0/43 (0%)
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données (n= 40)
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	28/28 (100%)	28/28 (100%)	28/28 (100%)
		% non	0/28 (0%)	0/28 (0%)	0/28 (0%)
		% no info	0/28 (0%)	0/28 (0%)	0/28 (0%)
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	Pas de données	24/27 (88.9%)	3/27 (11.1%)
		% non		3/27 (11.1%)	24/27 (88.9%)
		% no info		0/27 (0%)	0/27 (0%)
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	10/12 (83.3%)	Pas de données	2/20 (10%)
		% non	2/12 (16.7%)		18/20 (90%)
		% no info	0/12 (0%)		0/20 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	8/8 (100%)		
		% non	0/8 (0%)		
% no info	0/8 (0%)				
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	12/12 (100%)	18/18 (100%)	7/18 (38.9%)
		% non	0/12 (0%)	0/18 (0%)	11/18 (61.1%)
		% no info	0/12 (0%)	0/18 (0%)	0/18 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	Pas de données		
		% non			
% no info					

Tableau 6 : Conformité des médicaments n° 16 à 20 par rapport à la catégorie d'enfant (âge ; poids)

DCI	Spécialité	Conformité	Catégorie d'enfant (âge; poids)			
			CSM	MFC	Néofax	
<i>Littérature.....</i>						
16_ Phyto-ménadione	Konakion® MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	7/7 (100%)	15/15 (100%)	6/15 (40%)	
		% non	0/7 (0%)	0/15 (0%)	9/15 (60%)	
		% no info	0/7 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)	
	Konakion® MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	5/8 (62.5%)			
		% non	3/8 (37.5%)			
		% no info	0/8 (0%)			
17_ Milrinone	Corotrop® 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	0/13 (0%)	13/13 (100%)	Pas de données (n= 1)	
		% non	13/13 (100%)	0/13 (0%)		
		% no info	0/13 (0%)	0/13 (0%)		
18_ Propofol	Propofol® 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol® 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	5/7 (71.4%)	13/13 (100%)	Pas de données (n= 0)	
		% non	2/7 (28.6%)	0/13 (0%)		
		% no info	0/7 (0%)	0/13 (0%)		
	Disoprivan® PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	6/6 (100%)			
		% non	0/6 (0%)			
		% no info	0/6 (0%)			
19_ Dobutamine	Dobutamine® liquide Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	Pas de données	11/11 (100%)	2/11 (18.2%)	
		% non		0/11 (0%)	9/11 (81.8%)	
		% no info		0/11 (0%)	0/11 (0%)	
	Dobutrex® 20ml = 250mg (fiole)	% oui	0/9 (0%)			
		% non	9/9 (100%)			
		% no info	0/9 (0%)			
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données	10/10 (100%)	2/10 (20%)	
		% non		0/10 (0%)	8/10 (80%)	
		% no info		0/10 (0%)	0/10 (0%)	
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				

Tableau 7 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport à la voie d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Voie d'administration		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	7/7 (100%)	NA
		% non		0/7 (0%)	
		% no info		0/7 (0%)	
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	2/2 (100%)		
		% non	0/2 (0%)		
		% no info	0/2 (0%)		
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	65/65 (100%)
		% non			0/65 (0%)
		% no info			0/65 (0%)
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
	% non				
	% no info				
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	79/79 (100%)	7/7 (100%)
		% non		0/79 (0%)	0/7 (0%)
		% no info		0/79 (0%)	0/7 (0%)
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	11/11 (100%)	0/69 (0%)	0/11 (0%)
		% non	0/11 (0%)	69/69 (100%)	11/11 (100%)
		% no info	0/11 (0%)	0/69 (0%)	0/11 (0%)
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	58/58 (100%)		
		% non	0/58 (0%)		
		% no info	0/58 (0%)		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	61/61 (100%)	61/61 (100%)	Pas de données
		% non	0/61 (0%)	0/61 (0%)	
		% no info	0/61 (0%)	0/61 (0%)	
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	Pas de données	2/2 (100%)	2/2 (100%)
		% non		0/2 (0%)	0/2 (0%)
		% no info		0/2 (0%)	0/2 (0%)
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	61/61 (100%)	Pas de données	40/40 (100%)
		% non	0/61 (0%)		0/40 (0%)
		% no info	0/61 (0%)		0/40 (0%)

