

Université de Genève

Faculté des Sciences

Section des sciences pharmaceutiques

Hôpitaux Universitaires de Genève

Direction des opérations

Service de pharmacie

---

# **Elaboration d'un outil d'optimisation de traitement pharmacothérapeutique en néonatalogie et mesure de la variabilité des pratiques en Suisse**

par

Thomas RUDOLF VON ROHR

Maîtrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière (MAS)

Genève, janvier 2017

---

## **Supervision**

Dr Caroline Fonzo-Christe, Pharmacienne adjointe, Responsable du secteur d'Assistance pharmaceutique, Pharmacie des HUG

Dr Riccardo Pfister, Médecin-adjoint agrégé responsable d'unité, Service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques, HUG

Prof. Pascal Bonnabry, Pharmacien-chef, Pharmacie des HUG

## RÉSUMÉ

La néonatalogie est un domaine complexe où les prescriptions sont nombreuses, à risque et basées sur de faibles évidences. La prescription y est peu protocolée et fait très souvent l'objet d'utilisation *off label* et *unlicensed* des médicaments.

Des taux d'erreurs de prescription importants, supérieurs à ceux de chez l'adulte et de l'enfant, ont été documentés dans cette population et les nouveau-nés sont à risque d'événements indésirables graves liés aux médicaments en raison de leur immaturité.

Un outil de détection des prescriptions potentiellement inappropriées pourrait être utile pour la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des nouveau-nés hospitalisés.

Ce travail avait pour but l'élaboration d'un recueil de recommandations actuelles concernant la prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né, la mesure de la variabilité des pratiques de prescription médicamenteuse en néonatalogie en Suisse, entre centres et entre prescripteurs, et le développement d'un outil modulaire de revue de traitement à critères explicites, spécifiques à la néonatalogie. Le projet a été construit en deux parties avec (1) une large revue de littérature ayant permis d'identifier des recommandations de sociétés savantes ou d'autres institutions concernant la pharmacothérapie du nouveau-né et (2) la transformation des résultats obtenus lors de la revue de littérature en des items validés et leur confrontation aux jugements et aux pratiques de quelques experts au cours d'une phase exploratoire d'un processus Delphi. Lors de cette validation Delphi, les experts devaient donner pour chaque item, leur niveau d'accord et le niveau d'utilité et dire si l'item correspondait avec les pratiques dans leur institution. Ils pouvaient également proposer l'ajout d'une étude à la liste de références de l'item.

Au total, 1375 recommandations ont été identifiées lors de la revue de littérature sur 55 thématiques. La validation préliminaire des recommandations et la sélection des items ont permis d'élaborer un questionnaire structuré. A la suite des étapes de transformations, 158 items ont été formulés et soumis à l'avis de 9 experts. Pour près de 90% des items, plus de 65% des experts ont dit être tout à fait d'accord ou d'accord avec le message principal et aucun item n'a été jugé inutile. Il est en revanche difficile d'estimer la variabilité des pratiques à ce stade sur la base d'un collectif de 9 experts.

A notre connaissance, ce travail est la première démarche visant l'élaboration d'un outil de revue de traitement adapté à la néonatalogie. Cette discipline peut grandement bénéficier d'un tel outil de par sa complexité, le manque de connaissance sur la pharmacothérapie qui s'y applique et le fait qu'elle traite d'une population à haut risque d'événements indésirables médicamenteux. Il sera maintenant nécessaire de recruter de nouveaux experts afin de mener à bien la validation des items élaborés dans ce travail et déterminer la variabilité des pratiques en Suisse.

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef de la pharmacie des HUG, pour son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail, ainsi que pour sa gestion de la pharmacie qui nous permet de travailler dans une si bonne ambiance.

Un immense merci au Dr Caroline Fonzo-Christe, pharmacienne adjointe responsable du secteur d'assistance pharmaceutique et superviseuse principale de ce travail, pour avoir imaginé ce projet et s'être battue pour sa réalisation, pour m'avoir fait découvrir le monde passionnant de la néonatalogie, pour ses encouragements et sa grande disponibilité, avec le sourire.

Je tiens à remercier le Professeur Peter Rimensberger, médecin-chef du service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques pour son accord pour la réalisation de cette étude dans son service et avec ses collaborateurs. Je remercie également le Dr Riccardo Pfister, médecin adjoint agrégé responsable de l'unité de néonatalogie des HUG et superviseur de ce travail, pour son soutien au projet au sein de son unité, pour ses conseils et son esprit critique.

Un énorme merci à Roberta de Luca, médecin cadre de l'unité de néonatalogie des HUG, pour tout le temps qu'elle a accordé à ce travail, pour sa passion au partage de son savoir en néonatalogie, pour sa rigueur et son esprit critique et méthodologique. Je lui souhaite tout le meilleur pour sa nouvelle carrière. Merci beaucoup à Sébastien Fau, médecin cadre de l'unité de néonatalogie, pour son soutien au projet, ses idées originales et ses critiques constructives, notamment au sujet de l'*evidence based medicine*. Merci à toute l'équipe de néonatalogie des HUG qui m'a accueilli au sein de leur unité et m'a permis de participer aux visites médicales.

Merci à Majed Al Sweidi, pour avoir repris mon *franglish* dans ce travail et l'avoir transformé en bon anglais canadien, pour me permettre d'entretenir mon anglais parlé et pour son soutien. Thanks bro.

Merci à Audes Desnoyer et Bertrand Guignard pour leurs conseils concernant la conduite du projet, et pour leur travail sur l'outil PIM-Check qui a inspiré cette étude.

Je tiens à remercier tous mes collègues de la pharmacie des HUG et particulièrement mes collègues de bureau et collègues MAS : Sandrine, Claude, Pauline, Anne-Laure, Laurent, Liliane, Thérèse, Audrey, Faustine et Mégane. Merci à Slim pour son ingéniosité dans les bizutages.

Un grand merci à Camille Fauchère, pharmacienne MAS au CHUV pour avoir merveilleusement bien tenu son rôle de binôme au cours de ces trois années de formation, que ce soit pour me rappeler les dates des formations, pour sa collaboration lors des travaux en groupe ou son soutien durant ce travail.

Merci à mes amis qui ne me voient plus depuis un an mais qui ne m'oublient pas. Un immense merci à ma famille et ma belle famille qui me soutiennent au quotidien, en particulier à mes parents qui m'ont toujours soutenu et m'ont transmis, malgré ma forte résistance, le goût du

travail bien fait. Merci, de tout mon cœur, à ma future femme, Marie Rudolf von Rohr(-Schnyder), qui m'a supporté, soutenu, motivé durant ces trois dernières années et qui va devoir le faire encore pendant au moins trois ans de thèse. Je ne pourrais pas fournir tout ce travail si je ne me sentais pas si bien dans ma vie privée, et ça c'est grâce à vous.

## TABLE DES MATIÈRES

|  |     |
|--|-----|
| Résumé.....  | i   |
| Remerciements .....  | ii  |
| Table des matières.....  | iv  |
| Liste des figures et tableaux.....   | vii |
| 1 NÉONATOLOGIE .....   | 1   |
| 1.1 Définitions .....  | 1   |
| 1.2 Une discipline récente.....  | 3   |
| 1.3 Néonatalogie en Suisse .....   | 4   |
| 1.3.1 Organisation de la néonatalogie en Suisse .....                          | 4   |
| 1.3.2 Épidémiologie .....  | 7   |
| 2 SÉCURITÉ DE LA PHARMACOTHÉRAPIE EN NÉONATOLOGIE.....                         | 9   |
| 2.1 Contexte .....   | 9   |
| 2.1.1 Spécificités de la pharmacothérapie en néonatalogie.....                 | 9   |
| 2.2 Risques liés à la pharmacothérapie en néonatalogie .....                   | 18  |
| 2.2.1 Les erreurs médicamenteuses .....  | 18  |
| 2.2.2 Variabilité des pratiques.....   | 25  |
| 2.2.3 Sécurisation de la pharmacothérapie .....                                | 26  |
| 2.3 Outils de revue de traitement .....  | 32  |
| 2.3.1 Gériatrie .....  | 34  |
| 2.3.2 Médecine interne.....  | 35  |
| 2.3.3 Pédiatrie.....   | 35  |
| 3 LA MÉTHODE DELPHI.....   | 36  |
| 3.1 Organisation du processus Delphi.....                                      | 37  |
| 3.2 La formation d'une équipe de pilotage.....                                 | 38  |
| 3.3 Sélection des experts.....   | 38  |
| 3.4 La méthode Delphi dans l'élaboration d'outils de revue de traitement ..... | 38  |
| 4 ÉLÉMENTS CLÉS .....  | 40  |
| 5 OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAVAIL .....  | 41  |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 6     | REVUE DE LITTÉRATURE .....   | 42 |
| 6.1   | Introduction .....   | 42 |
| 6.2   | Méthodes .....   | 46 |
| 6.2.1 | Champs de la revue .....   | 47 |
| 6.2.2 | Critères d'inclusion des études dans cette revue .....   | 48 |
| 6.2.3 | Niveau d'évidence et niveau de recommandation .....  | 49 |
| 6.2.4 | Présentation des résultats.....  | 50 |
| 6.3   | Résultats.....   | 51 |
| 6.4   | Discussion.....  | 54 |
| 6.5   | Conclusion .....   | 55 |
| 7     | ÉLABORATION D'UN OUTIL DE REVUE DE TRAITEMENT EN NÉONATOLOGIE ET<br>MESURE DE LA VARIABILITÉ DES PRATIQUES EN SUISSE ..... | 56 |
| 7.1   | Introduction .....   | 56 |
| 7.2   | Méthodes .....   | 56 |
| 7.2.1 | Déroulement du projet.....   | 56 |
| 7.2.2 | Synthèse des recommandations .....   | 57 |
| 7.2.3 | Validation des recommandations .....   | 57 |
| 7.2.4 | Formulation sous forme d'item .....  | 59 |
| 7.2.5 | Sélection des items.....   | 61 |
| 7.2.6 | Mise en forme du Questionnaire structuré en vue du premier tour de l'Enquête<br>Delphi                                     | 61 |
| 7.2.7 | Identification et sélection des experts.....   | 63 |
| 7.2.8 | Organisation du premier tour de delphi .....   | 63 |
| 7.2.9 | collecte, Interprétation et utilisation des résultats .....  | 63 |
| 7.3   | Résultats.....   | 65 |
| 7.3.1 | Elaboration du questionnaire structuré .....   | 65 |
| 7.3.2 | Sélection des experts.....   | 66 |
| 7.3.3 | Processus de validation Delphi .....   | 66 |
| 7.3.4 | variabilité des pratiques.....   | 69 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 7.3.5 | Propositions d'ajouts d'études à la liste de références ..... | 70 |
| 7.3.6 | Taux de réponse par item .....                                | 70 |
| 7.3.7 | Commentaires sur les items et commentaires généraux .....     | 70 |
| 7.4   | Discussion.....   | 70 |
| 7.4.1 | Sélection préliminaire des recommandations .....              | 71 |
| 7.4.2 | Validation selon la méthode Delphi .....                      | 71 |
| 7.4.3 | Variabilité des pratiques .....                               | 72 |
| 7.4.4 | Forces de la méthode .....                                    | 72 |
| 7.4.5 | Limites de l'étude .....                                      | 74 |
| 7.4.6 | Perspectives .....  | 74 |
| 7.5   | Conclusion .....  | 76 |
| 8     | CONCLUSION.....   | 77 |
| 9     | ANNEXES .....   | 93 |

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Terminologie des âge utilisés en néonatalogie (adapté de AAP 2004 <sup>10</sup> ). .....  | 3  |
| Figure 2: Répartition des centre de néonatalogie de niveau III, IIB et IIA en Suisse.....  | 6  |
| Figure 3: Naissances vivantes en Suisse, de 1990 à 2015.. .....  | 7  |
| Figure 4 : Naissances vivantes selon l'âge gestationnel en 2015 en Suisse .....  | 8  |
| Figure 5 : Représentation schématique de l'ontogénèse liée au métabolisme des médicaments .....  | 12 |
| Figure 6: Evolution des régulations concernant les médicaments à usage pédiatrique aux Etats-Unis et en Europe. ....   | 14 |
| Figure 7: Diagramme d'Ishikawa illustrant les différentes étapes du processus médicamenteux avec quelques exemples d'erreurs pouvant y survenir .....              | 19 |
| Figure 8: Illustration des termes d'évènement indésirable médicamenteux, d'effet indésirable médicamenteux et d'erreur médicamenteuse au travers de cinq cas ..... | 21 |
| Figure 9: Les erreurs de prescriptions.....  | 22 |
| Figure 10: Liste non-exhaustive de facteurs de risque d'erreurs spécifique à la néonatalogie. ....   | 24 |
| Figure 11: Structure globale de la sécurisation de la pharmacothérapie dans le système de soins .....  | 27 |
| Figure 12: Modèle de prise de décision. ....   | 33 |
| Figure 13: Méthode Delphi .....  | 37 |
| Figure 14: Nombre d'articles par année pour la recherche du terme Mesh "Newborn" sur Medline .....   | 42 |
| Figure 15: Système d'évaluation du niveau de recommandation .....  | 49 |
| Figure 16: Système d'évaluation du niveau de recommandation .....  | 50 |
| Figure 17 : Nombre de recommandations identifiées par chapitre .....   | 52 |
| Figure 18: Proportions des niveaux de recommandation des recommandations identifiées lors de la revue de littérature.....  | 53 |
| Figure 19 : Etapes du projet .....   | 53 |
| Figure 20: Structure d'un item .....   | 57 |
| Figure 21: Processus de sélection des recommandations.....   | 65 |
| Figure 22: Tableau résumé du niveau d'accord. ....   | 65 |
| Figure 23: Nombre d'items selon le niveau d'accord avec le message principal des items. ....   | 67 |
| Figure 24: Nombre d'items selon le niveau d'accord avec le message principal des items et le niveau de recommandation. ....  | 68 |



|  |    |
|--|----|
| Tableau 1: Niveaux de soins des unités de néonatalogie en Suisse .....   | 5  |
| Tableau 2: Méthodes de sécurisation du flux du médicament injectable en néonatalogie.....  | 28 |
| Tableau 3: Liste non exhaustive d'outils de revue de traitement à critères explicites basés sur une méthodologie Delphi et leur principales caractéristiques ..... | 39 |
| Tableau 4: Comparaison de 5 systèmes de gradation des niveaux d'évidence et de recommandation .....  | 45 |
| Tableau 5: présentation des informations collectées lors de la revue de littérature. ....  | 50 |
| Tableau 6: Nom et fonction des experts ayant validé des chapitres ou sous-chapitres .....  | 58 |
| Tableau 7: Caractéristiques principales des experts .....  | 66 |
| Tableau 8: Tableau résumé du niveau d'accord.. ....  | 67 |
| Tableau 9: Seuils d'utilité et nombre d'items .....  | 69 |
| Tableau 10: Réponses résumées du niveau de correspondance des items avec les pratiques des experts.<br>.....   | 69 |

# 1 NÉONATOLOGIE

## 1.1 DÉFINITIONS

L'étude de la néonatalogie requiert de connaître un certain nombre de définitions. Ainsi, les termes les plus couramment utilisés dans ce domaine sont définis ci-dessous.

La **néonatalogie** ou *médecine néonatale* est une sous-spécialité de la pédiatrie qui s'intéresse au nouveau-né<sup>1</sup>. Elle réunit les connaissances sur les mécanismes d'adaptation à la vie aérienne et les soins préventifs ou curatifs des maladies révélées dans les premiers jours de vie<sup>2</sup>.

La **périnatalogie** ou *médecine périnatale* est un concept réunissant obstétriciens et néonatalogues autour de l'étude de la femme, du fœtus et du nouveau-né, de la 28<sup>e</sup> semaine de gestation au 7<sup>e</sup> jour suivant l'accouchement<sup>3,4</sup>.

Un **nouveau-né** est un enfant qui a moins de 28 jours d'*âge corrigé* (cf. ci-dessous pour la définition). Cette période néonatale, de la naissance au 28<sup>e</sup> jour de vie correspond à la période où le risque de décès est le plus élevé<sup>5</sup>.

Cependant, un enfant né prématurément peut être hospitalisé en unité de néonatalogie durant bien plus que 28 jours.

Un **enfant prématuré** est un enfant né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Cette notion recouvre trois sous-catégories<sup>6</sup>:

- la prématurité extrême (<28 SA) ou *extremely preterm birth* en anglais ; on parle alors de *très grand prématuré* ;
- la grande prématurité (entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> SA), *very preterm birth* en anglais ; il s'agit des *grands prématurés*;
- la prématurité moyenne, voire tardive (entre la 32<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> SA), respectivement *moderate preterm birth* et *late preterm birth* en anglais ; ces enfants sont appelés *prématurés*. La prématurité tardive est généralement considérée entre la 34<sup>e</sup> et 37<sup>e</sup> SA.

Un **nouveau-né à terme** est défini par une naissance entre la 37<sup>e</sup> SA et la 41<sup>e</sup> SA. A partir de la 41<sup>e</sup> semaine, on parle également de grossesse tardive. Lors d'une naissance à la 42<sup>e</sup> semaine ou plus, le nouveau-né est considéré comme un nouveau-né *post-terme* (ou *post-mature*)<sup>7</sup>.

Cette classification basée sur l'*âge gestationnel* permet au néonatalogue de mieux identifier les enfants à hauts risques de complications<sup>8</sup>. Une autre classification couramment utilisée est celle qui repose sur le poids de naissance (PN)<sup>9</sup> :

- faible poids de naissance (<2500 g), *low birth weight (LBW)* ;
- très faible poids de naissance (<1500 g), *very low birth weight (VLBW)* ;
- extrêmement faible poids de naissance (<1000 g), *extremely low birth weight (ELBW)*.

Le **poinds de naissance (PN)** est le premier poids du fœtus ou du nouveau-né obtenu après la naissance. Lors de naissance vivante, ce poids devrait être mesuré dans la première heure de vie. La catégorie des enfants d'extrêmement faible PN est comprise dans celle des très faible PN qui est elle-même comprise dans celle des faibles PN<sup>9</sup>.

Ensemble, ces deux classifications aident le néonatalogue à catégoriser les nouveau-nés, à guider les choix thérapeutiques et évaluer les risques de morbidité et mortalité<sup>8</sup>.

Plusieurs âges sont utilisés pour décrire les nouveau-nés (figure 1). L'**âge gestationnel (AG)** est le temps écoulé depuis le premier jour des dernières menstruations jusqu'au jour de naissance. Le premier jour des dernières règles survient à peu près 2 semaines avant l'ovulation. Elle est généralement utilisée pour estimer la date de l'accouchement étant donné qu'elle est fiable et que la plupart des femmes la connaissent et ignorent la date de leur ovulation. Cet âge est exprimé soit de manière précise (au jour près), soit en nombre de semaines complétées. Ainsi, pour un fœtus de 25 semaines et 5 jours, il sera dit que son âge gestationnel est de 25<sup>+5</sup> SA (ou 25<sup>+5/7</sup> SA) ou plus simplement de 25 SA<sup>10</sup>.

L'**âge chronologique** décrit le temps écoulé depuis la naissance. Il correspond à l'âge usuellement utilisé chez l'enfant et l'adulte<sup>10</sup>.

L'**âge post-menstruel** correspond à l'âge gestationnel additionné à l'âge chronologique. Il est exprimé en semaines et est très utilisé pour décrire les nouveau-nés prématurés durant la période néonatale. Ainsi, un enfant né à 33 semaines d'âge gestationnel et ayant 10 semaines de vie a un âge post-menstruel de 43 semaines<sup>10</sup>.

Finalement, l'**âge corrigé** d'un enfant prématuré est son âge depuis la date prévue de sa naissance. C'est-à-dire l'âge chronologique qu'il aurait s'il était né, comme prévu, à 40 SA<sup>10</sup>. On l'obtient en soustrayant le nombre de semaines de prématurité à l'âge chronologique selon la formule suivante :

$$\begin{aligned} \text{Age corrigé [semaines]} = \\ \text{âge chronologique [semaines]} - (40 \text{ semaines} - \text{âge gestationnel [semaines]}) \end{aligned}$$

Ainsi, un enfant de 20 mois né à un âge gestationnel de 32 SA aurait un âge corrigé de 18 mois :

$$20 \text{ mois} - (40 \text{ semaines} - 32 \text{ semaines}) = 20 \text{ mois} - 8 \text{ semaines} = 20 \text{ mois} - 2 \text{ mois} = 18 \text{ mois}$$

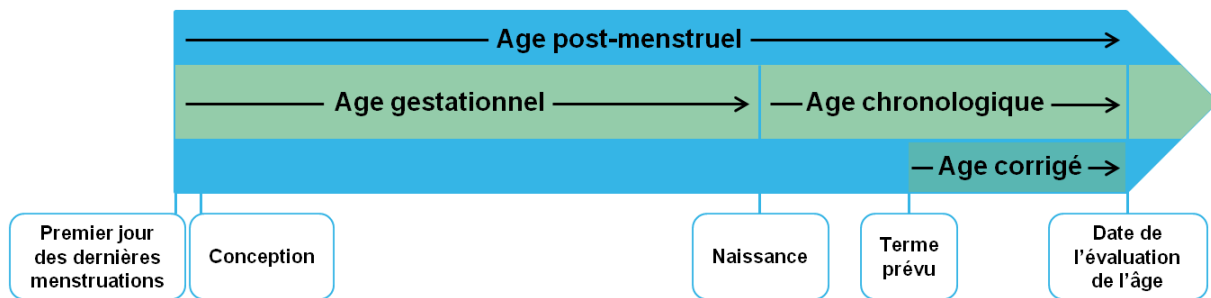


Figure 1 : Terminologie des âges utilisés en néonatalogie (adapté de AAP 2004<sup>10</sup>).

## 1.2 UNE DISCIPLINE RÉCENTE

Avant la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les nouveau-nés et nourrissons étaient grandement ignorés par la médecine. En effet, même si certains médecins les étudiaient déjà, aucune institution ne leur était dédiée et la mortalité était élevée (plus de 23% des naissances en 1870 aux Etats-Unis)<sup>11</sup>.

A cette période et jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, les soins et la surveillance des nouveau-nés étaient considérés comme le prolongement de la grossesse et donc de la responsabilité de l'obstétricien<sup>2</sup>. Ces années virent l'apparition et le développement des couveuses en France, l'instauration d'unités spécialisées sur les soins des nouveau-nés et nourrissons, la description de diverses maladies spécifiques à cette population et l'arrivée des premiers traitements<sup>11,12</sup>.

Cependant, le début de la néonatalogie moderne ne survint que vers le milieu du XX<sup>e</sup> siècle. La société américaine de pédiatrie édita la première version des standards et recommandations pour les soins hospitaliers du nouveau-né en 1948 et quelques années plus tard, Alexandre Shaffer créa les termes « néonatalogie » et « néonatalogue » dans son ouvrage « Disease of the newborn » en 1960<sup>12,13</sup>. Dès lors, un nombre grandissant de pédiatres se consacrèrent uniquement à la néonatalogie amenant de grandes avancées au niveau technologique comme dans la compréhension de la physiologie et de la physiopathologie du nouveau-né<sup>2,13</sup>. Ainsi, le développement et la vulgarisation de moyens de surveillance biologique et mécanique, de techniques d'assistance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation assistée, pression positive continue) et de nouveaux traitements (corticothérapie anténatale, surfactant exogènes) ont grandement amélioré la survie des enfants prématurés et nouveau-nés en détresse vitale dès les années 1960<sup>2</sup>. Au cours de la deuxième partie du XX<sup>e</sup> siècle, le taux de mortalité des prématurés de moins de 1500 g est passé de 85% à moins de 15%<sup>2</sup>.

## 1.3 NÉONATOLOGIE EN SUISSE

### 1.3.1 ORGANISATION DE LA NÉONATOLOGIE EN SUISSE

En Suisse, la première unité de soins intensifs de néonatalogie a vu le jour en 1967, à Lausanne. Le service de néonatalogie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) reste aujourd'hui le plus grand du pays avec 40 lits<sup>14</sup>.

Celui-ci, comme l'ensemble des services de néonatalogie en Suisse, a pour but la prise en charge des nouveau-nés prématurés ainsi que de tous les nouveau-nés à terme dont l'état nécessite des soins ou une surveillance intensive<sup>15</sup>. Les nouveau-nés prématurés représentent environ 50% des patients admis<sup>14</sup>.

L'unité de néonatalogie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) est composée de 23 lits. Huit d'entre eux sont des lits de soins intermédiaires et 15 sont des lits de soins intensifs, dont trois sont situés dans l'unité des soins intensifs de pédiatrie.

Environ 500 patients par an sont admis dans l'unité avec un taux d'occupation moyen de 100%. Parmi ces patients, près de deux tiers sont des nouveau-nés prématurés, 20% sont des grands prématurés et un peu moins de 10% sont des très grands prématurés.

Les principales indications d'admission sont la prématurité, le syndrome de détresse respiratoire et la suspicion d'infection.

L'unité de néonatalogie regroupe 14 médecins, dont cinq médecins internes, sept chefs de clinique, un adjoint et un adjoint agrégé responsable de l'unité. Au total, environ 70 infirmières y travaillent. L'unité de néonatalogie et celle des soins intensifs de pédiatrie forment ensemble un service placé sous la responsabilité d'un médecin chef.

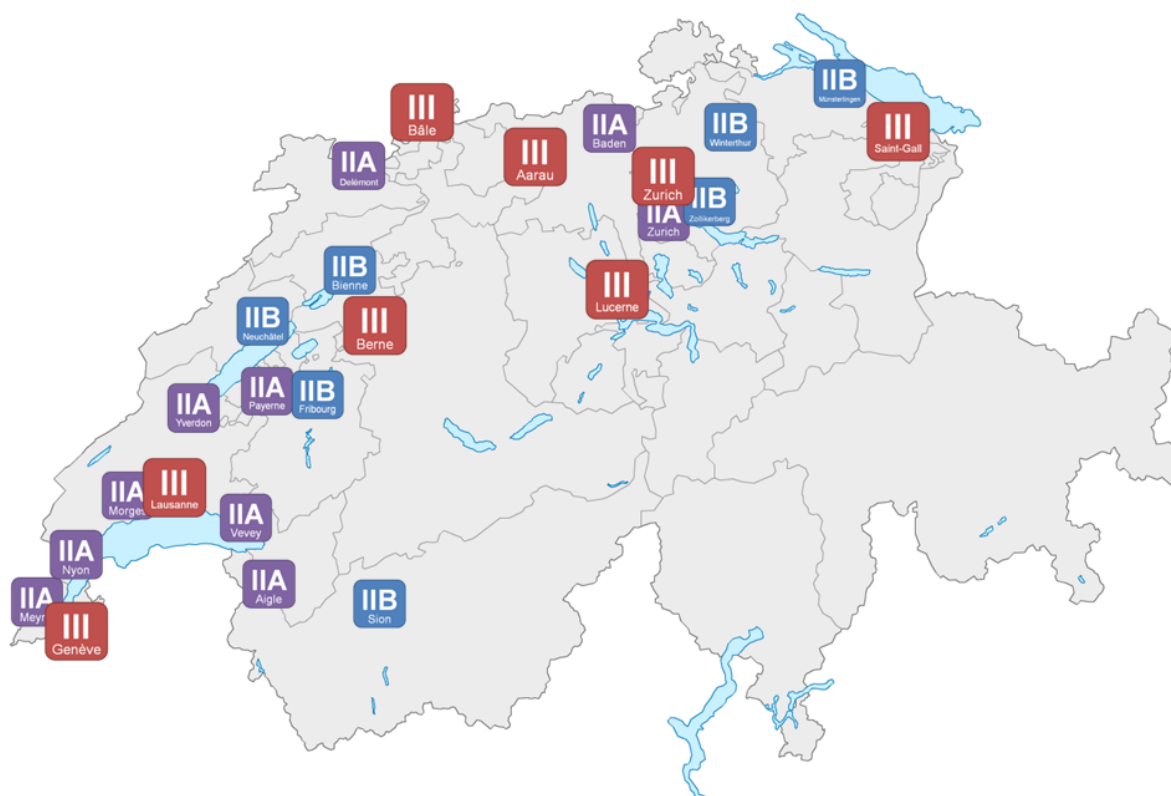
Les centres de néonatalogie suisses sont catégorisés selon cinq niveaux de soins, allant de la nurserie d'une maternité à l'unité de soins intensifs de néonatalogie.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques principales de ces niveaux :

Tableau 1: Niveaux de soins des unités de néonatalogie en Suisse<sup>16,17</sup>

| Niveau | Description   | Mission  |
|--------|---|--|
| I      | Maternité prenant en charge des nouveau-nés en bonne santé dès 35 0/7 semaines de grossesse.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réanimation à la naissance si besoin ;</li> <li>• Soins du nouveau-né sain et du prématuré stable de <b>≥35 semaines</b> de gestation et <b>≥2000 g</b> ;</li> <li>• Stabilisation des prématurés de &lt;35 semaines et/ou &lt;2000g et nouveau-nés instables à terme jusqu'au transfert dans une unité de niveau plus élevé.</li> </ul>  |
| IIA    | Service de néonatalogie avec une station de soins standards néonataux (dans un hôpital de soins généraux pouvant accueillir des grossesses à risque modéré).  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les critères ci-dessus ;</li> <li>• Soins du prématuré de <b>≥34<sup>0/7</sup></b> semaines de gestation et <b>≥1500 g</b> qui ne devrait pas nécessiter de soins intensifs en urgence ;</li> <li>• Réanimer et stabiliser des prématurés et autres nouveau-nés en état critique afin de permettre le transfert vers une unité de niveau III ;</li> <li>• Accueillir des nouveau-nés stables d'âge post-menstruel de <b>≥32<sup>0/7</sup></b> semaines, en convalescence à la suite d'un séjour en soins intensifs.</li> </ul> |
| IIB    | Service de néonatalogie avec une station de soins intermédiaires néonataux.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les critères ci-dessus ;</li> <li>• Soins du prématuré de <b>≥32<sup>0/7</sup> semaines</b> de gestation et <b>≥1250 g</b> qui ne devrait pas nécessiter de soins intensifs en urgence ;</li> <li>• Etre à même d'administrer une nutrition parentérale ou fournir une assistance respiratoire par ventilation en pression positive continue.</li> <li>• Accueillir des nouveau-nés stables d'âge post-menstruel de <b>≥30<sup>0/7</sup></b> semaines, en convalescence à la suite d'un séjour en soins-intensifs.</li> </ul>  |
| III    | Service de néonatalogie avec une unité de soins intensifs néonataux, formant avec la maternité un centre tertiaire de périnatalogie (où sont adressés tous les nouveau-nés en état critique, si possible avant la naissance). | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les critères ci-dessus ;</li> <li>• Soins du prématuré de <b>&lt;32<sup>0/7</sup></b> ;</li> <li>• Prise en charge de <b>toutes les pathologies néonatale</b> de la naissance jusqu'au moins la fin de la période néonatale (28 jours d'âge chronologique ou 44 semaines d'âge post-menstruel pour les prématurés).</li> </ul>   |

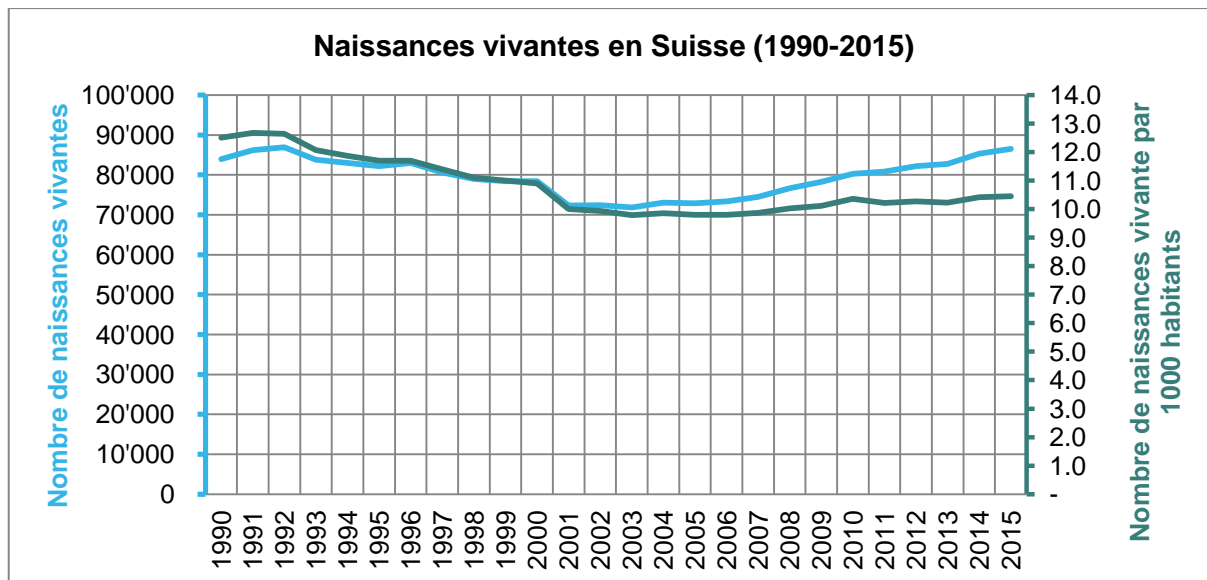
En Suisse, il existe huit centres de niveau III, sept centres de niveau IIB et dix centres de niveau IIA. La figure 2 montre la répartition de ces centres.



**Figure 2: Répartition des centres de néonatalogie de niveau III, IIB et IIA en Suisse.** Centres de niveau III : Kantonsspital Aarau, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Inselspital Bern, Hôpitaux Universitaires Genevois, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Kantonsspital Luzern, Ostschweizer Kinderspital, UniversitätsSpital Zürich. Centres de niveau IIB : Kinderspital Wildermeth (Bienne), Hôpital Fribourgeois, Spitaler Thurgau (Münsterlingen), Hôpital Neuchâtelois, Hôpital du Valais (Sion), Kantonsspital Winterthur, Spital Pfllegi-Neumünster (Zollikerberg). Centres de niveau IIA : Hôpital Riviera Chablais Vaud-Valais (Aigle), Kantonsspital Baden, Hôpital du Jura (Delémont), Hôpital de la Tour (Meyrin), Ensemble Hospitalier de la Côte (Morges), Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique (Nyon), Hôpital Intercantonal de la Broye (Payerne), Hôpital Riviera Chablais Vaud-Valais (Vevey), Etablissement Hospitalier du Nord Vaudois (Yverdon-les-Bains), Stadtsipital Triemli (Zurich).

### 1.3.2 ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2015, 86'559 enfants sont nés vivants en Suisse. Cette valeur est en constante augmentation depuis une dizaine d'années, ce qui peut être en partie expliqué par l'accroissement de la population (figure 3)<sup>18</sup>.



**Figure 3: Naissances vivantes en Suisse, de 1990 à 2015 (source : OFS<sup>18</sup>).** A partir de 2001, on ne compte que les événements des personnes qui ont un domicile permanent en Suisse. Dès 2010, changement de définition pour la population résidente permanente: la population résidente permanente comprend désormais les personnes dans le processus d'asile résidant depuis 12 mois ou plus en Suisse.

Parmi ces naissances vivantes, environ 7% surviennent prématurément, c'est-à-dire avant la 37<sup>e</sup> semaine de gestation. Cela représente 6146 naissances en Suisse en 2015<sup>18,19</sup>.



La grande majorité des naissances prématurées concernent des enfants nés entre la 32<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine de gestation, les grands prématurés et très grands prématurés ne représentant respectivement que 0.7% et 0.3% des naissances vivantes (figure 4)<sup>19</sup>. Ces proportions n'ont que très peu varié depuis 2007<sup>20</sup>.

Le taux de naissances prématurées en Suisse est légèrement plus élevé que la moyenne européenne qui est de 6.2%, mais reste inférieur à la moyenne mondiale des pays plus développés qui s'élève à 7.5%. Cette dernière valeur est influencée par le haut taux de naissances prématurées existant en Amérique du nord (10.6%). Les variations entre pays à haut revenus s'expliquent en partie par des différences socioculturelles (âge des femmes au moment de la conception, etc.)<sup>21</sup>.

Environ 2,7% des nouveau-nés sont atteints de malformations, dont la majorité sont d'origine cardiaque (données suisses de 2004)<sup>22</sup>.

### Naissances vivantes selon l'âge gestationnel 2015

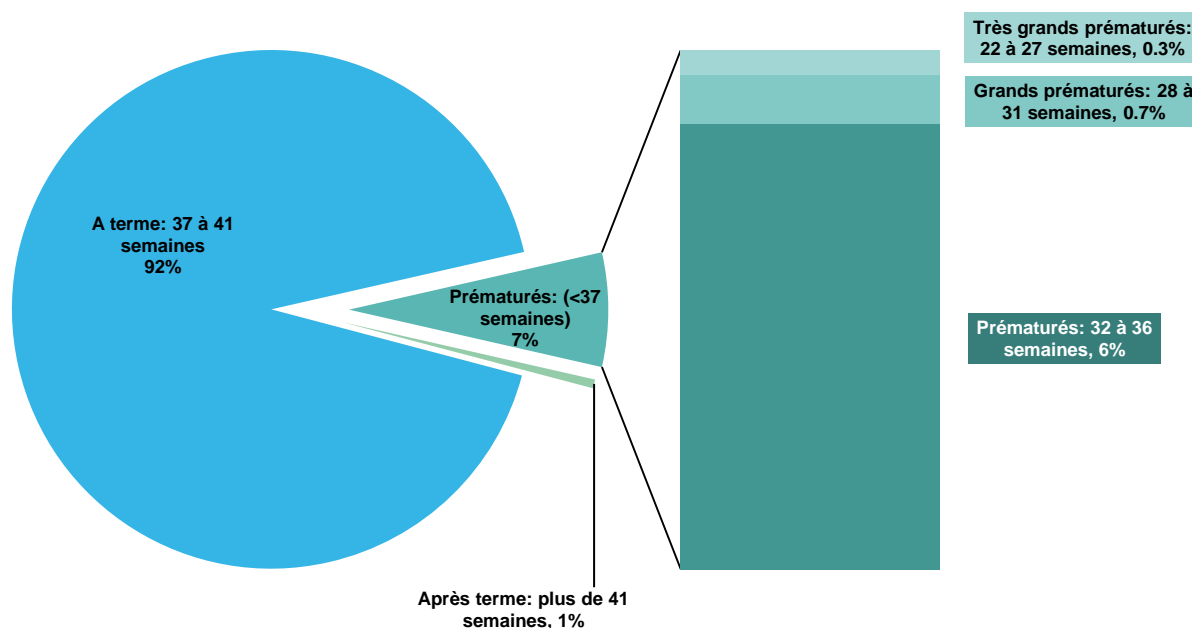


Figure 4 : Naissances vivantes selon l'âge gestationnel en 2015 en Suisse (source : OFS<sup>19</sup>)

## 2 SÉCURITÉ DE LA PHARMACOTHÉRAPIE EN NÉONATOLOGIE

### 2.1 CONTEXTE

#### 2.1.1 SPÉCIFICITÉS DE LA PHARMACOTHÉRAPIE EN NÉONATOLOGIE

Malgré les grands avancements décrits plus haut, la néonatalogie reste une section récente de la médecine. Ainsi, l'état des connaissances pharmacothérapeutiques y est limité en comparaison à d'autres domaines médicaux<sup>23</sup>.