Tableau 8 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport à la voie d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Voie d'administration		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	37/37 (100%)	56/56 (100%)	NA
		% non	0/37 (0%)	0/56 (0%)	
		% no info	0/37 (0%)	0/56 (0%)	
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	19/19 (100%)		
		% non	0/19 (0%)		
		% no info	0/19 (0%)		
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	51/51 (100%)	51/51 (100%)	44/44 (100%)
		% non	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/44 (0%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/44 (0%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	51/51 (100%)	51/51 (100%)	3/3 (100%)
		% non	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/3 (0%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/3 (0%)
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	48/48 (100%)	48/48 (100%)	Pas de données
		% non	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
		% no info	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	0/43 (0%)	43/43 (100%)	0/5 (0%)
		% non	43/43 (100%)	0/43 (0%)	5/5 (100%)
		% no info	0/43 (0%)	0/43 (0%)	0/5 (0%)
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui			
		% non	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	28/28 (100%)	28/28 (100%)	0/28 (0%)
		% non	0/28 (0%)	0/28 (0%)	28/28 (100%)
		% no info	0/28 (0%)	0/28 (0%)	0/28 (0%)
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui		27/27 (100%)	3/3 (100%)
		% non	Pas de données	0/27 (0%)	0/3 (0%)
		% no info		0/27 (0%)	0/3 (0%)
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	12/12 (100%)		2/2 (100%)
		% non	0/12 (0%)	Pas de données	0/2 (0%)
		% no info	0/12 (0%)		0/2 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	8/8 (100%)		
		% non	0/8 (0%)		
		% no info	0/8 (0%)		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	12/12 (100%)	18/18 (100%)	7/7 (100%)
		% non	0/12 (0%)	0/18 (0%)	0/7 (0%)
		% no info	0/12 (0%)	0/18 (0%)	0/7 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			

Tableau 9 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport à la voie d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Voie d'administration		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto- ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	7/7 (100%)	5/15 (100%)	6/6 (100%)
		% non	0/7 (0%)	0/15 (0%)	0/6 (0%)
		% no info	0/7 (0%)	0/15 (0%)	0/6 (0%)
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	8/8 (100%)		
		% non	0/8 (0%)		
		% no info	0/8 (0%)		
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	13/13 (100%)	13/13 (100%)	Pas de données
		% non	0/13 (0%)	0/13 (0%)	
		% no info	0/13 (0%)	0/13 (0%)	
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	7/7 (100%)	13/13 (100%)	NA
		% non	0/7 (0%)	0/13 (0%)	
		% no info	0/7 (0%)	0/13 (0%)	
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	6/6 (100%)		
		% non	0/6 (0%)		
		% no info	0/6 (0%)		
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui		11/11 (100%)	2/2 (100%)
		% non	Pas de données	0/11 (0%)	0/2 (0%)
		% no info		0/11 (0%)	0/2 (0%)
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	9/9 (100%)		
		% non	0/9 (0%)		
		% no info	0/9 (0%)		
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui		10/10 (100%)	2/2 (100%)
		% non	Pas de données	0/10 (0%)	0/2 (0%)
		% no info		0/10 (0%)	0/2 (0%)
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			

Tableau 10 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport au mode d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Posologie		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	7/7 (100%)	NA
		% non		0/7 (0%)	
		% no info		0/7 (0%)	
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	0/2 (0%)		
		% non	2/2 (100%)		
		% no info	0/2 (0%)		
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	24/79 (30.4%)	2/7 (28.6%)
		% non		50/79 (63.3%)	5/7 (71.4%)
		% no info		5/79 (6.3%)	0/7 (0%)
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	4/11 (36.4%)	Pas de données	Pas de données
		% non	7/11 (63.6%)		
		% no info	0/11 (0%)		
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	2/58 (3.4%)		
		% non	56/58 (96.6%)		
		% no info	0/58 (0%)		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	0/61 (0%)	12/61 (19.7%)	Pas de données
		% non	61/61 (100%)	49/61 (80.3%)	
		% no info	0/61 (0%)	0/61 (0%)	
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	Pas de données	0/2 (0%)	0/2 (0%)
		% non		2/2 (100%)	2/2 (100%)
		% no info		0/2 (0%)	0/2 (0%)
5_ Emulsion lipidique	Lipovenos® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	9/61 (14.8%)	Pas de données	35/40 (87.5%)
		% non	49/61 (80.3%)		2/40 (5%)
		% no info	3/61 (4.9%)		3/40 (7.5%)

Tableau 11 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport à la posologie

DCI	Spécialité	Conformité	Posologie		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	7/37 (18.9%)	38/56 (67.9%)	NA
		% non	30/37 (81.1%)	18/56 (32.1%)	
		% no info	0/37 (0%)	0/56 (0%)	
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	0/19 (0%)		
		% non	19/19 (100%)		
		% no info	0/19 (0%)		
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	18/51 (35.3%)	3/51 (5.9%)	0/44 (0%)
		% non	33/51 (64.7%)	48/51 (94.1%)	44/44 (100%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/44 (0%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	23/51 (45.1%)	46/51 (90.2%)	3/3 (100%)
		% non	28/51 (54.9%)	5/51 (9.8%)	0/3 (0%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/3 (0%)
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	25/48 (52.1%)	24/48 (50%)	Pas de données
		% non	23/48 (47.9%)	24/48 (50%)	
		% no info	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données	33/43 (76.7%)	Pas de données
		% non		10/43 (23.3%)	
		% no info		0/43 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	7/28 (25%)	7/28 (25%)	Pas de données
		% non	21/28 (75%)	21/28 (75%)	
		% no info	0/28 (0%)	0/28 (0%)	
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	Pas de données	11/27 (40.7%)	0/3 (0%)
		% non		16/27 (59.3%)	3/3 (100%)
		% no info		0/27 (0%)	0/3 (0%)
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	10/12 (83.3%)	Pas de données	0/2 (0%)
		% non	2/12 (16.7%)		2/2 (100%)
		% no info	0/12 (0%)		0/2 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	8/8 (100%)		
		% non	0/8 (0%)		
		% no info	0/8 (0%)		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	3/12 (25%)	5/18 (27.8%)	2/7 (28.6%)
		% non	9/12 (75%)	13/18 (72.2%)	5/7 (71.4%)
		% no info	0/12 (0%)	0/18 (0%)	0/7 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			

Tableau 12 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport à la posologie

DCI	Spécialité	Conformité	Posologie		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto- ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	4/7 (57.1%)	1/15 (20%)	1/6 (16.7%)
		% non	2/7 (28.6%)	5/15 (73.3%)	4/6 (66.6%)
		% no info	1/7 (14.3%)	9/15 (6.7%)	1/6 (16.7%)
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	5/8 (62.5%)		
		% non	3/8 (37.5%)		
		% no info	0/8 (0%)		
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui		13/13 (100%)	Pas de données
		% non	Pas de données	0/13 (0%)	
		% no info		0/13 (0%)	
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	0/7 (0%)	0/13 (0%)	NA
		% non	7/7 (100%)	13/13 (100%)	
		% no info	0/7 (0%)	0/13 (0%)	
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	0/6 (0%)		
		% non	6/6 (100%)		
		% no info	0/6 (0%)		
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui		11/11 (100%)	2/2 (100%)
		% non	Pas de données	0/11 (0%)	0/2 (0%)
		% no info		0/11 (0%)	0/2 (0%)
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui		9/10 (90%)	0/2 (0%)
		% non	Pas de données	1/10 (10%)	2/2 (100%)
		% no info		0/10 (0%)	0/2 (0%)
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			