De plus, la recherche dans le domaine est freinée par différentes barrières. Celles-ci sont d'ordres éthique, pratique et économique, et découragent l'industrie pharmaceutique d'inclure les nouveau-nés et les enfants de manière plus générale dans les études cliniques conduites en vue de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ainsi, la plupart des médicaments sont encore expérimentés sur l'adulte uniquement et ne sont pas autorisés chez l'enfant. En l'absence d'alternative, les pédiatres se voient dans l'obligation de les prescrire tout de même. Il s'agit d'une utilisation *off label* des médicaments<sup>24</sup>. « On parle d'**off label use** lorsqu'un médicament autorisé par une autorité compétente [...] est utilisé de manière non conforme aux dispositions des textes d'information approuvés (information professionnelle). Dans la plupart des cas, il s'agit d'utilisations dans une indication différente (ou modifiée), avec un autre dosage (dose administrée, laps de temps entre deux prises, vitesse de perfusion etc.), chez une autre population de patients (âge et sexe) ou en suivant d'autres instructions techniques et pharmaceutiques (prolongation de la durée de conservation, utilisation d'un autre solvant, mélanges différents etc.) »<sup>25</sup>.

Dans d'autre cas, un médicament est importé et utilisé dans un pays où sa mise sur le marché n'a pas été autorisée, on parle alors d'**unlicensed use**<sup>25</sup>. **A ce jour, si un médicament est importé d'un pays doté d'un contrôle de médicament équivalent à celui pratiqué en Suisse et utilisé, il s'agit d'une prescription standard**<sup>26</sup>.

Finalement, le pédiatre doit parfois demander à une pharmacie de fabriquer un médicament. Il peut s'agir d'une **préparation magistrale** (fabrication d'un médicament selon une prescription médicale destinée à une personne ou à un cercle de personnes déterminés), d'une fabrication selon une **formule officinale** (préparation en petites quantités selon la formule d'un ouvrage de référence) ou selon une **formule propre à l'établissement** (préparation en petites quantités selon une formule propre à l'établissement et destinée uniquement à ses clients)<sup>25</sup>. Ces prescriptions sont traitées similairement à des prescriptions *off label* et relèvent de la responsabilité du médecin prescripteur et du pharmacien en charge de la fabrication.

---

### 2.1.1.1 BARRIÈRES ÉTHIQUES

L'histoire de la recherche clinique chez l'enfant, dont le nouveau-né, a été marquée par des drames et d'importants abus de la part de chercheurs. Ces événements ont amené à la création de directives pour protéger les populations vulnérables, allant d'une loi du Royaume de Prusse en 1900 interdisant complètement l'utilisation de médicaments chez les mineurs en l'absence de but diagnostique ou thérapeutique, au code international de Nuremberg en 1947 qui excluait implicitement les enfants de la recherche clinique par la nécessité absolue d'obtenir un consentement éclairé<sup>27</sup>. S'il semblait alors immoral d'expérimenter de nouveaux médicaments sur des enfants, l'inclusion de bébés, qui plus est de nouveau-nés, était inconcevable.

Par la suite, la vision générale de l'expérimentation clinique chez les enfants a progressivement évolué, considérant non seulement que les enfants doivent être protégés de la recherche clinique mais également qu'ils doivent être protégés par la recherche clinique. En 1979, la *Commission nationale américaine pour la protection des sujets humains de recherche biomédicale et comportementale* reconnaissait que la recherche clinique impliquant des enfants est essentielle pour la santé et le bien-être de tous les enfants et qu'elle peut être conduite de manière éthique. En effet, en excluant les enfants de la recherche, on les prive également de ses bénéfices, sachant que dans de nombreuses situations, les connaissances acquises chez l'adulte ne peuvent pas être extrapolées à l'enfant<sup>27</sup>.

Ces barrières éthiques ont longtemps justifié l'exclusion systématique des enfants dans les essais cliniques sur les médicaments réalisés par les industriels en vue des autorisations de mise sur le marché. Cependant, la problématique éthique n'est probablement pas la seule responsable de l'exclusion de cette population des études cliniques<sup>28</sup>.

---

### 2.1.1.2 BARRIÈRES PRATIQUES

Le recrutement et l'étude des enfants, en particulier des nouveau-nés, sont des processus complexes et onéreux pour l'industrie pharmaceutique.

Obtenir l'accord de parents d'un nouveau-né vulnérable pour leur participation à une étude clinique comportant certains risques est plus difficile que d'avoir l'approbation d'une personne pour elle-même. Concrètement, le taux de recrutement dépend de la nature de l'étude et de la condition du bébé<sup>29</sup>. Une étude de comparaison de dosage sur des molécules connues et sans intervention invasive peut obtenir l'accord de plus de 60% des parents auxquels elle a été proposée. Par contre, une étude effectuée pour la première fois chez l'humain ou une étude nécessitant des prélèvements de sang conséquents peut avoir un taux d'acceptation inférieur à 10%. La famille d'un nouveau-né hospitalisé n'est pas toujours facile à joindre. Le père ou la mère peuvent avoir des obligations professionnelles et venir à des heures irrégulières. Les

parents peuvent également réagir à la maladie de leur enfant en se repliant sur eux-mêmes et ne venir le voir que rarement, limitant les contacts avec le corps médical.

Au-delà du problème de recrutement, l'étude de produits thérapeutiques chez le nouveau-né met le chercheur face à diverses contraintes. Par exemple, selon l'agence européenne du médicament, le volume de sang prélevé dans le cadre d'un essai clinique ne devrait pas dépasser 3% du volume total de sang du sujet sur une période de 4 semaines. Or, un nouveau-né prématuré de 1000g de poids corporel a un volume sanguin total estimé à 80 mL, ce qui signifie que seuls 2.4 mL de sang ne pourraient lui être prélevés chaque mois<sup>29,30</sup>. Une autre contrainte réside dans le suivi de la toxicité d'un produit chez le nouveau-né. Notamment, des troubles de la saturation en oxygène ou du rythme cardiaque, qui seraient probablement considérés comme des effets indésirables du médicament testé chez des patients d'autres groupes d'âge, sont très communs chez le nouveau-né prématuré et ne seraient pas forcément relevés. De même, des événements indésirables de type cardio-pulmonaires sont relativement courants chez les nouveau-nés, qu'ils soient assignés au groupe traitement comme au groupe contrôle, ce qui rend l'évaluation du profil de sécurité du médicament testé plus complexe<sup>29</sup>.

Les études sur les enfants sont particulièrement difficiles à mettre en œuvre et ceux-ci représentent un segment de marché trop petit pour que le développement de médicaments spécifiquement développés pour eux soit suffisamment lucratif pour l'industrie<sup>24</sup>.

---

### 2.1.1.3 IMPORTANCE DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN NÉONATOLOGIE

Malgré ces contraintes, le besoin d'inclure les nouveau-nés dans les études cliniques des industriels est aujourd'hui une évidence. Cette population, comme toute autre, doit avoir accès à des médicaments qui ont été testés correctement.

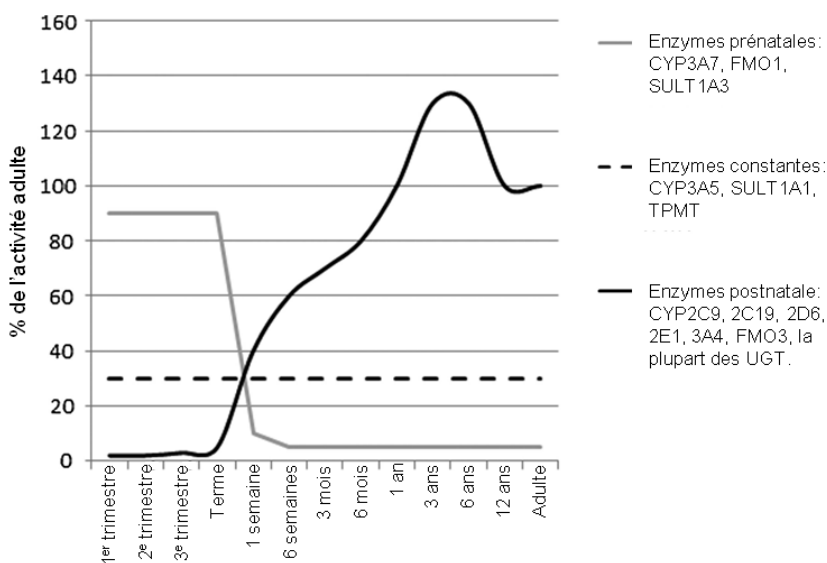
Le **profil pharmacocinétique** (ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination) d'un médicament chez le nouveau-né est différent de celui chez l'enfant ou l'adulte en raison du stade de maturité des organes qui en sont responsables.

L'**absorption** de certains produits thérapeutiques est réduite chez le nouveau-né pour diverses raisons telles qu'un pH gastrique plus élevé dans les premières semaines de vie ou une mobilité intestinale moindre par rapport à l'adulte<sup>31</sup>.

La **distribution** des molécules dans les tissus est dépendante de leurs propriétés physico-chimiques ainsi que de certains facteurs physiologiques propres au patient. L'un de ces facteurs est la proportion d'eau contenu dans le corps. Celle-ci est élevée chez le nouveau-né (et encore supérieure chez le prématuré) et diminue au cours de la vie. La répartition de l'eau corporelle entre compartiments extracellulaire et intracellulaire passe de 1.3:1 durant la période néonatale à un facteur 1:2 chez l'adulte<sup>31</sup>. Cette proportion élevée d'eau et sa répartition auront une influence

particulière sur le volume de distribution des molécules très hydrophiles, alors que la faible quantité de masse grasse influencera la répartition des molécules très lipophiles.

Les enzymes hépatiques responsables du **métabolisme** des molécules exogènes varient grandement de la naissance jusqu'à l'entrée dans l'adolescence. La plupart des enzymes présentes pendant la vie fœtale et prédominant à la naissance perdent rapidement leur fonction au cours des premières semaines postnatales et sont progressivement remplacées par les enzymes dominantes chez l'adulte (voir figure 5)<sup>32</sup>.



**Figure 5 : Représentation schématique de l'ontogénèse liée au métabolisme des médicaments (tiré de de Wildt et al. 2014<sup>32</sup>).**

CYP= cytochrome P450, TPMT= thiopurine S-méthyltransférase, UGT= UDP-glucuronosyltransférases, SULT, sulfotransférases, FMO= flavine-monooxygénase.

En outre, tout nouveau-né à la naissance est doté d'une fonction rénale abaissée par rapport à celle de l'adulte, ce qui se traduit par une **élimination** rénale plus lente des médicaments. Seuls 2.5% à 4% du sang éjecté par le cœur passe par les néphrons à la naissance (contre 20% à 25% chez l'adulte) et augmente progressivement durant les premières semaines de vie pour atteindre 15% à 18% vers la sixième semaine<sup>33</sup>. Ce phénomène est encore plus marqué chez les prématurés car la néphrogénèse, qui normalement se poursuit intra-utéro jusqu'à la 34<sup>e</sup> voire la 36<sup>e</sup> semaine de gestation, est entravée<sup>33</sup>. Les grands et très grands prématurés naissent donc et grandissent avec un nombre inférieur de néphrons.

En pratique, il est difficile de prévoir l'effet d'un médicament chez les enfants prématurés et chez les nouveau-nés. La variabilité interindividuelle est importante. La maturation des systèmes hépatiques et rénaux se faisant progressivement, une adaptation posologique est nécessaire en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. L'immaturation hépatique et rénale explique la demi-vie particulièrement longue de certains médicaments chez le nouveau-né prématuré, en

raison de la clairance hépatique et/ou rénale très abaissée dans cette population. Une extrapolation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'adulte au nouveau-né n'est de fait pas possible.

Qui plus est, nombres de pathologies sont particulières au nouveau-né et les traitements ne peuvent pas être testés sur d'autres populations.

Finalement, des formulations spécifiques au nouveau-né sont nécessaires afin de réduire les risques liés à l'utilisation de médicaments destinés aux adultes<sup>34</sup>. Par exemple, une étude a relevé que pour près d'un tiers des médicaments injectables prescrits dans une unité pédiatrique, la dose prescrite représentait moins d'un dixième du contenu de la fiole<sup>35</sup>. Les excipients sont omniprésents dans les préparations pharmaceutiques et sont essentiels pour la formulation et le maintien de la qualité de ces produits. Certains excipients sont tolérés chez l'adulte mais toxique chez l'enfant. C'est le cas de l'alcool benzylique qui est utilisé comme conservateur dans la formulation de préparations injectables pour l'adulte mais qui, chez le nouveau-né, s'accumule et a été associé à des acidoses métaboliques, des crises convulsives et des décès<sup>36-38</sup>. Le propylèneglycol utilisé comme solvant a lui été associé à des dépressions du système nerveux central, des acidoses lactiques, des crises convulsives et des arrêts respiratoires<sup>36,38</sup>.

---

#### 2.1.1.4 SITUATION ACTUELLE

##### ***Incitations et obligations gouvernementales à la recherche clinique***

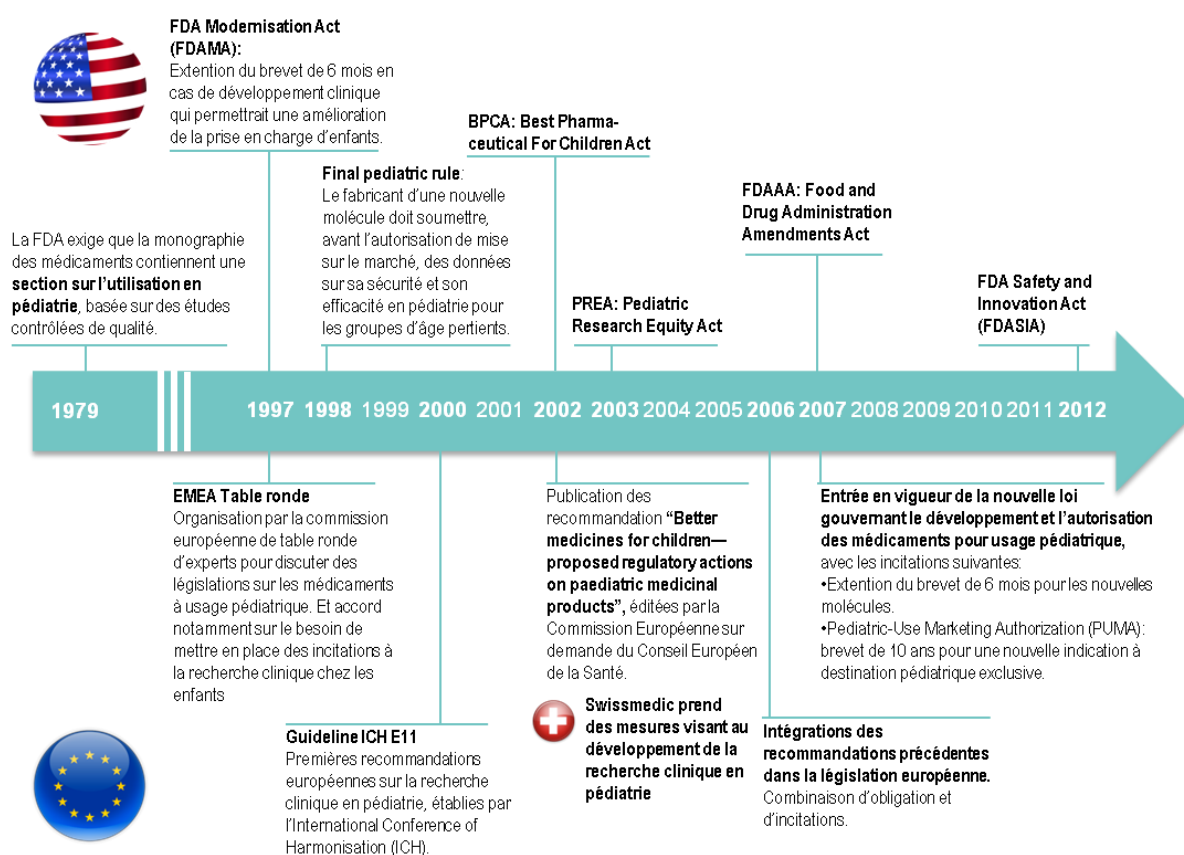
Diverses instances politiques ont émis des textes de lois et des recommandations afin de promouvoir l'inclusion de tous les groupes d'âge dans les études cliniques conduites par les compagnies pharmaceutiques lors du développement des médicaments. Les premières furent les réglementations de la Food and Drug Administration américaine qui exigea en 1979 qu'une section sur l'utilisation en pédiatrie soit incluse dans la monographie de tous les médicaments pouvant être utilisés en pédiatrie et basée sur des études contrôlées adéquates.

L'autorité suisse en matière de produits thérapeutiques (Swissmedic) a émis en 2002 des mesures visant à renforcer la recherche chez l'enfant. Ainsi, lors de la vérification de l'information sur le médicament, la présence d'information concernant la posologie chez l'enfant ou l'adolescent doit être vérifiée et, le cas échéant, complétée. D'autre part, la protection des données d'application peut être prolongée de 5 ans pour les nouveaux développements destinés aux enfants (nouvelle forme galénique, nouveau dosage), s'ils apportent une amélioration thérapeutique déterminante<sup>39</sup>. Au niveau européen, une loi combinant des obligations et des incitations à conduire des études sur la population pédiatrique a vu le jour en 2006, et a été reprise et intégrée dans la mise à jour de la loi fédérale suisse sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT) de 2016<sup>40</sup>. La loi fédérale Suisse relative à la recherche sur l'être humain et datant de 2006 a statué que l'exclusion des

personnes incapables de discernement, y compris des enfants, est discriminatoire car contraire au principe d'égalité des traitements, vu que cela risque de les priver des médicaments et des protocoles de soin les mieux adaptés à leur cas<sup>24</sup>. Au Canada, le conseil des académies canadiennes, soutenu par le gouvernement, a publié un rapport pour une amélioration des médicaments pour enfant dans lequel est grandement mis en avant la nécessité de recherche dans ce domaine<sup>34</sup>.