Tableau 13 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport à la durée d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Durée d'administration			
			CSM	MfC	Néofax	
<i>Littérature.....</i>						
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	7/7 (100%)	NA	
		% non		0/7 (0%)		
		% no info		0/7 (0%)		
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	2/2 (100%)			
		% non	0/2 (0%)			
		% no info	0/2 (0%)			
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	64/65 (98.5%)	
		% non			1/65 (1.5%)	
		% no info			0/65 (0%)	
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				
	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	78/79 (98.7%)	7/7 (100%)	
		% non			1/79 (1.3%)	0/7 (0%)
		% no info			0/79 (0%)	0/7 (0%)
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	Pas de données			
		% non				
		% no info				
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	10/11 (90.9%)	Pas de données	Pas de données	
		% non	0/11 (0%)			
		% no info	1/11 (9.1%)			
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	44/58 (75.9%)			
		% non	5/58 (8.6%)			
		% no info	9/58 (15.5%)			
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	1/1 (100%)	1/1 (100%)	Pas de données	
		% non	0/1 (0%)	0/1 (0%)		
		% no info	0/1 (0%)	0/1 (0%)		
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	Pas de données		1/1 (100%)	0/1 (0%)
		% non			0/1 (0%)	1/1 (100%)
		% no info			0/1 (0%)	0/1 (0%)
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	61/61 (100%)	Pas de données	40/40 (100%)	
		% non	0/61 (0%)		0/40 (0%)	
		% no info	0/61 (0%)		0/40 (0%)	

Tableau 14 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport à la durée d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Durée d'administration		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	30/37 (81.1%)	55/56 (98.2%)	NA
		% non	7/37 (18.9%)	1/56 (1.8%)	
		% no info	0/37 (0%)	0/56 (0%)	
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	19/19 (100%)		
		% non	0/19 (0%)		
		% no info	0/19 (0%)		
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	51/51 (100%)	51/51 (100%)	40/44 (90.9%)
		% non	0/51 (0%)	0/51 (0%)	4/44 (9.1%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/44 (0%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	24/51 (47.1%)	51/51 (100%)	3/3 (100%)
		% non	27/51 (52.9%)	0/51 (0%)	0/3 (0%)
		% no info	0/51 (0%)	0/51 (0%)	0/3 (0%)
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	0/48 (0%)	48/48 (100%)	Pas de données
		% non	48/48 (100%)	0/48 (0%)	
		% no info	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui		1/43 (2.3%)	Pas de données
		% non	Pas de données	42/43 (97.7%)	
		% no info		0/43 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui			Pas de données
		% non	Pas de données	Pas de données	
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui			NA
		% non	NA	NA	
		% no info			
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui		27/27 (100%)	3/3 (100%)
		% non	Pas de données	0/27 (0%)	0/3 (0%)
		% no info		0/27 (0%)	0/3 (0%)
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	12/12 (100%)		2/2 (100%)
		% non	0/12 (0%)	Pas de données	0/2 (0%)
		% no info	0/12 (0%)		0/2 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	8/8 (100%)		
		% non	0/8 (0%)		
		% no info	0/8 (0%)		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	8/12 (66.7%)	14/18 (77.8%)	6/7 (85.7%)
		% non	3/12 (25%)	3/18 (16.7%)	0/7 (0%)
		% no info	1/12 (8.3%)	1/18 (5.5%)	1/7 (14.3%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui			
		% non	Pas de données		
		% no info			

Tableau 15 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport à la durée d'administration

DCI	Spécialité	Conformité	Durée d'administration		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto- ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	6/6 (100%)
		% non			0/6 (0%)
		% no info			0/6 (0%)
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	13/13 (100%)	13/13 (100%)	Pas de données
		% non	0/13 (0%)	0/13 (0%)	
		% no info	0/13 (0%)	0/13 (0%)	
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	7/7 (100%)	13/13 (100%)	NA
		% non	0/7 (0%)	0/13 (0%)	
		% no info	0/7 (0%)	0/13 (0%)	
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	6/6 (100%)		
		% non	0/6 (0%)		
		% no info	0/6 (0%)		
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	Pas de données	11/11 (100%)	2/2 (100%)
		% non		0/11 (0%)	0/2 (0%)
		% no info		0/11 (0%)	0/2 (0%)
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	9/9 (100%)		
		% non	0/9 (0%)		
		% no info	0/9 (0%)		
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données	10/10 (100%)	2/2 (100%)
		% non		0/10 (0%)	0/2 (0%)
		% no info		0/10 (0%)	0/2 (0%)
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			

Tableau 16 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport au débit

DCI	Spécialité	Conformité	Débit		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	NA
		% non			
		% no info			
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données			
	% non				
	% no info				
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	4/11 (36.4%)	Pas de données	Pas de données
		% non	7/11 (63.6%)		
		% no info	0/11 (0%)		
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	2/58 (3.4%)		
		% non	56/58 (96.6%)		
		% no info	0/58 (0%)		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	1/1 (100%)	Pas de données	Pas de données
		% non	0/1 (0%)		
		% no info	0/1 (0%)		
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	Pas de données	1/1 (100%)	0/1 (0%)
		% non		0/1 (0%)	1/1 (100%)
		% no info		0/1 (0%)	0/1 (0%)
5_ Emulsion lipidique	Lipovenos® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	6/61 (9.8%)	Pas de données	35/40 (87.5%)
		% non	50/61 (82%)		1/40 (2.5%)
		% no info	5/61 (8.2%)		4/40 (10%)

Tableau 17 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport au débit

DCI	Spécialité	Conformité	Débit		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	7/37 (18.9%)	38/56 (67.9%)	NA
		% non	30/37 (81.1%)	18/56 (32.1%)	
		% no info	0/37 (0%)	0/56 (0%)	
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	0/19 (0%)		
		% non	19/19 (100%)		
		% no info	0/19 (0%)		
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	14/51 (27.5%)	Pas de données	0/44 (0%)
		% non	37/51 (72.5%)		44/44 (100%)
		% no info	0/51 (0%)		0/44 (0%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	2/51 (3.9%)	Pas de données	Pas de données
		% non	49/51 (96.1%)		
		% no info	0/51 (0%)		
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	0/48 (0%)	0/48 (0%)	Pas de données
		% non	48/48 (100%)	48/48 (100%)	
		% no info	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données	1/43 (2.3%)	Pas de données
		% non		42/43 (97.7%)	
		% no info		0/43 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	Pas de données	11/27 (40.7%)	0/3 (0%)
		% non		16/27 (59.3%)	3/3 (100%)
		% no info		0/27 (0%)	0/3 (0%)
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	9/12 (75%)	Pas de données	0/2 (0%)
		% non	3/12 (25%)		2/2 (100%)
		% no info	0/12 (0%)		0/2 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	4/8 (50%)		
		% non	4/8 (50%)		
		% no info	0/8 (0%)		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	2/12 (16.7%)	3/18 (16.7%)	2/7 (28.6%)
		% non	10/12 (83.3%)	15/18 (83.3%)	5/7 (71.4%)
		% no info	0/12 (0%)	0/18 (0%)	0/7 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			

Tableau 18 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport au débit

DCI	Spécialité	Conformité	Débit		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto- ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	1/6 (16.7%)
		% non			5/6 (83.3%)
		% no info			0/6 (0%)
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	Pas de données	1/13 (7.7%)	Pas de données
		% non		12/13 (92.3%)	
		% no info		0/13 (0%)	
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	0/7 (0%)	0/13 (0%)	NA
		% non	7/7 (100%)	13/13 (100%)	
		% no info	0/7 (0%)	0/13 (0%)	
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	0/6 (0%)		
		% non	6/6 (100%)		
		% no info	0/6 (0%)		
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	Pas de données	4/11 (36.4%)	2/2 (100%)
		% non		7/11 (63.6%)	0/2 (0%)
		% no info		0/11 (0%)	0/2 (0%)
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	2/2 (100%)
		% non			0/2 (0%)
		% no info			0/2 (0%)
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			

Tableau 19 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport au solvant de reconstitution

DCI	Spécialité	Conformité	Solvant de reconstitution		
			CSM	MfC	Neofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	NA			
	% non				
	% no info				
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	58/58 (100%)	Pas de données	Pas de données
		% non	0/58 (100%)		
		% no info	0/58 (100%)		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			

Tableau 20 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport au solvant de reconstitution