De même, les Etats-Unis et l'Union Européenne ont créé des programmes d'incitation pour l'industrie pharmaceutique pour encourager la recherche et le développement en pédiatrie. L'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union Européenne ont également créé des registres d'essais cliniques pour les tests effectués sur les enfants<sup>41</sup>.

La figure 6 rassemble quelques étapes clés de l'évolution des réglementations aux Etats-Unis et en Europe.



**Figure 6: Evolution des réglementations concernant les médicaments à usage pédiatrique aux Etats-Unis et en Europe<sup>39,42,43</sup> (FDAMA<sup>44</sup>, BPCA<sup>45</sup>, PREA<sup>46</sup>, FDAAA<sup>47</sup>, FDASIA<sup>48</sup>, ICH E11<sup>49</sup>, Better medicines for children<sup>50</sup>, European Regulation 1901/2006<sup>51</sup>, PUMA<sup>52</sup>).**

Grâce aux démarches entreprises par les autorités européennes, l'agence européenne du médicament a autorisé 238 nouveaux médicaments pour les enfants sur le marché, et 39 nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à cette population entre 2007 et 2015<sup>53</sup>.

## ***Les prescriptions off label toujours courantes en pédiatrie et en néonatalogie***

En 2006 en Suisse, il a été mesuré que 49% des prescriptions concernaient des médicaments en *off label use* ou *unlicensed use* en pédiatrie<sup>54</sup>.

Ce taux de prescription *off label* ou *unlicensed* est particulièrement élevé en néonatalogie, avec des prescriptions *off label* représentant 50% à 79% de l'ensemble des prescriptions et 65% à 81% si l'on y ajoute les *unlicensed*<sup>55-58</sup>. En tout, 95% des nouveau-nés hospitalisés sont traités par au moins un médicament *off label* ou *unlicensed* et 100% des grands prématurés en reçoivent<sup>57</sup>. Les déviations entre les recommandations de l'information professionnelle et l'utilisation réelle dans des unités de soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie surviennent à toutes les étapes du flux du médicament, de la prescription à l'administration. Seules 32% et 14% des prescriptions correspondent aux directives du fabricant en ce qui concerne l'âge du patient et la dose, respectivement. Ces directives sont suivies par seulement 6% des administrations au regard du débit de perfusion et de la concentration de dilution<sup>59</sup>. Les médicaments les plus concernés sont ceux des classes ATC A (système digestif et métabolisme, ex : oméprazole), B (sang et organes hématopoiétiques, ex : héparine) et C (système cardiovasculaire, ex : captopril). De nombreux médicaments sont également fabriqués par les pharmacies d'hôpitaux et consistent en majorité en des formes orales<sup>60</sup>.

### ***Impact sur la santé des patients***

L'utilisation *off label* expose les patients à un manque d'information sur les bons dosages et donc à un risque supérieur d'effets indésirables pouvant mettre la vie en danger, à des médicaments potentiellement inefficaces, à des préparations magistrales dont la stabilité n'est pas connue et à l'administration d'excipients qui peuvent être dangereux pour le nouveau-né<sup>58</sup>.

Les patients des unités de soins intensifs néonatales sont souvent traités avec des médicaments à haut risque qui, lorsqu'ils sont utilisés de manière incorrecte, présentent un risque accru de dommages importants pour l'enfant. Aussi, plus de 90% des nouveau-nés hospitalisés sont exposés à des excipients nocifs<sup>56</sup>. Etant donné que les médicaments indiqués uniquement chez les adultes mais utilisés chez le nouveau-né n'ont par définition pas été développés pour ce groupe d'âge, il n'est pas rare qu'ils contiennent des excipients tolérés chez l'adulte mais toxiques chez le nouveau-né. La toxicité d'un excipient chez le nouveau-né n'est de plus pas toujours connue vu que nombre de médicaments n'ont pas été étudiés dans cette classe d'âge.

### ***Impact sur la continuité des soins***

Outre les problèmes importants induits pour la sécurité de la pharmacothérapie à l'hôpital, ces pratiques entravent la continuité des soins. Les ruptures de stock à l'hôpital sont plus courantes pour les préparations importées. A la sortie de l'hôpital, la fabrication et l'importation de



médicaments de l'étranger par les pharmacies de ville peut engendrer un certain délai durant lequel le patient n'est plus traité<sup>61</sup>.

### **Aspects légaux**

Selon l'article 26 alinéa 1 de la loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPTh), « les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être respectées » lors d'une prescription et d'une remise de médicament. Cet article renverrait le spécialiste vers le principe de l'article 9 alinéa 1 selon lequel « les médicaments prêts à l'emploi [...] doivent avoir été autorisés par l'institut pour pouvoir être mis sur le marché »<sup>25,62</sup>. Les informations professionnelles sur le médicament font partie du dossier validé par Swissmedic lors de l'autorisation de mise sur le marché. L'utilisation d'un médicament enregistré qui ne suit pas les modalités se trouvant dans l'information professionnelle de celui-ci équivaut donc à l'utilisation d'un médicament non-enregistré<sup>25</sup>. Selon Swissmedic, une telle pratique est assimilée à un essai clinique<sup>63</sup>.

Devant le flou que représente cet aspect de la loi, Swissmedic et l'association des pharmaciens cantonaux suisses ont émis des recommandations. Leur texte de 2006 stipule que lors d'utilisation off label d'un médicament, « la responsabilité incombe uniquement au médecin prescripteur, ainsi qu'au pharmacien qui délivre le médicament sur la base de la prescription ou qui, le cas échéant, fabrique des médicaments selon une formule magistrale, officinale, ou propre à son établissement. [...] Lorsqu'il utilise un médicament sans autorisation officielle, le médecin doit être en mesure de prouver qu'il a rempli son devoir de diligence. Ainsi, il doit notamment être à même de prouver qu'il a suffisamment informé le patient concerné, et d'expliquer de manière plausible pourquoi – compte tenu des règles reconnues des sciences médicales – il a utilisé exceptionnellement un médicament sans autorisation officielle. Cette « obligation de légitimation » (qui fait partie intégrante du devoir de diligence des médecins) est d'autant plus importante lorsque le médicament concerné ou l'utilisation envisagée du médicament sont peu connus sur le plan scientifique »<sup>25</sup>.

Au vu du grand nombre de prescriptions off label en néonatalogie et en pédiatrie plus généralement, il apparaît difficile d'obtenir un consentement éclairé des parents pour chaque prescription effectuée. De plus, le médecin se trouve alors dans un climat d'insécurité où chacune de ses décisions thérapeutiques doit être justifiable sur des bases solides, qui n'existent pas toujours.

Devant cette problématique, l'académie suisse des sciences médicale (ASSM) a émis des directives médico-éthiques en 2014<sup>64</sup>. Elles spécifient que :

- les pédiatres sont obligés d'utiliser des médicaments *off-label* ;
- la limite à laquelle le devoir de diligence du prescripteur prend tout son sens devrait se trouver entre la thérapie standard et la thérapie expérimentale et non entre thérapie selon les modalités d'un médicament enregistré et la thérapie off label ;
- l'information aux patients, ou aux parents du patient, devrait être exigée pour des traitements off-label seulement s'ils entrent dans le cadre d'une thérapie expérimentale.

Ces directives représentaient une avancée non négligeable dans la pratique clinique du fait qu'elles donnaient un cadre à des pratiques non autorisées mais déjà omniprésentes.

En 2016, l'association des pharmaciens cantonaux suisses a mis à jour ses recommandations de 2006 sur l'utilisation off label des médicaments. Elle distingue les prescriptions off label simples, basées « sur des recommandations des associations professionnelles ou sur des articles scientifiques ayant paru dans des journaux médicaux notoirement reconnus et mettant en évidence une utilité manifeste et démontrée de l'usage retenu », des utilisations off label dans le cadre d'essai cliniques ou thérapeutiques. Les essais thérapeutiques sont considérés lorsque la base de preuves est très fragile. Dans de tels cas le texte renvoie aux directives de l'ASSM. Cependant, il est également noté que « moins la prescription *off-label* repose sur des preuves solides de la littérature, plus le médecin engage sa responsabilité », ce qui amène une zone d'ambiguïté. Malgré la distinction entre off label simple et off label dans le cadre d'essai thérapeutique, l'information au patient doit être fournie dans les deux cas. Cela signifie, que dans une unité de néonatalogie, un prescripteur doit informer les parents d'un patient lorsqu'ils prescrivent un traitement dépourvu d'indication dans cette classe d'âge, même s'il constitue un traitement de base de l'arsenal thérapeutique, utilisé dans toutes les unités de néonatalogie en Suisse dans cette indication. Le recours à un stupéfiant en utilisation off label devrait également faire l'objet d'une annonce aux autorités cantonales<sup>26</sup>. Ces considérations ne sont pourtant pas appliquées dans la pratique en raison des grandes difficultés qu'elles engendrent. En Suisse, il appartient aux cantons d'édicter des directives en la matière<sup>26</sup>. Ces recommandations de pharmaciens cantonaux font donc foi et prévalent sur les directives de l'ASSM. Ces nouvelles recommandations ramènent les prescripteurs à une situation où les pratiques courantes dévient des réglementations générant actuellement des discussions au niveau national. Notamment un courrier commun de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux, de la Société suisse de pédiatrie et de la Société suisse de néonatalogie a été envoyé à l'attention de l'Association de pharmaciens cantonaux suisses pour leur demander de reconsidérer leurs nouvelles recommandations.

## 2.2 RISQUES LIÉS À LA PHARMACOTHÉRAPIE EN NÉONATOLOGIE

### 2.2.1 LES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Un principe fondamental du professionnel de santé est d'aider son patient en appliquant les connaissances générales et scientifiques actuelles dans des circonstances spécifiques en respectant les principes éthiques fondamentaux liés à la pratique de la médecine<sup>65</sup>. Ceux-ci sont les suivants<sup>66</sup> :

1. Le respect de l'autonomie (respect des choix et des positions personnelles et des décisions qui en découlent);
2. La bienfaisance (l'obligation d'agir pour le bien-être du patient) ;
3. La non-malfaisance (l'obligation de ne pas faire de mal aux autres) ;
4. La justice (l'obligation de traiter les cas égaux de la même façon).

*Primum non nocere*, premièrement ne pas faire de mal, est donc un principe fondamental dans les soins de santé<sup>65</sup>. Pourtant, avec la complexification de la médecine actuelle, la limite entre faire le bien et faire le mal est réduite.

La pharmacothérapie est largement utilisée par les professionnels de santé pour prévenir ou enlever un mal, une maladie, et promouvoir le bien. Plus de la moitié des consultations médicales résulte en la prescription d'un ou plusieurs médicaments<sup>65</sup>. Cependant, ce fort recours aux médicaments peut également être à l'origine de mal pour les patients.

Par exemple, des drames ont eu lieu, conduisant à une atteinte de nombreux patients en raison de connaissances globales insuffisantes sur des médicaments. C'est par exemple le cas d'une formulation de sulphanilamide, contenant un excipient toxique, qui a causé la mort de plus d'une centaine de personnes en 1937, ou l'utilisation de thalidomide chez les femmes enceintes qui a conduit à plus de 10'000 cas d'enfants nés avec des malformations<sup>28,65</sup>. Plus récemment, on peut citer le scandale du valproate en France qui a été prescrit à près de 10'000 femmes entre 2007 et 2014 malgré un risque de malformations connu<sup>67</sup>. L'administration concomitante de calcium et de ceftriaxone aurait également coûté la vie à plusieurs nouveau-nés en raison d'une incompatibilité pouvant survenir même lorsque les produits sont administrés par des voies différentes. Une précipitation de sels calciques de ceftriaxone se serait formée dans les reins et les poumons de ces patients décédés<sup>68,69</sup>.

Un autre mal global engendré par la pharmacothérapie découle des erreurs médicamenteuses. L'erreur est humaine et la pharmacothérapie n'y échappe pas. Dès lors, dans un système de santé qui a très souvent recours au médicament, les erreurs qui lui sont liées ont un impact non négligeable.

## 2.2.1.1 DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

Une **erreur médicamenteuse** est un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non-intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions »<sup>70</sup>. La figure 7 présente quelques exemples d'erreurs qui peuvent survenir selon l'étape du processus :

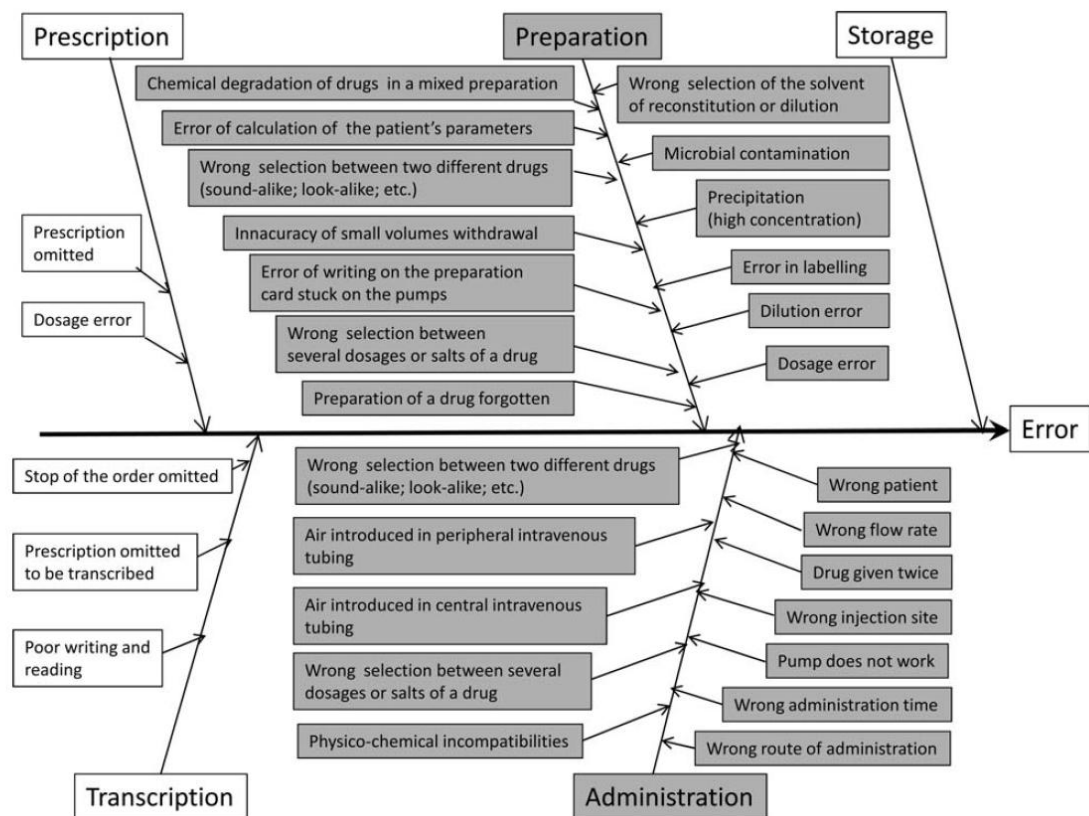


Figure 7: Diagramme d'Ishikawa illustrant les différentes étapes du processus médicamenteux avec quelques exemples d'erreurs pouvant y survenir (tiré de De Giorgi 2010<sup>71</sup>).

Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir quelle que soit la compétence du personnel de santé en matière de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments. L'erreur médicamenteuse peut également être commise par le patient. Les facteurs de risque d'erreur médicamenteuse sont nombreux : manque de connaissances, fatigue du personnel, négligence, mauvaises procédures, absence de politiques, formes pharmaceutiques inhabituelles, etc<sup>72</sup>. Une erreur médicamenteuse peut découler d'une mauvaise conception d'un médicament ou de

l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage, etc.) ou de l'organisation systémique du processus de prise en charge pharmacologique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains et environnementaux, etc.)<sup>73</sup>.

Une erreur médicamenteuse peut se produire sans conduire à un évènement indésirable impactant le patient.

Un **évènement indésirable (EI)** (« adverse event » en anglais) est un dommage survenant chez le patient au cours de sa prise en charge, qu'il soit lié aux activités de soins ou aux conditions de vie en établissement de santé<sup>70</sup>. Lorsque l'évènement indésirable est lié à la prise en charge médicamenteuse, on parle d'**évènement indésirable médicamenteux (EIM)** (adverse drug event). Ce terme est utilisé que le dommage soit intentionnel ou non, et que le médicament ait été utilisé ou non.

Un évènement indésirable médicamenteux survenant alors que le ou les médicaments ont été pris, correctement ou non, est nommé **effet indésirable médicamenteux (EFI)** (adverse drug reaction). Cette définition française diverge de celle commune à l'Organisation Mondiale de la Santé et à la Communauté Européenne, qui considère un effet indésirable qu'en cas de dommage lors de l'utilisation correcte du médicament<sup>70</sup>. Cependant, elle est en accord avec l'utilisation du terme par la loi suisse sur les produits thérapeutiques (LPT) qui dicte que dans le cadre de la pharmacovigilance, « tout effet indésirable qui est ou pourrait être imputable au produit thérapeutique lui-même, à son administration ou à un étiquetage ou à un mode d'emploi incorrects doit être annoncé »<sup>62</sup>. Un effet indésirable est considéré comme grave lorsqu'il entraîne le décès, un risque de décès, une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, ou un handicap permanent ou sérieux<sup>74</sup>.

Les termes d'évènement indésirable médicamenteux, effet indésirable médicamenteux et erreur médicamenteuse se distinguent par les critères sur lesquels ils se définissent. Pour que l'on parle d'évènement indésirable médicamenteux, il faut qu'il y ait un dommage lié à la prise en charge médicamenteuse. Pour parler d'effets indésirable médicamenteux, il faut qu'il y ait un tel dommage et qu'un médicament ait été administré. Finalement, une utilisation incorrecte et non intentionnelle est nécessaire pour parler d'erreur médicamenteuse. La figure 8 résume ces différents termes et leurs différences au travers de 5 cas.

| Evènement indésirable médicamenteux |  |   |  |  |   |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|
| Effet indésirable médicamenteux     |  |   |  |  |   |
|                                     | Cas 1: utilisation incorrecte non intentionnelle du médicament (administré ou non) <b>sans dommage</b> | Cas 2: utilisation incorrecte non intentionnelle du médicament ( <b>omission</b> du médicament) <b>avec dommage</b> | Cas 3: <b>utilisation incorrecte</b> non intentionnelle du médicament (prise incorrecte du médicament) <b>avec dommage</b> | Cas 4: <b>utilisation correcte</b> du médicament <b>avec dommage</b> | Cas 5: <b>utilisation incorrecte intentionnelle</b> du médicament |
| Exemple                             | Administration d'une surdose de paracétamol sans trouble hépatique ou autre effet indésirable          | Oubli de l'administration d'insuline avec élévation du taux de glucose sanguin en dehors des normes                 | Administration d'une alimentation parentérale pour voie centrale en voie périphérique, avec phlébite.                      | Prise correcte de cortisone et insomnie                              | Tentamen médicamenteux  |
| Domage*                             | <b>Non</b>   | <b>Oui</b>  | <b>Oui</b>   | <b>Oui</b>   | <b>Oui</b>  |
| Utilisation correcte**              | <b>Non</b>   | <b>Non</b>  | <b>Non</b>   | <b>Oui</b>   | <b>Non</b>  |
| Médicament administré               | <b>Oui ou Non</b>  | <b>Non</b>  | <b>Oui</b>   | <b>Oui</b>   | <b>Oui</b>  |
| Intentionnel                        | <b>Non</b>   | <b>Non</b>  | <b>Non</b>   | <b>Oui ou Non</b>  | <b>Oui</b>  |
| <b>Erreur médicamenteuse</b>        |  |   |  |  |   |

**Figure 8: Illustration des termes d'évènement indésirable médicamenteux, d'effet indésirable médicamenteux et d'erreur médicamenteuse au travers de cinq cas (selon les définitions du dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse<sup>70</sup>).**

\*Domage survenant chez le patient au cours de sa prise en charge médicamenteuse. \*\*Utilisation correcte du médicament (selon information professionnelle). Cas 1 : utilisation incorrecte non intentionnelle du médicament (administré ou non) sans dommage (pas de signe clinique, biologique ou psychologique). Cas 2 : utilisation incorrecte non intentionnelle du médicament (omission du médicament) avec dommage. Cas 3 : utilisation incorrecte non intentionnelle du médicament (prise inappropriée du médicament) avec dommage. Cas 4 : utilisation correcte du médicament avec dommage. Cas 5 : utilisation incorrecte intentionnelle du médicament (selon données acquise de la science ou utilisation malveillante).