DCI	Spécialité	Conformité	Solvant de reconstitution		
			CSM	MFC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	12/48 (25%)	3/48 (6.2%)	Pas de données
		% non	33/48 (68.8%)	43/48 (89.6%)	
		% no info	3/48 (6.2%)	3/48 (6.2%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	43/43 (100%)	43/43 (100%)	Pas de données
		% non	0/43 (0%)	0/43 (0%)	
		% no info	0/43 (0%)	0/43 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	9/12 (75%)	Pas de données	14/20 (70%)
		% non	3/12 (25%)		5/20 (25%)
		% no info	0/12 (0%)		1/20 (5%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	4/8 (50%)		
		% non	3/8 (37.5%)		
		% no info	1/8 (12.5%)		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	12/12 (100%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)
		% non	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
		% no info	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			

Tableau 21 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport au solvant de reconstitution

DCI	Spécialité	Conformité	Solvant de reconstitution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto- ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			

Tableau 22 : Conformité des 5 premiers médicaments par rapport à la concentration après reconstitution

DCI	Spécialité	Conformité	Concentration après reconstitution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	NA			
	% non				
	% no info				
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	4/58 (6.9%)	Pas de données	Pas de données
		% non	54/58 (93.1%)		
		% no info	0/58 (0%)		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			

Tableau 23 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport à la concentration après reconstitution

DCI	Spécialité	Conformité	Concentration après reconstitution		
			CSM	MFC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	1/48 (2.1%)	2/48 (4.2%)	Pas de données
		% non	47/48 (97.9%)	46/48 (95.8%)	
		% no info	0/48 (0%)	0/48 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	34/43 (79.1%)	34/43 (79.1%)	Pas de données
		% non	9/43 (20.9%)	9/43 (20.9%)	
		% no info	0/43 (0%)	0/43 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	9/12 (75%)	Pas de données	0/20 (0%)
		% non	3/12 (25%)		20/20 (100%)
		% no info	0/12 (0%)		0/20 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	4/8 (50%)		
		% non	4/8 (50%)		
		% no info	0/8 (0%)		
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	11/12 (91.7%)	11/12 (91.7%)	11/12 (91.7%)
		% non	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)
		% no info	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			

Tableau 24 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport à la concentration après reconstitution

DCI	Spécialité	Conformité	Concentration après reconstitution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto- ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			

Tableau 25 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport au solvant de dilution

DCI	Spécialité	Conformité	Solvant de dilution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	3/7 (42.9%)	7/7 (100%)
		% non		4/7 (57.1%)	0/7 (0%)
		% no info		0/7 (0%)	0/7 (0%)
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	2/2 (100%)		
		% non	0/2 (0%)		
		% no info	0/2 (0%)		
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	70/122 (57.4%)	75/122 (61.5%)
		% non		51/122 (41.8%)	46/122 (37.7%)
		% no info		1/122 (0.8%)	1/122 (0.8%)
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	NA			
	% non				
	% no info				
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	42/42 (100%)	42/42 (100%)
		% non		0/42 (0%)	0/42 (0%)
		% no info		0/42 (0%)	0/42 (0%)
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non		NA	NA
		% no info		NA	NA
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	0/4 (0%)	Pas de données	Pas de données
		% non	4/4 (100%)		
% no info	0/4 (0%)				
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	NA	NA	NA
		% non		NA	NA
		% no info		NA	NA
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	NA	NA	NA
		% non		NA	NA
		% no info		NA	NA
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	NA	NA	NA
		% non		NA	NA
		% no info		NA	NA

Tableau 26 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport au solvant de dilution

DCI	Spécialité	Conformité	Solvant de dilution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	1/2 (50%)	18/21 (85.7%)	18/21 (85.7%)
		% non	1/2 (50%)	3/21 (14.3%)	3/21 (14.3%)
		% no info	0/2 (0%)	0/21 (0%)	0/21 (0%)
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	17/19 (89.5%)		
		% non	2/19 (10.5%)		
		% no info	0/19 (0%)		
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	39/51 (76.5%)	45/51 (88.2%)	45/51 (88.2%)
		% non	7/51 (13.7%)	1/51 (2%)	1/51 (2%)
		% no info	5/51 (9.8%)	5/51 (9.8%)	5/51 (9.8%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	34/34 (100%)	25/34 (73.5%)	25/34 (73.5%)
		% non	0/34 (0%)	9/34 (26.5%)	9/34 (26.5%)
		% no info	0/34 (0%)	0/34 (0%)	0/34 (0%)
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	1/1 (100%)	1/1 (100%)	Pas de données
		% non	0/1 (0%)	0/1 (0%)	
		% no info	0/1 (0%)	0/1 (0%)	
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	0/25 (0%)	0/25 (0%)	Pas de données
		% non	25/25 (100%)	25/25 (100%)	
		% no info	0/25 (0%)	0/25 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	2/2 (100%)	Pas de données	2/2 (100%)
		% non	0/2 (0%)		0/2 (0%)
		% no info	0/2 (0%)		0/2 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	11/12 (91.7%)	11/12 (91.7%)	11/12 (91.7%)
		% non	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
		% no info	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			