Lorsque l'erreur survient au niveau de la prescription, on parle d'erreur de prescription. Ce type d'erreur est varié et peut survenir sur l'ensemble des composantes d'un ordre médicamenteux (figure 9).

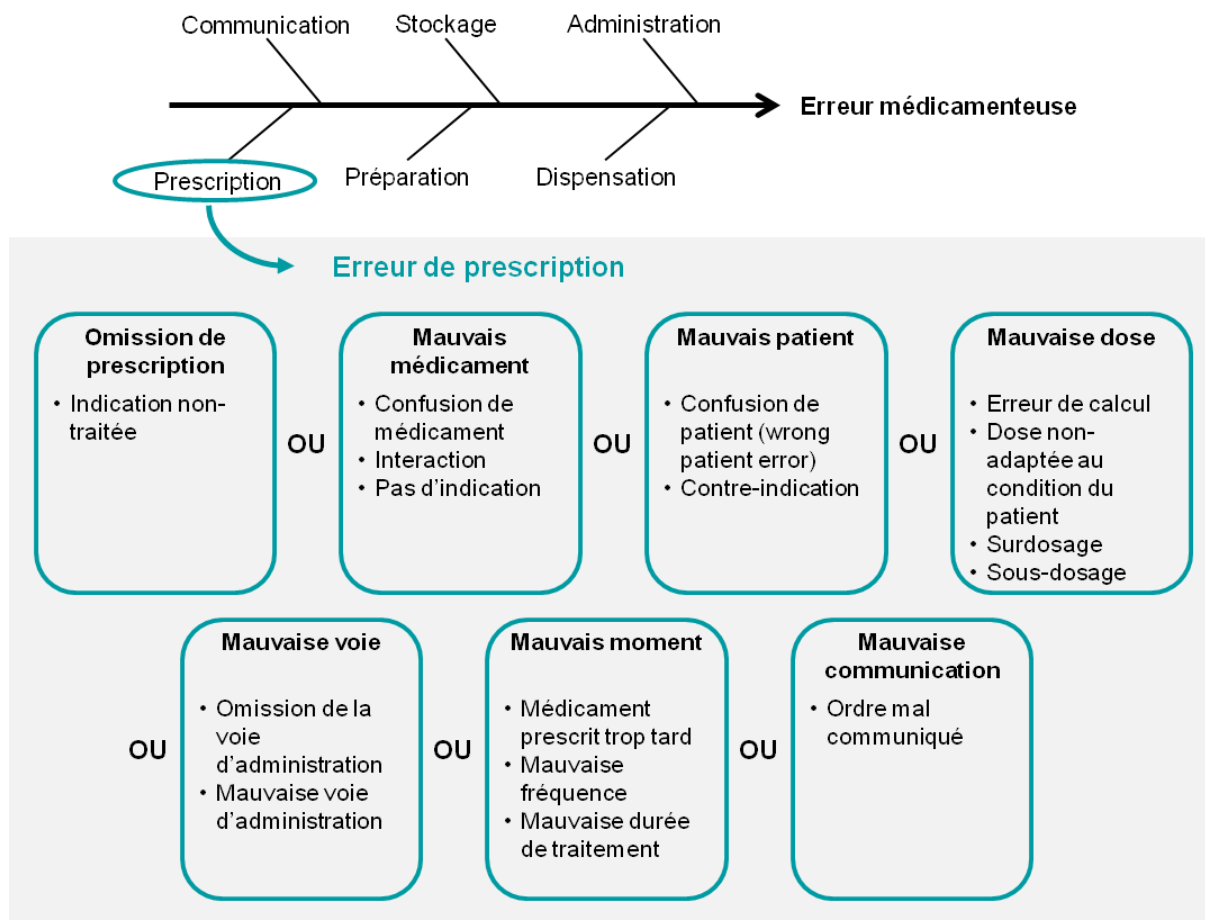


Figure 9: Les erreurs de prescriptions (liste non-exhaustive).

### 2.2.1.2 EPIDÉMIOLOGIE ET IMPACT DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Depuis la publication du rapport « To Err is Human : Building a Safer Health System »<sup>75</sup> en 2000, de nombreuses études sur les événements indésirables et les erreurs médicamenteuses ont paru. Pourtant, en raison d'une grande variabilité entre les études en ce qui concerne la définition de l'erreur médicamenteuse, les méthodes pour déterminer le taux d'erreur ainsi que le panel de médicaments reçu par les patients inclus, la mesure de l'incidence de ces erreurs reste un exercice complexe. Ainsi, l'incidence des erreurs médicamenteuses au niveau mondial est présentée dans les études sous forme d'estimations avec de très larges intervalles de confiance ou sous forme de larges intervalles directement. Par exemple, certains ne mesurent que les erreurs qui ont conduit à un événement indésirable alors que d'autres prennent toutes les erreurs en compte, même sans dommage survenant chez le patient<sup>76</sup>. De plus, certaines estimations reposent sur des annonces spontanées d'incidents et sous-estiment ainsi le nombre réel d'événements indésirables.

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude structurée d'incidence des erreurs dans les systèmes de soins en Suisse. Cependant, les valeurs relevées à l'étranger y seraient applicables<sup>77</sup>.

Le taux d'erreurs peut être exprimé de différentes manières. Il est estimé que 5.7% (0.038-56.1%) des administrations de médicaments comportent des erreurs, qu'il y a approximativement 1 erreur pour 100 jour-patient (0.35-12), ou que les erreurs médicamenteuses touchent 6% des patients hospitalisés (0.93-24%)<sup>78</sup>.

Le fort impact des erreurs médicamenteuses en font un problème de santé publique d'ordre mondial. Elles sont la cause principale des événements indésirables dans les hôpitaux des pays développés<sup>79</sup>. Il a été mesuré en 1998 que les erreurs médicamenteuses étaient responsables de 7000 décès par an aux Etats-Unis<sup>72</sup>. Dans une autre étude, 2% des patients hospitalisés étaient victimes d'un événement indésirable médicamenteux suite à une erreur, avec une augmentation des coûts d'hospitalisation de US\$ 4700 par cas et un allongement de 4.6 jours de la durée de séjour<sup>72,80</sup>.

En France, des études sur les événements indésirables graves (EIG) (décès, risque de décès, hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation ou handicap permanent ou sérieux) ont révélé que 15-50% des EIG annoncés sont dûs à une erreur médicamenteuse<sup>81</sup>.

Les erreurs surviennent le plus souvent aux stades de l'administration et de la prescription des médicaments<sup>82</sup>. Entre 20% et 75% des erreurs médicamenteuses surviendrait lors de la prescription et jusqu'à 5% des ordres seraient incorrects<sup>76,82-85</sup>. Ces valeurs sont variables et dépendent notamment du recours ou non à la prescription informatisée<sup>86</sup>. Le taux de 5% des ordres ci-dessus est notamment issu d'une étude où les médecins n'étaient pas dotés de la prescription informatisée<sup>83</sup>. Dans une étude suisse récente, il a été déterminé que 17% de toutes les prescriptions à la sortie de l'hôpital étaient non-justifiées et que le coût de ces erreurs s'élevait à CHF 50 par patient et par mois<sup>87</sup>.

Par ailleurs, il est reconnu que les enfants sont les plus à risque d'être victimes d'une erreur médicamenteuse<sup>82</sup>. Une étude incluant 12 hôpitaux pédiatriques aux Etats-Unis a mesuré que le taux de patients victimes d'un événement indésirable médicamenteux y était de 11%<sup>88</sup>.

### 2.2.1.3 EPIDÉMIOLOGIE ET IMPACT EN NÉONATOLOGIE

Les erreurs médicamenteuses, et médicales en générale, semblent être plus fréquentes chez le nouveau-né hospitalisé, et leurs conséquences sont plus graves. Des taux d'erreurs médicamenteuses de 15% à 90% des admissions ont été rapportés. Dans 10% des cas survenait un effet indésirable grave<sup>89</sup>. Une étude de 2001 aux Etats-Unis a révélé que le taux d'événements indésirables potentiels était significativement plus élevé dans les unités néonatales que dans les autres unités pédiatriques<sup>90</sup>.

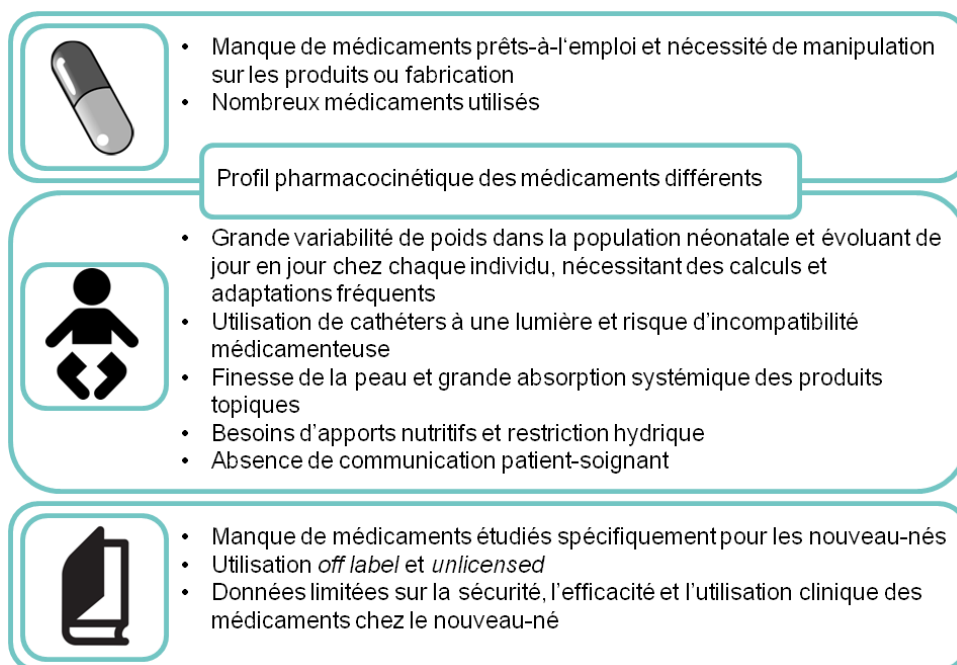


Selon différentes études, les erreurs y sont le plus souvent commises au stade de la prescription, même si en pédiatrie également, le nombre et donc la proportion d'erreurs de prescription dépend de l'utilisation ou non de la prescription informatisée<sup>85,89-92</sup>. Les erreurs les plus fréquentes en néonatalogie sont les erreurs de dose<sup>93</sup>. Lors d'une étude conduite en Espagne dans un service de néonatalogie, plus d'une prescription sur trois comportaient une erreur<sup>89</sup>. La préparation des médicaments dans les unités est également à risque. Une autre étude espagnole a mesuré un taux d'erreur 1.35% dans les calculs et 54.7% des médicaments préparés dans les unités néonatales contenaient une dose de principe actif déviant de plus de 10% de la dose prescrite<sup>94</sup>.

#### 2.2.1.4 FACTEURS DE RISQUE D'ERREUR EN NÉONATOLOGIE

Les nouveau-nés sont une population complexe, où un patient peut faire dix fois le poids de son voisin, où le poids d'un même patient peut augmenter de 15% en une semaine et où plus les patients ont un âge gestationnel et un poids faible, plus ils reçoivent de médicaments<sup>85</sup>.

Cette complexité s'ajoute à d'autres facteurs qui peuvent expliquer l'incidence supérieure des erreurs médicamenteuses en néonatalogie. Les principaux facteurs sont liés à la polymédication, à l'absence de données sur la pharmacothérapie néonatale et au manque de formulations spécifiques au nouveau-nés<sup>93</sup>. Ci-dessous sont listés quelques exemples de facteurs de risques d'erreurs spécifiques à la néonatalogie, selon s'ils sont liés au médicament, au patient ou à la littérature limitée sur le sujet<sup>85</sup> :



**Figure 10: Liste non-exhaustive de facteurs de risque d'erreurs spécifique à la néonatalogie.** Les facteurs de risques ont été classé en 3 groupes selon s'ils sont liés au médicament, au patient ou à un manque de données dans la littérature. Le profil pharmacocinétique est considéré comme commun au groupes médicament et patient.

Au vu de la nécessité de prescrire des doses adaptées au poids des patients et le manque de médicaments étudiés pour le nouveau-né et développés dans une forme galénique spécifique, le recours aux calculs et aux dilutions est fréquent, ce qui peut notamment expliquer la prédominance des erreurs de dose<sup>93</sup>.

---

### 2.2.1.5 LA PRESCRIPTION OFF LABEL ET LES ERREURS

Un des grands facteurs de risque noté ci-dessus est sans doute l'utilisation *off label* et *unlicensed* des médicaments. En effet, une association entre cette pratique et une augmentation du nombre d'erreurs médicamenteuses a été montrée dans plusieurs études<sup>55,93,95</sup>. Selon une étude de Conroy, l'utilisation *off label* et *unlicensed* est deux fois plus à risque d'engendrer des erreurs médicamenteuses qu'une utilisation *licensed* en pédiatrie (Odd Ratio 2.24 (95% CI 1.31 to 3.87), p=0.003) et près de 6 fois plus à risque en néonatalogie (OR 5.81, (95% CI 2.32 to 14.55), p=0.0001).

De plus, l'utilisation *off label* et *unlicensed* serait directement liée à des événements indésirables médicamenteux plus fréquents et plus graves<sup>55,56,58,93,96,97</sup>. Le risque serait près de trois fois plus grand en ce qui concerne les événements indésirables de gravité modérés (OR 2.81 (95% CI 1.1 to 7.17), p=0.03)<sup>95</sup>.

---

### 2.2.2 VARIABILITÉ DES PRATIQUES

Au vu du manque de données sur les médicaments et de leur utilisation de manière *off label* et/ou *unlicensed* en néonatalogie, il est probable qu'il existe une grande variabilité des pratiques entre pays, entre hôpitaux, entre prescripteurs au sein d'un même centre, voire même de cas à cas pour un même prescripteur. Aucune étude sur la variabilité des pratiques de prescription en néonatalogie de manière générale n'existe dans la littérature à notre connaissance. Cependant, diverses études dans des contextes spécifiques ont fait état de divergences entre centres, voir prescripteurs<sup>98-101</sup>. Ces études concernent respectivement la réanimation néonatale aux limites de viabilité (2014), la gestion des convulsions néonatales (2007), la prise en charge de la suspicion d'infection (2005) et l'administration de sucre lors de procédures douloureuses (2009)<sup>101</sup>. Trois de ces études ont été menées aux Etats-Unis et une au Canada. En Suisse, la mortalité et la mortalité sans séquelle à la sortie de l'unité de néonatalogie sont significativement différentes suivant les centres où le nouveau-né est pris en charge et cela peut s'expliquer en partie par des disparités dans les pratiques<sup>102</sup>.

La variabilité des pratiques dans le système de santé découle de nombreux facteurs et n'a pas de définition standardisée. Elle peut être expliquée par des facteurs démographiques et autres déterminants des besoins de santé (diagnostic, pronostic,...), mais pas uniquement. D'autres

facteurs indépendants interviennent, dont l'incertitude dans les données cliniques et l'ignorance de celles-ci, qui en sont les principales<sup>103</sup>. Elle est d'ailleurs souvent définie comme le degré de variation inexplicé par les facteurs démographiques et les autres déterminants des besoins de santé<sup>103</sup>.

Une telle variabilité pose des problèmes d'équité, de justesse et d'efficience dans le système de santé<sup>103</sup>. Il ne semble pas équitable que deux patients soient traités différemment si leurs environnements et leurs conditions sont les mêmes, car l'un des deux traitements peut être plus efficace, plus sûr ou moins cher que l'autre. Plus simplement, tout patient devrait recevoir le meilleur traitement existant pour sa condition, dans son environnement. Cela implique que le même traitement devrait lui être administré quel que soit son prescripteur. Finalement, si l'on ne donne pas toujours le meilleur traitement à chaque patient, l'utilisation des ressources de santé n'est pas parfaitement efficiente. C'est d'ailleurs sur cette problématique de manque d'équité, de justesse et d'efficience que s'est justifié le développement de recommandations et de directives cliniques visant à réduire la variabilité<sup>103</sup>.

Une vision réductrice de la pratique clinique serait de considérer que les variations se verraient éliminées si des recommandations suffisamment claires étaient fournies à tous les cliniciens pour aider leur prise de décision. A l'autre extrême, certains considèrent que la variabilité des pratiques est inhérente à la pratique de la médecine, qu'elle est donc normale et qu'il n'est ainsi pas utile de la combattre<sup>103</sup>. Dans la réalité, un certain niveau d'incertitude et donc de variabilité est probablement inévitable. Les variations sont largement documentées, même dans les domaines où il existe des recommandations reconnues<sup>104</sup>. En effet, tant qu'il reste un certain niveau d'incertitude, même faible, sur le fondement clinique de recommandations, celles-ci ne seront pas suivies par tous. Une thérapie individualisée peut également être souhaitable dans certains cas.

Cependant, réduire le niveau d'incertitude et de variabilité permet d'améliorer la qualité et la sécurité des soins<sup>104</sup>. De plus, des hauts niveaux d'incertitude et de variabilité dans les pratiques cliniques engendrent également une augmentation des coûts de la santé<sup>103,104</sup>.

Dans un domaine comme la néonatalogie où l'incertitude est grande, il est probable que la variabilité des pratiques soit élevée. Une optimisation de la prise en charge au travers d'une standardisation des pratiques améliorant la qualité, la sécurité et l'efficience semble possible. La recherche clinique, mais également l'élaboration de recommandations basées sur cette recherche ont un grand rôle à jouer dans cette amélioration.

---

### 2.2.3 SÉCURISATION DE LA PHARMACOTHÉRAPIE

La sécurisation de la pharmacothérapie est un concept très large. Il s'agit de la mise en place de mesures visant à réduire les risques liés à l'utilisation des médicaments. Ces démarches peuvent

concerner la recherche clinique (essais cliniques), l'utilisation thérapeutique des médicaments (sécurisation du circuit du médicament) ou les deux (pharmacovigilance).

La sécurisation de l'utilisation à but thérapeutique des médicaments tend à ce que le bon médicament soit donné à la bonne personne, à la bonne dose, par la bonne voie d'administration, au bon moment et selon les bonnes modalités d'administration (règle des 6B<sup>105</sup>). Cela revient essentiellement à prévenir les erreurs médicamenteuses de la prescription à l'administration, sur l'ensemble du circuit du médicament (figure 11).

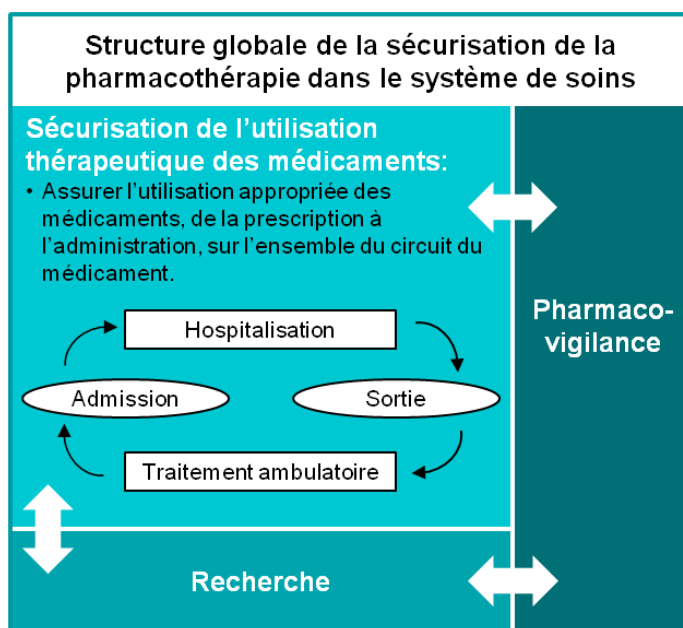


Figure 11: Structure globale de la sécurisation de la pharmacothérapie dans le système de soins

Au vu des éléments développés plus haut, il est clair que la promotion, la multiplication et l'amélioration des essais cliniques chez les nouveau-nés représentent une voie importante de la sécurisation de la pharmacothérapie en néonatalogie. Cependant, il est également évident que les connaissances cliniques dans ce domaine nécessiteront un temps certain pour être développées. Ainsi, il est utile de mettre en place des mesures rapides pour sécuriser la pharmacothérapie néonatale.

Dans une étude utilisant une analyse de risque AMDEC (analyse des modes de défaillances, de leurs effets et leur criticité) conduite par un groupe multidisciplinaire, 10 méthodes de sécurisation du flux du médicament injectable en néonatalogie ont été choisies et analysées (tableau 2)<sup>71</sup>.

**Tableau 2: Méthodes de sécurisation du flux du médicament injectable en néonatalogie (tiré de De Giorgi 2010<sup>71</sup>).**

| Méthodes de sécurisation du flux du médicament injectable en néonatalogie  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescription informatisée</li> <li>• Double contrôle des étapes de préparation et administration des médicaments par une infirmière</li> <li>• Présence d'un pharmacien clinicien dans l'unité</li> <li>• Seringues prête à l'emploi</li> <li>• Utilisation d'une fiole de dilution standardisée (à la place de prélèvement de petits volumes)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilutions intermédiaires (à la place de prélèvement de petits volumes)</li> <li>• Filtres en ligne sur toutes les voies veineuses</li> <li>• Mesures d'asepsie supplémentaires</li> <li>• Utilisation d'un flux laminaire horizontal pour la fabrication des médicaments dans l'unité</li> <li>• Utilisation d'un planificateur des heures d'administration (donne l'heure de la prochaine injection en fonction de l'heure de la dernière injection)</li> </ul> |

Il en est ressorti que le pharmacien clinicien, suivi du double contrôle de la préparation et de l'administration par une infirmière et de l'utilisation de seringues prêtes à l'emploi étaient les mesures correctives les plus efficaces et avec le meilleur rapport coût-efficacité. La prescription informatisée faisait également partie des méthodes les plus utiles mais son coût était bien supérieur. L'étude était centrée en particulier sur les étapes de préparation et d'administration du médicament.

Les démarches visant à améliorer la sécurité de la pharmacothérapie en milieu hospitalier, et en particulier de la prescription, sont discutées ci-dessous. Elles peuvent être rassemblées sous quatre grands axes : la culture de l'erreur, la formation, la multidisciplinarité dans les soins, les outils et informations mis à disposition des prescripteurs.

### 2.2.3.1 LA CULTURE DE L'ERREUR

Une première approche de sécurisation de la pharmacothérapie dans le circuit du médicament est la culture de l'erreur. Afin de mettre en œuvre des mesures efficaces visant à réduire les erreurs conduisant à des événements indésirables, il est nécessaire de bien les connaître et les comprendre. La culture de l'erreur est le fait de décriminaliser les erreurs et ainsi de promouvoir

leur déclaration, de faire comprendre qu'en reportant et en analysant les erreurs, on peut en tirer un bénéfice.

Etant donné que les sources d'une erreur médicamenteuses peuvent être nombreuses et variées, il est important de les caractériser et de les qualifier selon leur nature, leur type, leur gravité pour le patient et l'étape de réalisation dans la chaîne de soins<sup>73</sup>. Or, la recherche de la faute individuelle, largement pratiquée par le passé, est une barrière à cette analyse car elle ne permet pas de voir le problème dans son ensemble et n'encourage pas la déclaration des erreurs. C'est pourquoi les démarches de sécurisation de la prise en charge thérapeutique sont à présent orientées davantage sur les facteurs organisationnels que sur les facteurs individuels<sup>106</sup>.

De nombreuses mesures ont été mises en place afin de favoriser la déclaration et l'analyse des erreurs de manière structurée. On peut citer par exemple les déclarations d'incident informatiques simples et anonymisables aux Hôpitaux Universitaires de Genève et ailleurs ou les colloques de revue de morbidité-mortalité. Ces colloques entrent dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins et consistent en des réunions où l'équipe médicale réalise une analyse collective, rétrospective et systématique des événements indésirables<sup>106</sup>. En France, un projet national du nom de « Guichet Erreurs Médicamenteuse » a été mis sur pied en 2005 afin de réceptionner et gérer les signalements d'erreurs ou de risques d'erreur médicamenteuse et de proposer des actions préventives et des mesures correctives contre celles-ci<sup>107</sup>. La Fondation pour la sécurité des patients est « le centre de compétence national dédié au développement et à la promotion de la sécurité des patients en Suisse ». Elle a pour but de tirer des enseignements des erreurs commises pour favoriser la culture de la sécurité dans un système fédérateur. A ce titre, elle conduit de nombreuses actions en partenariat avec les divers acteurs de la santé du pays<sup>108</sup>. Cette fondation a créé en 2006 un réseau similaire au Guichet Erreurs Médicamenteuse français, nommé CIRNET (*Critical Incident Reporting & Reacting NETWORK*). Ce système permet de rassembler les déclarations d'erreurs de toutes les organisations de santé participantes et de les mettre à disposition de celles-ci de manière anonymisée. Par un système de classement, des problématiques significatives et d'intérêt général sont identifiées et des bulletins *Quick-Alerts* sont diffusés. Ces derniers contiennent des recommandations concrètes sur un aspect précis de la sécurité des patients<sup>109</sup>.

---

### 2.2.3.2 LA FORMATION

Le manque de connaissance étant un facteur de risque d'erreur médicamenteuse, il semble évident que la formation du personnel et du patient est une voie utile pour l'amélioration de la sécurité de la pharmacothérapie. Pour ce qui est de la prescription en particulier, les formations pré- et post-grade et la formation continue des prescripteurs sont à considérer.

Outre les formations sur les connaissances médicales, les soignants devraient être formés et entraînés à la culture et la réduction des erreurs. Ainsi, ils devraient apprendre à adopter un comportement diminuant les risques d'erreurs et à identifier et corriger les erreurs lorsqu'elles surviennent, afin de minimiser les chances qu'elles aient des conséquences pour le patient<sup>110</sup>.

Notamment, une étude réalisée dans une unité néonatale en Espagne a montré une réduction du taux d'erreurs lors de la prescription de 21% à 3% grâce à une formation sur la gestion des erreurs auprès des prescripteurs<sup>110,111</sup>.

---

### 2.2.3.3 L'INTERPROFESSIONNALITÉ DANS LES SOINS

La multidisciplinarité (collaboration de divers professionnels d'une même institution, avec prise de décisions de manières indépendante<sup>112</sup>), mais surtout l'interdisciplinarité (formation de groupes de professionnels dont les compétences différentes, avec prise de décisions en équipe<sup>112</sup>) apportent de la créativité et permettent de se dégager d'une vision influencée par les problématiques récurrentes ou les protocoles<sup>113</sup>. Dans le domaine de la santé, le terme interprofessionnalité englobe et régit ces aspects, en incluant le patient comme spécialiste de lui-même. En plus de la pratique collaborative centrée sur le patient, l'interprofessionnalité comprend la formation interprofessionnelle, où au moins deux professions sont engagées dans un processus d'apprentissage conjoint<sup>114</sup>. L'Académie suisse des sciences médicales a établi une charte régissant l'interprofessionnalité qui devrait permettre « d'optimiser le traitement des patients, de garantir la prise en charge compte tenu du manque croissant de professionnels de la santé et de soutenir le travail des professionnels de la santé »<sup>115</sup>. Une autre initiative pour l'encouragement de l'interprofessionnalité a été la mise en ligne d'une plateforme dédiée à cette thématique par les associations professionnelles de plusieurs métiers de la santé. Le site permet la mise en réseau de nombreux professionnels, l'apport de formations et d'informations sur le sujet, et le financement de projet sur ce thème.

Dans le cadre de la sécurisation de la pharmacothérapie, le développement de la pharmacie clinique peut prendre une part importante dans les approches de multidisciplinarité et d'interdisciplinarité. En effet, le pharmacien peut collaborer au sein d'une unité de soins avec les autres acteurs présents ou participer à des réunions interdisciplinaires portant sur la prise en charge de patients. De plus, de part sa formation, le pharmacien clinicien possède des connaissances pharmacologiques et pharmaco-techniques, il est sensibilisé à l'impact de déviations des bonnes pratiques de prise en charge médicamenteuse et connaît bien la logistique de tous les processus liés à l'utilisation des médicaments<sup>116</sup>. Ainsi, l'intégration du pharmacien clinicien dans les équipes de soins est une voie de sécurisation de l'utilisation du médicament à l'hôpital.

Une étude prospective randomisée contrôlée a montré une durée du séjour hospitalier et des coûts pharmaceutiques et hospitaliers réduits lors d'une forte participation d'un pharmacien aux soins des patients (revue de dossier patient, participation aux visites médicales, recommandations de modifications de la pharmacothérapie) par rapport à une participation minimale (signalement de prescriptions potentiellement dangereuses, réponses aux questions téléphoniques des médecins et gestion des prescriptions de médicaments absents de la liste hospitalière)<sup>117</sup>. Une autre étude, conduite au Royaume-Uni, a montré une meilleure exactitude de la documentation des traitements habituels des patients, une réduction des coûts liés aux prescriptions et du risque potentiel d'événement indésirable pour les patients, grâce à la participation d'un pharmacien aux visites médicales à l'admission<sup>118</sup>. L'inclusion d'un pharmacien clinicien au sein d'une unité de néonatalogie a réduit significativement la survenue d'erreurs médicamenteuses. Le pharmacien revoyait toutes les prescriptions, encadrait une formation obligatoire sur les calculs de doses pour les nouveaux arrivants dans l'unité (corps médical, soignant et pharmaceutique) et diffusait à tout le personnel un bulletin d'information régulier décrivant les erreurs médicamenteuses dans l'unité. Les erreurs médicamenteuses sont ainsi passées de 24.1 erreurs par 1000 jour d'activité à 5.1 erreurs par 1000 jours ( $P < 0.001$ ). Suite au changement des internes, ce taux est remonté à 12.2/1000, ce qui restait inférieur aux valeurs initiales<sup>91</sup>.

En pédiatrie, une étude a évalué des voies de prévention des erreurs. Or, 86% des erreurs survenues lors de leur étude auraient pu être prévenues par une meilleure communication entre médecins, infirmiers et pharmaciens et l'intervention de pharmaciens cliniciens auraient permis d'éviter 81% des erreurs<sup>119</sup>.

---

#### 2.2.3.4 LES INFORMATIONS ET OUTILS MIS À DISPOSITION DES PRESCRIPTEURS

Les informations mises à disposition des prescripteurs peuvent consister en des recommandations de sociétés savantes, des directives gouvernementales ou des recommandations ou directives institutionnelles, dans les hôpitaux par exemple. Elles peuvent également se présenter sous forme de livres ou de sites internet de référence<sup>120</sup>. De telles recommandations guident le prescripteur vers une approche de prise en charge validée. Comme discuté auparavant, l'apport de connaissances et de recommandations diminuent le risque d'erreur et la variabilité des pratiques.

De nombreux outils, souvent informatiques, ont été développés afin d'appuyer le prescripteur et ainsi de réduire les erreurs. Ils sont notamment très utiles en pédiatrie. Par exemple, des outils permettent de calculer une dose individualisée basée sur l'âge, le degré de prématurité des nouveau-nés, le poids, la surface corporelle ou encore les données cliniques du patient<sup>120</sup>.



La prescription informatisée permet non seulement d'émettre des prescriptions claires, mais elle peut également aiguiller le prescripteur grâce à des aides à la décision, des propositions de doses, de fréquence, de molécule. Elle peut même être bloquante, empêchant une pratique qui ne suit pas les directives institutionnelles. La prescription informatisée a permis une forte réduction des erreurs dans de nombreux centres de soins, dont dans des unités néonatales<sup>120,121</sup>.

Des outils centrés sur l'apport d'informations aux prescripteurs existent également. C'est le cas de certains outils de revue de traitement.

## 2.3 OUTILS DE REVUE DE TRAITEMENT

Les outils de revue de traitement ont été développés à l'origine en gériatrie. Ils ont pour but la détection de prescriptions potentiellement inappropriées. Ils peuvent être formés de critères implicites (bonne dose, bien fondé de l'indication, du coût, etc.) ou de critères explicites détaillant, par exemple, une situation dans laquelle un traitement spécifique ne devrait pas être prescrit<sup>122</sup>. Ainsi les outils de revue de traitement dotés de critères explicites se présentent sous forme de recueils de recommandations concernant la pharmacothérapie, formulées de manière à pouvoir les comparer à ce qui est prescrit dans le traitement d'un patient et ainsi détecter les potentielles divergences par rapport aux bonnes pratiques.

Le concept de **prescription inappropriée** a été défini pour la première fois lors de l'élaboration des critères de Beers en 1991, connu comme le premier outil de ce type: « l'utilisation d'un médicament serait inappropriée si ses effets bénéfiques potentiels ne surpassent pas ses risques potentiels »<sup>123</sup>. Cet outil présentait une liste de critères se basant sur cette balance bénéfico-risque et incluait deux aspects de l'utilisation des médicaments devant être considérés, selon les auteurs, lors d'une prescription<sup>123</sup> :

- les médicaments ou groupes de médicaments qui devraient être évités dans la population cible, à l'exception de certaines circonstances ;
- les doses, fréquences ou durées qui ne devraient généralement pas être dépassées dans la population cible.

La définition fondamentale de la prescription inappropriée n'a que peu évolué depuis 1991. Elle est définie en 2011 selon le terme MeSH (Medical Subject Headings) intégré dans l'outil PubMed, comme « l'utilisation de médicaments d'une manière où ils posent plus de risques que de bénéfices, en particulier lorsque d'autres alternatives plus sûres existent ».

Cependant, les critères associés à la prescription inappropriée ont été complétés depuis la première version du travail de Beers afin d'inclure de nouveaux critères. Ces derniers varient selon les publications. Dans ce travail sont considérés les aspects cités ci-dessus et d'autres proposés dans différentes publications :

- les **mauvais choix de traitement** : médicaments ou groupes de médicaments qui devraient être évités dans la population cible<sup>123</sup>, ou choix inapproprié d'un médicament dans un contexte spécifique, alors que de meilleures alternatives existent<sup>122</sup> ;
- les **doses, fréquences ou durées qui ne devraient pas être dépassées**<sup>123</sup>.
- les **sous-prescriptions** : « omission d'un médicament qui est cliniquement indiqué et qui entraîne un bénéfice potentiel dans le traitement ou la prévention d'une maladie »<sup>124</sup> ;
- les **sur-prescriptions** : « prescription d'un médicament qui n'a pas d'indication clinique claire dans une pathologie donnée »<sup>124</sup> ;
- les **interactions médicamenteuses significatives**<sup>122</sup> qui rendent défavorable la balance bénéfices-risques des médicaments interagissant alors qu'elle est favorable pour chaque traitement pris individuellement ;
- le **suivi inapproprié** lors de l'utilisation d'un médicament qui peut accroître les risques qui lui sont liés.

Chacun des aspects cités doit être considéré **à l'exception de certaines circonstances**. En raison des nombreuses exceptions existantes, dans lesquelles la situation justifie une prescription a priori inappropriée de médicaments, les outils de revue de traitement actuels parlent généralement de **prescriptions potentiellement inappropriées**.

Dès lors, on peut distinguer la prescription inappropriée de l'erreur de prescription par le fait qu'elle ne cherche pas à démontrer si une prescription est juste ou fautive mais si elle tend vers la meilleure pratique connue, selon les données disponibles dans la littérature actuelle (*best practice*) et dans des circonstances précises. Ainsi, alors qu'une erreur de prescription est généralement bien identifiable, la limite entre prescription appropriée et inappropriée est plus nuancée et peut souvent être discutée selon la situation. En effet, de nombreux éléments sont à prendre en compte pour juger du caractère approprié d'une prescription, tels que l'espérance de vie, le temps pour l'obtention d'un bénéfice, les objectifs de soins et les objectifs du traitement (figure 12)<sup>125</sup>.

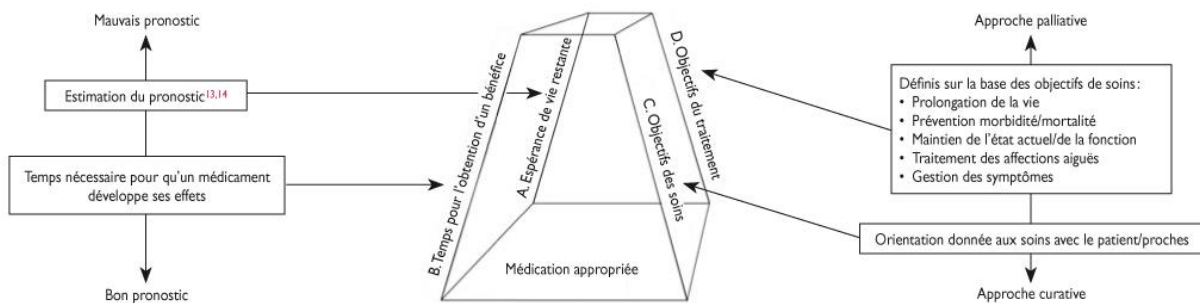


Figure 12: **Modèle de prise de décision** (tiré de Mazzocato, C. et al.<sup>125-127</sup>).