Tableau 27 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport au solvant de dilution

DCI	Spécialité	Conformité	Solvant de dilution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto-ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	0/3 (0%)	3/7 (42.9%)	6/7 (85.7%)
		% non	3/3 (100%)	4/7 (57.1%)	1/7 (14.3%)
		% no info	0/3 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	0/4 (0%)		
		% non	4/4 (100%)		
		% no info	0/4 (0%)		
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	12/13 (92.3%)	12/13 (92.3%)	Pas de données
		% non	1/13 (7.7%)	1/13 (7.7%)	
		% no info	0/13 (0%)	0/13 (0%)	
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	Pas de données	9/11 (81.8%)	9/11 (81.8%)
		% non		2/11 (18.2%)	2/11 (18.2%)
		% no info		0/11 (0%)	0/11 (0%)
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	8/9 (88.9%)		
		% non	1/9 (11.1%)		
		% no info	0/9 (0%)		
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données	6/9 (66.7%)	9/9 (100%)
		% non		3/9 (33.3%)	0/9 (0%)
		% no info		0/9 (0%)	0/9 (0%)
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			

Tableau 28 : Conformité des cinq premiers médicaments par rapport à la concentration après dilution

DCI	Spécialité	Conformité	Concentration après dilution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
1_ Héparine (anticoag)	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
	Liquémine® 5 ml = 25000UI (1x5 fiole)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
1_ Héparine (flush)	Héparine 1ml = 50UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	50/122 (41.0%)
		% non			72/122 (59.0%)
		% no info			0/122 (0%)
	Héparine sodique 5ml = 500UI (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Flush hépariné pédiatrique 20ml = 10UI HUG (1x10 amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
2_ Morphine sulfate	Morphine HCl 1ml = 1mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1ml = 10mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl 1 ml = 20 mg (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Morphine HCl Bioren 100ml = 100mg (perf)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
3_ Paracétamol	Perfalgan® Enf/Nour 500mg = 50ml (1x12 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Pro-dafalgan® 1 g (1x5 amp) Pro-dafalgan® 2 g (1x8 amp)	% oui	0/4 (0%)	Pas de données	Pas de données
		% non	4/4 (100%)		
		% no info	0/4 (0%)		
4_ Epoétine $\alpha$ $\beta$	Recormon® PS 0.3ml = 1000UI (1x6 seringues)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	EPREX 400UI HUG (seringue)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
5_ Emulsion lipidique	Lipovenös® émulsion p/perf 20% 100ml; 250ml; 500ml (flacon)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			

Tableau 29 : Conformité des médicaments n°6 à 15 par rapport à la concentration après dilution