Les outils de détection des prescriptions potentiellement inappropriées n'ont donc pas comme but direct la réduction des erreurs (même s'ils peuvent le faire indirectement), mais l'amélioration de la prescription au regard de la littérature existante. Ils peuvent tendre vers ce but au travers de trois axes :

1. la détection de prescriptions potentiellement inappropriées dans la pratique clinique ;
2. la formation des cliniciens grâce aux critères explicites listés et à leurs sources;
3. la standardisation des pratiques.

Ces outils sont basés sur des standards définis, identifiés par une revue récente de la littérature et doivent être mis à jour régulièrement. Ils sont généralement développés par des méthodes de consensus d'experts (p.ex Delphi)<sup>122</sup>.

Dans ce travail, nous parlerons d'outil d'optimisation de traitement pharmaco-thérapeutique au lieu d'outil de détection des prescriptions potentiellement inappropriées. Le nom d'outil d'optimisation de traitement pharmaco-thérapeutique part de l'idée que le traitement prescrit est adéquat mais qu'il peut être amélioré. Au travers de l'identification d'opportunités d'amélioration, il permet de faire tendre le traitement d'un patient vers le meilleur traitement (*best practice*) au vu de sa situation et des connaissances actuelles de la littérature. Il est attendu que ce nom permette une meilleure acceptabilité d'un tel outil au sein des potentiels utilisateurs.

---

### 2.3.1 GÉRIATRIE

Les outils de revue de traitement ont été développés à l'origine pour les patients âgés. De telles solutions pour améliorer la prescription en gériatrie ont été motivées par les hauts taux de polymédication et polymorbidité et la grande fragilité de cette population, qui la rendent à haut risque de développer des événements indésirables médicamenteux<sup>123</sup>.

Ainsi, de nombreux outils ont parus pour cette classe d'âge. Les critères de Beers ont notamment été remis à jour plusieurs fois, la dernière version datant de 2015<sup>128</sup>. On peut également citer l'outil STOPP/START qui fut le premier outil à intégrer les omissions de prescriptions comme un aspect de prescription inappropriée<sup>122</sup>. Ce dernier a été traduit en français et est aussi doté d'une mise à jour récente<sup>129,130</sup>.

Les études de validation de ces outils gériatriques n'ont pour l'heure pas démontré de diminution de la morbidité ou de la mortalité chez les patients cibles. Cependant, ce type d'outil serait efficace pour réduire des prescriptions potentiellement inappropriées à risque d'événement indésirables médicamenteux<sup>124</sup>. En effet, STOPP-START a été associé à une réduction des ordres inappropriés de 35.7% et une réduction des omissions de 21.2% qui était maintenues à 6 mois<sup>124,131</sup>. De plus, le risque relatif pour un patient d'être victime d'un effet indésirable en cas d'une prescription inappropriée selon STOPP-START serait de 1.847 (1.506-2.264,  $p < 0.001$ )<sup>124,132</sup>. La seconde version de STOPP/START datant de 2015 a été comparée à la

première version ainsi qu'aux critères de Beers de 2002 et de 2012 (version 4). STOPP/START v2 réduirait plus fortement le nombre de médicaments prescrits par patient que les autres outils, même en considérant les médicaments ajoutés par la liste START, et détecterait plus de prescriptions inappropriées à haute signification clinique<sup>133</sup>.

---

### 2.3.2 MÉDECINE INTERNE

Entre 2013 et 2014, une collaboration entre les Hôpitaux Universitaire de Genève et l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris a permis l'élaboration d'un outil de détection des prescriptions potentiellement inappropriées adapté à la médecine interne, PIM-Check<sup>122</sup>.

Le constat des auteurs était que les problèmes liés à la pharmacothérapie sont également fréquents chez l'adulte d'âge moyen<sup>122</sup>. En effet, les problèmes liés à la pharmacothérapie (défini comme « *des événements ou des circonstances impliquant la pharmacothérapie, qui interfèrent ou peuvent potentiellement interférer avec les objectifs désirés de santé* »<sup>134</sup>) seraient associés à divers autres facteurs indépendants comme la polymédication, la polymorbidité et certaines pathologies chroniques que l'âge seul<sup>122</sup>. Or, ces facteurs de risques sont présents chez 50% des patients hospitalisés en médecine interne et bien que les outils gériatriques puissent être utilisés chez ces patients, ceux-ci omettent de nombreuses pathologies traitées dans ce domaine<sup>122</sup>.

L'outil développé à Genève a depuis été mis à disposition des utilisateurs sous forme d'application internet, en français ou en anglais, permettant de sélectionner les traitements et les pathologies des patients afin de simplifier son utilisation<sup>135</sup>. Il est actuellement en cours d'évaluation.

---

### 2.3.3 PÉDIATRIE

Un premier outil (à notre connaissance) de détection des prescriptions inappropriées à l'usage de la population pédiatrique a été conçu en France dans le cadre d'une thèse de pharmacie réalisée à la faculté de Pharmacie de Paris-Descartes en 2013.<sup>124</sup>

Les raisons d'être de cet outil dénommé POPI étaient différentes des précédents travaux. En effet, l'outil pédiatrique n'est pas focalisé sur les risques de la polymédication ou de la polymorbidité mais en premier lieu sur ceux liés à l'aspect empirique des prescriptions réalisées en pédiatrie, due à l'utilisation *off label* ou *unlicensed* des médicaments<sup>136</sup>.

Cet outil a été conduit selon un processus Delphi dirigé par un comité de pilotage formé de trois pharmaciens et quatre médecins (un urgentiste, un réanimateur, un dermatologue et un neurologue). En tout 89 items ont été validés lors du processus Delphi par 16 experts, dont quatre pédiatres de ville, quatre pédiatres hospitalier, 4 pharmaciens d'officine et 4 pharmaciens hospitaliers. Quatre grands thèmes étaient étudiés, à savoir les pathologies diverses (allant la

prise en charge de la douleur à la gestion des infections urinaires), la pneumologie, la dermatologie et la neuropsychiatrie. La grille est composée de 66 items de prescriptions inappropriées et 23 items d'omissions de prescriptions<sup>124</sup>.

La néonatalogie n'est pas incluse dans cet outil pédiatrique, cette discipline nécessitant une expertise particulière au vu du haut taux de prescriptions *off label* ou *unlicensed*<sup>124</sup>.

A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée à ce jour sur l'utilisation de l'outil POPI dans la pratique.

### 3 LA MÉTHODE DELPHI

Les outils de revue de traitement sont souvent développés selon des techniques de consensus, et la méthodologie Delphi semble être la plus couramment utilisée<sup>122</sup>. En effet, les critères de Beers, STOPP/START, PIM-Check et POPI ont tous été réalisés sur la base de cette méthode<sup>122,124</sup>.

La méthode Delphi a été développée dans les années 1950 par Norman Dalkey et Olaf Helmer afin de réunir des avis d'experts sur des questions militaires<sup>137</sup>. Elle se base sur un processus structuré de communication permettant de recueillir, rassembler et modifier les jugements d'un groupe d'experts sélectionnés, au travers d'une série de questionnaires diffusés de manière itérative<sup>137,138</sup>. Elle est très adaptable et utilisée dans de nombreux domaines, dont les sciences sociales et les sciences de la santé<sup>137</sup>.

La méthode Delphi se caractérise par l'anonymat et l'indépendance des participants, l'itération, le retour contrôlé aux participants et l'agrégation statistique des réponses<sup>137</sup>. Lorsqu'un expert s'exprime dans des réunions classiques, il peut être influencé par d'autres experts. Il peut également répondre à une question en priorisant la recherche d'un consensus avec les autres experts sur son avis personnel. L'anonymat et l'indépendance des participants dans le processus Delphi leur permet de répondre de manière déliée et sans influences externes. Cela permet de donner de l'importance aux avis minoritaires. Cependant, l'organisation du Delphi sous forme de tours itératifs avec un retour contrôlé des réponses, permettant aux experts de voir de manière groupée ce que les autres ont répondu et de modifier leurs réponses dans ce sens ou d'expliquer pourquoi leurs opinions divergent des autres, les encourage à s'orienter vers le consensus.

### 3.1 ORGANISATION DU PROCESSUS DELPHI

Concrètement, le processus Delphi consiste en une succession de tours, au cours desquels un questionnaire est soumis à un panel d'experts, les réponses sont récoltées et analysées et un nouveau questionnaire est formulé, jusqu'à l'obtention d'un consensus (figure 13).

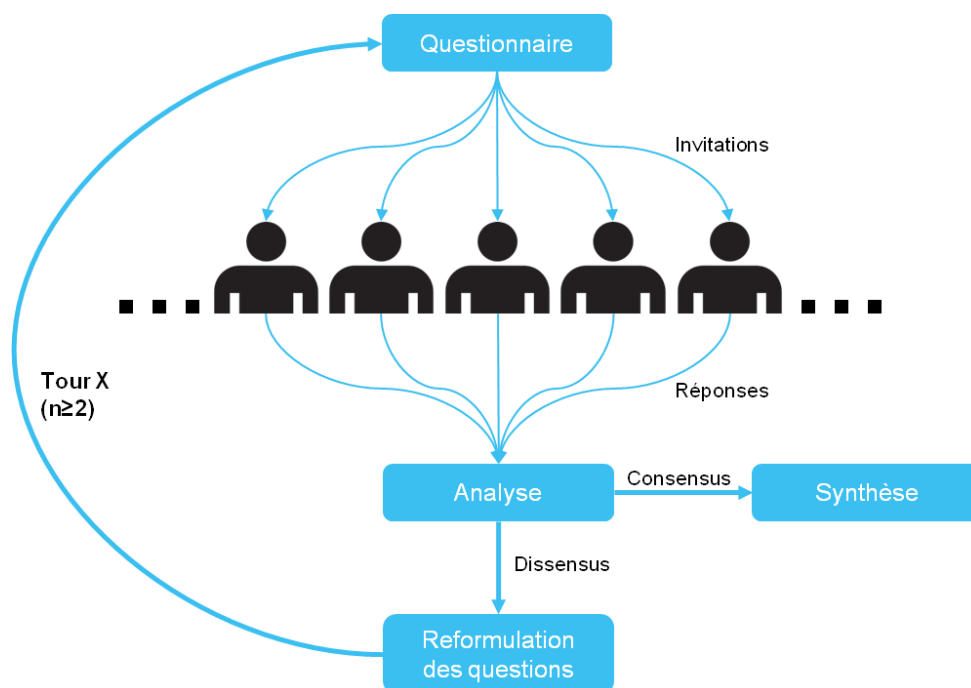


Figure 13: Méthode Delphi (tiré de Mesydel<sup>139</sup>).

Ainsi, un processus Delphi pourrait consister en un grand nombre de tours si le consensus est difficile à obtenir. En pratique, le nombre de tour est variable selon les études. Trois itérations suffiraient dans la plupart des cas pour obtenir un consensus<sup>140</sup>.

Le premier tour consiste classiquement en un questionnaire exploratoire ouvert permettant de rédiger un questionnaire structuré en vue du deuxième tour. Au deuxième tour, les experts revoient les items du questionnaire structuré et donne leur niveau d'accord avec chacun d'eux et jugent de leur importance. Au troisième tour, les participants reçoivent un questionnaire contenant les items et le résumé des réponses du tour précédent. Ils doivent alors revoir leurs jugements ou spécifier pourquoi ils conservent une réponse sortant du consensus. Lors d'un éventuel quatrième tour, les items ayant atteint un consensus, les autres items accompagnés de leurs évaluations ainsi que les opinions minoritaires sont présentés dans un nouveau questionnaire. Ici encore, les experts peuvent revoir leurs jugements<sup>140</sup>.

Il est également possible d'élaborer directement un questionnaire structuré pour le premier tour, basé sur une revue de littérature<sup>140</sup>. Cela décale alors l'organisation des tours, comme si le processus commençait directement au deuxième tour.

Ces étapes constituent le noyau du processus Delphi. Elles sont précédées de deux étapes préliminaires : la formation d'une équipe de pilotage et l'identification et la sélection des experts.

### 3.2 LA FORMATION D'UNE ÉQUIPE DE PILOTAGE

L'équipe de pilotage est un groupe restreint de personnes qui dirige l'enquête Delphi. Ses membres ont la responsabilité d'établir le planning du projet, de définir la zone d'étude, d'élaborer les questionnaires, d'identifier et de sélectionner les experts participants au Delphi, d'organiser les tours, d'analyser et interpréter les résultats, d'intégrer des argumentaires exprimés et de présenter les résultats finaux<sup>141</sup>.

### 3.3 SÉLECTION DES EXPERTS

Un élément essentiel du processus Delphi est le choix des experts. En opposition au sondage d'opinion, la méthode Delphi met l'accent d'avantage sur le savoir, les compétences et la coopération intentionnelle des sujets inclus que sur leur nombre<sup>137,140,141</sup>. Une personne est éligible à participer à une enquête Delphi si elle a une expérience ou une formation liée au sujet d'étude, si elle est capable d'apporter des opinions et commentaires utiles et si elle est prête à modifier son jugement initial dans le but d'atteindre un consensus<sup>137,140</sup>. La composition du panel d'expert devrait être variée afin d'enrichir la qualité des réponses<sup>137</sup>.

Concernant le nombre optimal d'expert à inclure, il n'y a actuellement pas de consensus<sup>137,140,141</sup>. Le nombre minimal d'experts suffisant à l'obtention d'un recueil d'opinion représentatif devrait être utilisé<sup>140</sup>. Certains estiment que 10 à 15 experts seraient suffisants si le groupe est relativement homogène mais qu'un groupe plus hétérogène nécessiterait un plus grand nombre d'experts. La plupart des études Delphi ont inclus 15 à 20 sujets mais ce nombre va de moins de dix à plus de 100<sup>137,140</sup>.

### 3.4 LA MÉTHODE DELPHI DANS L'ÉLABORATION D'OUTILS DE REVUE DE TRAITEMENT

Comme indiqué plus haut, la méthode Delphi est à l'origine de nombreux outils de revue de traitement. Dans ce cadre, la méthode Delphi peut être utilisée comme une méthode de validation de critères explicites. Ainsi, au lieu de continuellement chercher à arriver à un consensus sur l'ensemble des items, ceux qui n'atteignent pas un certain niveau de consensus sont éliminés. Cela sélectionne les items pour lesquels le niveau d'accord est élevé. C'est le cas, entre autres des outils STOPP/START, POPI et PIM-Check<sup>122,124,130</sup>.

Le tableau 3 présente une liste non-exhaustive d'outils de détection de prescriptions inappropriées basés sur une méthodologie Delphi, avec le nombre de tours effectués, le nombre d'experts inclus et le domaine d'application.

**Tableau 3: Liste non exhaustive d'outils de revue de traitement à critères explicites basés sur une méthodologie Delphi et leur principales caractéristiques (adapté de Desnoyers et al.<sup>122</sup>)**

| Nom de l'outil        | Auteurs  | Année | Pays              | Nb de tours | Nb d'experts | Domaine cible    |
|-----------------------|--|-------|-------------------|-------------|--------------|------------------|
| <b>Beers V1</b>       | Beers et al. <sup>123</sup>                    | 1991  | USA               | 2           | 13           | Gériatrie        |
| <b>Mc Leod</b>        | Mc Leod et al. <sup>142</sup>                  | 1997  | Canada            | 2           | 32           | Gériatrie        |
| <b>Rancourt</b>       | Rancourt et al. <sup>143</sup>                 | 2004  | Canada            | 2           | 4            | Gériatrie        |
| <b>Lindblad</b>       | Lindblad et al. <sup>144</sup>                 | 2006  | USA               | 2           | 9            | Gériatrie        |
| <b>Laroche</b>        | Laroche et al. <sup>145</sup>                  | 2007  | France            | 2           | 15           | Gériatrie        |
| <b>STOPP/START</b>    | Gallagher et al. <sup>146</sup>                | 2008  | Irlande           | 2           | 18           | Gériatrie        |
| <b>Winit-Watjana</b>  | Winit-Watjana et al. <sup>147</sup>            | 2008  | Thaïlande         | 3           | 17/17/16     | Gériatrie        |
| <b>NORGEP</b>         | Rognstad et al. <sup>148</sup>                 | 2009  | Norvège           | 3           | 57/50/47     | Gériatrie        |
| <b>Stefanacci</b>     | Stefanacci et al. <sup>149</sup>               | 2009  | USA               | 2           | 8/7/8        | Gériatrie        |
| <b>Priscus</b>        | Holt et al. <sup>150</sup>                     | 2010  | Allemagne         | 2           | 25/26        | Gériatrie        |
| <b>Beers V4</b>       | The American Geriatrics Society <sup>151</sup> | 2012  | USA               | 2           | 11           | Gériatrie        |
| <b>POPI</b>           | Weil et al. <sup>124</sup>                     | 2013  | France            | 2           | 14/12        | Pédiatrie        |
| <b>PIM-Check</b>      | Desnoyers et al. <sup>122</sup>                | 2014  | Suisse/<br>France | 2           | 40           | Médecine interne |
| <b>STOPP/START V2</b> | O'Mahony et al. <sup>130</sup>                 | 2015  | Irlande           | 2           | 19           | Gériatrie        |

Il ressort de la liste ci-dessus que les nombres d'experts inclus sont à nouveau très variables, allant de quatre à 57. Le nombre d'itérations effectuées est de deux dans la grande majorité des cas. Les outils développés en médecine interne et en pédiatrie suivent cette tendance. L'aspect pluridisciplinaire de la méthode Delphi était couramment exploité. Par exemple, PIM-Check a regroupé des médecins et des pharmaciens, de plusieurs pays et évoluant autant dans des centres universitaires que non-universitaires, de même pour l'élaboration de l'outil POPI<sup>122,124</sup>.



## 4 ÉLÉMENTS CLÉS

La néonatalogie est un domaine complexe où les prescriptions sont nombreuses, à risque et basées sur de faibles évidences. Etant un domaine très restreint de la médecine, elle n'est que très peu enseignée au cours de la formation prégraduée des médecins et des pharmaciens.

La prescription en néonatalogie est peu protocolée et fait très souvent l'objet d'utilisation *off label* et *unlicensed* des médicaments. Dans ces circonstances, il est probable qu'une grande variabilité des pratiques de prescription existe au sein des unités de néonatalogie et entre centres de soin.

Des taux d'erreurs de prescription importants, supérieurs à ceux de chez l'adulte et de l'enfant, ont été documentés dans cette population. Les nouveau-nés sont à risque d'événements indésirables graves liés aux médicaments en raison de leur immaturité.

Un outil de détection des prescriptions potentiellement inappropriées pourrait être utile pour la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des nouveau-nés hospitalisés. Un tel outil pourrait à la fois contribuer à la formation des jeunes prescripteurs, à l'uniformisation des pratiques, à l'optimisation de la pharmacothérapie et à la réduction des erreurs.