DCI	Spécialité	Conformité	Concentration après dilution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
6_ Furosémide	Lasix® 2ml = 20mg (1x5 amp) Lasix® 4ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	1/21 (4.8%)
		% non			20/21 (95.2%)
		% no info			0/21 (0%)
	Lasix® 25ml = 250mg (1x5 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
7_ Gentamicine	Garamycine® 2ml = 20mg (1x25 amp) Garamycine® 2ml = 80mg (1x25 amp)	% oui	14/51 (27.5%)	Pas de données	0/51 (0%)
		% non	37/51 (72.5%)		51/51 (100%)
		% no info	0/51 (0%)		0/51 (0%)
8_ Midazolam	Dormicum® 10ml = 50mg (1x5 amp) Dormicum® 3ml = 15mg (1x5 amp)	% oui	0/34 (0%)	Pas de données	Pas de données
		% non	34/34 (100%)		
		% no info	0/34 (0%)		
9_ Amoxicilline	Clamoxyl® 250 mg (1x10 amp) Clamoxyl® 500 mg (1x10 amp)	% oui	1/1 (100%)	Pas de données	Pas de données
		% non	0/1 (0%)		
		% no info	0/1 (0%)		
10_ Oméprazole	Antra® i.v. p/injection subst sèche 10ml = 40mg (1x5 amp)	% oui	0/25 (0%)	0/25 (0%)	Pas de données
		% non	25/25 (100%)	25/25 (100%)	
		% no info	0/25 (0%)	0/25 (0%)	
11_ Inositol	Inositol 5% 1ml = 50mg, 2.5ml HUG (1x5 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	Pas de données
		% non			
		% no info			
12_ Tocophérol	Ephynal® 2ml = 100mg (1x6 amp)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
13_ Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 10ml = 20mmol (1x5 amp)	% oui	Pas de données	27/27 (100%)	0/27 (0%)
		% non		0/27 (0%)	27/27 (100%)
		% no info		0/27 (0%)	0/27 (0%)
14_ Céfazoline	Cefazoline® Biochemie 1g pdre p/sol inj i.m/i.v. (1x10 amp)	% oui	2/2 (100%)	Pas de données	0/2 (0%)
		% non	0/2 (0%)		2/2 (100%)
		% no info	0/2 (0%)		0/2 (0%)
	Kefzol® 1g (amp)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
15_ Vancomycine	Vancocin® 500mg (amp)	% oui	4/12 (33.3%)	4/12 (33.3%)	0/12 (0%)
		% non	8/12 (66.7%)	8/12 (66.7%)	12/12 (100%)
		% no info	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
	Vancomycine 50mg = 10ml 5mg/ml HUG (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			

Tableau 30 : Conformité des médicaments n°16 à 20 par rapport à la concentration après dilution

DCI	Spécialité	Conformité	Concentration après dilution		
			CSM	MfC	Néofax
<i>Littérature.....</i>					
16_ Phyto-ménadione	Konakion <sup>®</sup> MM paediatric 0.2ml = 2mg (1x5 amp)	% oui	0/3 (0%)	0/7 (0%)	Pas de données
		% non	3/3 (100%)	7/7 (100%)	
		% no info	0/3 (0%)	0/7 (0%)	
	Konakion <sup>®</sup> MM 1ml = 10mg (1x5 amp)	% oui	0/4 (0%)		
		% non	4/4 (100%)		
		% no info	0/4 (0%)		
17_ Milrinone	Corotrop <sup>®</sup> 10mg = 10ml (1x10 amp)	% oui	2/13 (15.4%)	1/13 (7.7%)	Pas de données
		% non	11/13 (84.6%)	12/13 (92.3%)	
		% no info	0/13 (0%)	0/13 (0%)	
18_ Propofol	Propofol <sup>®</sup> 1% 20ml = 200mg (1x5 fiole) Propofol <sup>®</sup> 1% bout 100ml = 1g (bout)	% oui	NA	NA	NA
		% non			
		% no info			
	Disoprivan <sup>®</sup> PFS 1% 50ml = 500mg (seringue)	% oui	NA		
		% non			
		% no info			
19_ Dobutamine	Dobutamine <sup>®</sup> liquid Fresenius 50ml = 250mg (1x10 fiole)	% oui	Pas de données	4/11 (36.4%)	4/11 (36.4%)
		% non		7/11 (63.6%)	7/11 (63.6%)
		% no info		0/11 (0%)	0/11 (0%)
	Dobutrex <sup>®</sup> 20ml = 250mg (fiole)	% oui	2/9 (22.2%)		
		% non	7/9 (77.8%)		
		% no info	0/9 (0%)		
20_ Adrénaline	Adrénaline 5ml = 5mg 1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données	Pas de données	9/9 (100%)
		% non			0/9 (0%)
		% no info			0/9 (0%)
	Adrénaline 1mg = 10ml 0.1mg/ml HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			
	Adrénaline 1ml = 1mg HUG (1x10 amp)	% oui	Pas de données		
		% non			
		% no info			