## 5 OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAVAIL

Un outil de détection des prescriptions inappropriées soutiendrait la formation postgraduée et continue des jeunes médecins et des pharmaciens cliniciens par la mise à disposition d'attitudes thérapeutiques acceptées par des experts et par un recueil de références utiles pour la pratique. Il est attendu qu'une proposition de prise en charge commune à tous les prescripteurs utilisant l'outil tendrait à uniformiser leurs pratiques. Aussi, étant donné que les recommandations des outils de revue de traitement sont basées sur une revue de littérature récente, elles devraient proposer des pratiques optimales selon le niveau actuel des connaissances. Finalement, la revue de traitement à l'aide de l'outil pourrait indirectement éviter des erreurs médicamenteuses et des torts au patient en poussant le prescripteur à contrôler son traitement et à s'interroger sur ses choix.

Le présent travail a plusieurs buts :

- Elaborer un recueil de recommandations actuelles concernant la prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né ;
- Mesurer la variabilité des pratiques de prescription médicamenteuse en néonatalogie en Suisse, entre centres et entre prescripteurs ;
- Développer un outil modulaire de revue de traitement à critères explicites, spécifique à la néonatalogie, obtenant un large consensus.

## 6 REVUE DE LITTÉRATURE

### 6.1 INTRODUCTION

Bien que la littérature en néonatalogie ne soit pas aussi vaste que certains autres domaines de la médecine, la recherche y est dynamique. On observe une hausse progressive dès le milieu des années 60 du nombre d'articles parus (malgré une baisse inexplicable en 2016) (figure 14).

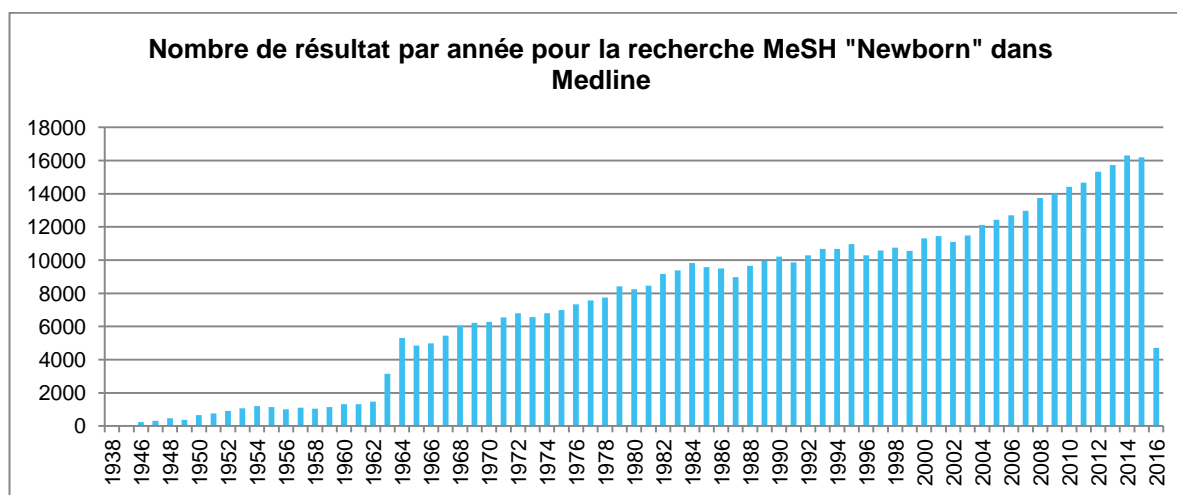


Figure 14: Nombre d'articles par année pour la recherche du terme MeSH "Newborn" sur Medline

De nombreuses études, de puissance et de méthodologie variables, sont conduites dans des centres hospitaliers de par le monde. Diverses sociétés savantes telles que l'American Academy of Pediatrics, la Canadian Paediatric Society, l'European Society of Neonatology, l'European Association of Perinatal Medicine ou la Société Suisse de Néonatalogie étudient et établissent des recommandations pour la prise en charge du nouveau-né.

Les niveaux d'évidence (qualité méthodologique des études) et de recommandation (impact pour la pratique) s'établissent au travers d'outils d'évaluation. Il en existe plusieurs, qui divergent par les critères utilisés pour quantifier le niveau de recommandation. Recommander un traitement évalué sur la base de larges essais randomisés contrôlés avec un impact important et peu d'effets indésirables peut être fait sans grande hésitation<sup>1</sup>. Cependant, lorsque le fondement clinique d'un traitement est plus nuancé, il est essentiel de recourir à des outils permettant de déterminer à quel point une pratique devrait être recommandée à un patient ou à un thérapeute tout en leur présentant un argumentaire structuré.

L'attribution d'un niveau d'évidence peut avoir de grandes conséquences. S'il est sous-estimé, il peut empêcher le recours à une thérapie qui aurait un impact bénéfique pour les patients. Au contraire, s'il est surestimé, il peut conduire à l'adoption d'une pratique inefficace voire dangereuse.

Selon Guyatt et al. du groupe développant l'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), l'un des outils les plus répandus, un bon système d'évaluation doit<sup>1</sup> :

- Séparer la qualité de l'évidence du niveau de recommandation, car une étude de haut niveau d'évidence peut ne pas apporter une forte recommandation et de fortes recommandations peuvent émerger de faible niveau d'évidence. C'est le cas par exemple d'études observationnelles qui ont montré un lien entre la prise d'aspirine lors de varicelle et la survenue d'un syndrome de Reye.
- Classifier l'opinion d'expert comme un très faible niveau de preuve avec les rapports de cas et autres observations cliniques non contrôlées, car elle s'est appuyée sur un jugement d'autres évidences existantes.
- Être simple d'utilisation, que ce soit par rapport au jugement du niveau d'évidence ou de la force des recommandations.
- Être reconnu par un grand nombre de cliniciens, sociétés savantes et autres institutions.

Ce dernier point est important. L'idéal serait sûrement d'avoir un système unique que tout clinicien connaît et maîtrise, afin que rédacteurs et lecteurs de recommandations parlent le même langage.

Pourtant il existe une multitude de systèmes dans la littérature. Certaines institutions proposent leur propre système, adapté ou non d'un outil reconnu. C'est le cas du Royal Children's Hospital de Melbourne ou de l'American Heart Association<sup>2,3</sup>. Le système du GRADE working group, datant de 2000, se démarque par sa large diffusion. Il est notamment utilisé par plus de 100 institutions dont l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le British Medical Journal, la National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE), Uptodate, la Cochrane Collaboration ou encore la Commission Européenne<sup>1,4</sup>. Un autre groupe de référence est le Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) de l'université d'Oxford qui établit également un système reconnu<sup>5</sup>.

Cependant, même si le système GRADE est de plus en plus répandu, il a également été mis à jour. Des recommandations trouvées dans la littérature peuvent se baser sur des critères à jour ou datant de plusieurs années. D'autre part, le groupe GRADE émet des directives précises sur la manière d'évaluer les évidences et les recommandations mais ils ne mettent pas à disposition l'outil sous forme de tableau (comme sont présentés les autres systèmes).

Le système du CEBM est complexe et peut permettre une meilleure sensibilité dans l'établissement du niveau d'évidence. Cependant, son utilisation peut s'avérer plus longue que des outils plus simples tels que celui du Royal Children's Hospital. Ce dernier n'établit par contre pas le niveau de recommandation. Selon Uptodate, le système GRADE distingue l'évaluation de la qualité de l'évidence et celle de la force des recommandations. Cette séparation a les

avantages mentionnés plus haut mais le jugement de la force des recommandations se base sur des critères plus subjectifs que celle du niveau d'évidence et engendre, en particulier si elle n'est pas suivie de manière très précise, un risque de variabilité intra- et interindividuelle. Il est simple de déterminer si une étude est un essai randomisé contrôlé ou une étude observationnelle, il est plus difficile de dire si les bénéfices d'une intervention dominent fortement ou modérément les risques. Des guides sont proposés pour appuyer ce jugement, mais leur consultation rallonge considérablement le temps nécessaire à la détermination du niveau de recommandation. La méthode du Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (SIGN) est axée essentiellement sur la qualité de l'évidence, proposant sur cette base une translation en niveau de recommandation, comme le fait le système du CEBM. Il n'y a pas ici de jugement en ce qui concerne l'impact de l'intervention, mais il y en a un pour la détermination du niveau d'évidence. Une réflexion personnelle est nécessaire pour déterminer si une étude est de niveau d'évidence 1++ ou 1+, en fonction de l'évaluation du risque de biais (faible ou très faible) (tableau 4, annexe 1). Pour palier à ce risque, une check-liste a été élaborée qui augmente le temps passé pour l'évaluation.

La détermination précise d'un niveau d'évidence et donc de recommandation selon les exigences citées plus haut est un exercice chronophage qui ne peut pas être effectué de manière adéquate à l'aide d'un simple tableau.

Tableau 4: Comparaison de 5 systèmes de gradation des niveaux d'évidence et de recommandation

|  | GRADE selon Uptodate 2016 <sup>6</sup>  | SIGN <sup>7</sup>  | American Heart Association 2014 <sup>2</sup>   | CEBM 2009 <sup>5</sup>   | Royal Children's Hospital Melbourne 2011 <sup>3</sup> |
|--|---|--|--|--|---|
| <b>Echelle du niveau d'évidence</b>  | A, B, C   | 1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4   | A, B, C  | 1A, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5   | I, II, III, IV, V, VI, VII                            |
| <b>Echelle du niveau de recommandation</b>                                       | 1, 2  | A, B, C, D   | I, IIa, IIb, III   | A, B, C, D   | -   |
| <b>Séparation de la qualité de l'évidence et de la force des recommandations</b> | Oui   | Non  | Oui  | Non  | Non   |
| <b>Opinion d'expert classé dans niveau de recommandation très faible</b>         | Pas présent dans le tableau   | Oui  | Oui  | Oui  | Oui (faible niveau d'évidence)                        |
| <b>Avantages</b>   | Système répandu dans le milieu médical.   | Relativement simple et axé essentiellement sur la qualité de l'évidence. | Certains critères adaptés spécifiquement à la cardiologie.                           | Critères pour chaque niveau selon l'intervention (thérapie, diagnostic, etc.).             | Simple et peu sujet à interprétation.                 |
| <b>Inconvénients</b>   | Nécessite une forte connaissance de l'outil et un jugement sur la qualité de l'évidence et de l'impact de l'intervention. | Ne prend pas en compte l'impact de l'intervention mesuré dans l'étude.   | Nécessite un jugement sur la qualité de l'évidence et de l'impact de l'intervention. | Système complexe et ne prend pas en compte l'impact de l'intervention mesuré dans l'étude. | Pas de niveau de recommandation.                      |

Il n'est pas toujours possible d'émettre des niveaux de recommandations précis lorsque leur nombre est grand. Le choix du système lors de la rédaction d'un travail scientifique doit alors se baser sur ce que le rédacteur veut communiquer au lecteur, sur sa compréhension de l'outil et son confort à l'utiliser. Pour le lecteur, un regard sur la méthode et le système utilisés pour la détermination des niveaux d'évidence et de recommandation est indispensable pour interpréter correctement les résultats présentés.

Aucune revue des recommandations actuellement disponibles en néonatalogie n'a été réalisée à notre connaissance. Pour construire un outil de revue de traitement et évaluer la variabilité des pratiques, il est indispensable d'effectuer une large revue de littérature des recommandations disponibles, et d'identifier le niveau d'évidence sur lequel elles sont basées et leur niveau de recommandation. Cela a été l'objectif de la première partie de ce projet.

## 6.2 MÉTHODES

Une large revue des recommandations disponibles dans la littérature scientifique a été conduite de janvier à août 2016.

Dans un premier temps, une équipe de pilotage a été formée. Elle avait la responsabilité de déterminer les thématiques abordées par cette revue de littérature, la méthode de recherche ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion des recommandations identifiées. Le comité de pilotage était formé de deux pharmaciens, l'investigateur principal et la superviseuse principale du projet, et de deux néonatalogues cadres. Tous évoluaient aux Hôpitaux Universitaires de Genève (annexe 2).

La recherche se centrait sur l'identification, pour un large panel de pathologies, des recommandations importantes pour la prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né hospitalisé. La thérapie médicamenteuse d'urgence était exclue car elle ne correspondrait pas à l'utilisation d'un outil de revue de traitement. C'est le cas, entre autre, de la réanimation néonatale.

Par **prise en charge pharmacothérapeutique**, il était entendu l'utilisation de médicaments, à but diagnostique, préventif ou thérapeutique, pour gérer des conditions spécifiques ou des maladies. Étaient définis comme **médicaments**, « les produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments », selon la définition de la loi fédérale suisse sur les médicaments et les dispositifs médicaux<sup>8</sup>.

---

## 6.2.1 CHAMPS DE LA REVUE

---

### 6.2.1.1 PATHOLOGIES ET CHAPITRES

Les pathologies à inclure ont été déterminées en se basant sur l'ouvrage « Neonatology »<sup>9</sup>. Les chapitres des sections « Basic Management », « On-Call Problems » et « Diseases and Disorders » ont été repris afin d'assurer une approche initiale la plus exhaustive possible. Un tri des chapitres était ensuite effectué par un survol de chacun d'eux dans le livre afin d'exclure ceux qui n'étaient pas liés à une prise en charge pharmacologique (p. ex. « Assesment of Gestational Age, détermination de l'âge gestationel) et ceux qui ne concernaient pas la prise en charge dans une unité de néonatalogie (p.ex. « Antepartum and Intrapartum Fetal Assessment », évaluation fœtale avant et durant l'accouchement). Des chapitres jugés manquant étaient ensuite ajoutés. Le tri, sous forme de chapitres à inclure, à exclure et intermédiaires, était ensuite présenté aux membres du groupe de pilotage et discuté. Ceux-ci pouvaient alors proposer d'ajouter de nouveaux chapitres ou d'en exclure et devaient aider à déterminer s'il fallait inclure ou non les chapitres intermédiaires. Une liste finale de 14 chapitres a été retenue (cf. annexe 3).

---

### 6.2.1.2 LISTE DES SOURCES À PARCOURIR

La liste des sources à parcourir lors de la recherche de littérature a été essentiellement déterminée selon trois objectifs.

- Chercher dans les données locales, nationales et internationales ;
- Chercher des recommandations de sociétés savantes et de centres de néonatalogie ;
- Chercher uniquement des sources reconnues par les experts du domaine médical.

Le but global était d'avoir une revue large mais si possible centrée sur des recommandations existantes. Aussi, dans l'idée de développer un outil adapté aux pratiques suisses, les sources sélectionnées étaient essentiellement des sources concernant les pays à haut revenu. La liste répertorie les sources qui devaient toujours être consultées (recherche minimale). Il s'agissait des recommandations des sociétés savantes et institutions. Les autres sources, et notamment le recours à la littérature primaire, pouvaient être consultées lorsque la recherche à l'aide des premières ne permettait pas d'émettre des recommandations. Les références des sources listées étaient également parfois étudiées. Les mots-clés systématiquement utilisés étaient « neonate », « neonatal » et « guideline » sans limite de dates. (annexe 4).

---

### 6.2.1.3 INFORMATIONS RECHERCHÉES

La recherche portait de pathologies ou de conditions spéciales et essayait d'identifier des recommandations sur des traitements pharmacologiques. Toute information sur les indications, les contre-indications, les doses, la voie d'administration, la population cible, le moment et la



fréquence de prise était relevée. L'âge et le poids de naissance concernés par l'étude étaient notés. Des niveaux d'évidence et de recommandation étaient également ajoutés.

---

## 6.2.2 CRITÈRES D'INCLUSION DES ÉTUDES DANS CETTE REVUE

---

### 6.2.2.1 TYPES D'ÉTUDES

Tous les types d'études étaient pris en compte. Cependant, la recherche était orientée principalement sur les recommandations hospitalières et de sociétés savantes. La provenance géographique des études n'était pas un facteur d'exclusion strict, mais les études provenant des pays à haut revenu étaient sélectionnées de préférence lorsqu'elles étaient disponibles.

---

### 6.2.2.2 TYPE DE PARTICIPANTS AUX ÉTUDES

Les études et recommandations incluses devaient traiter, exclusivement ou non, des nouveau-nés de moins de 28 jours d'âge corrigé, hospitalisés dans une unité de néonatalogie. Il n'y avait donc pas de restriction au niveau de l'âge gestationnel ou du poids.

---

### 6.2.2.3 TYPE D'INTERVENTION

Les études ou recommandations devaient traiter d'une prise en charge pharmacothérapeutique. Cependant, certaines exceptions étaient acceptées, sur demande de la consultante en néonatalogie. Si une pathologie pour laquelle des recommandations pharmacologiques avaient été identifiées et que celles-ci étaient en lien avec des traitements non-pharmacothérapeutiques, ces derniers pouvaient être inclus. Par exemple, dans le traitement de l'hyperbilirubinémie indirecte, l'exsanguino-transfusion est une procédure pharmacologique utilisée selon des seuils de bilirubinémie, lorsque la photothérapie est insuffisante. De plus, il s'agit d'un traitement très rare par rapport à la photothérapie. Il était alors accepté d'inclure la photothérapie dans la revue.

### 6.2.3 NIVEAU D'ÉVIDENCE ET NIVEAU DE RECOMMANDATION

Afin de garder la valeur scientifique des sources tout au long du processus, des niveaux d'évidence et de recommandation étaient ajoutés. Le modèle d'évaluation choisi était tiré des

#### Box 3 Revised grading system for recommendations in evidence based guidelines

##### Levels of evidence

*1++* High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

*1+* Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias

*1-* Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias

*2++* High quality systematic reviews of case-control or cohort studies *or*

High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

*2+* Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal

*2-* Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal

*3* Non-analytic studies, eg case reports, case series

*4* Expert opinion

##### Grades of recommendations

*A* At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as *1++* and directly applicable to the target population *or*

A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as *1+* directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results

*B* A body of evidence including studies rated as *2++* and directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or*

Extrapolated evidence from studies rated as *1++* or *1+*

*C* A body of evidence including studies rated as *2+* directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or*

Extrapolated evidence from studies rated as *2++*

*D* Evidence level *3* or *4* *or*

Extrapolated evidence from studies rated as *2+*

recommandations écossaises utilisées par SIGN (figure 15)<sup>7</sup>. Cette évaluation était effectuée pour toutes les études qui n'étaient pas elles même des recommandations.

Pour les recommandations de sociétés savantes ou autres institutions, si un niveau de recommandation était proposé, il était conservé. Lorsque la grille d'évaluation du niveau de recommandation de la source différait de celui utilisé dans ce travail, le ou les niveaux de recommandation correspondant étaient notés. Par exemple, si un grade **2C** était défini dans une source comme représentant des données provenant d'« étude observationnelles, d'études non systématiques ou d'étude randomisées contrôlées avec d'importantes failles » (échelle uptodate.com<sup>6</sup>), le niveau de recommandation correspondant était **A- / C**. De même pour le niveau d'évidence. Cependant, si un niveau de recommandation était noté, le niveau d'évidence n'était pas recherché.

Figure 15: Système d'évaluation du niveau de recommandation (tiré de Harbour et al.)<sup>7</sup>.

défaut.

Lorsque des recommandations étaient présentées sans niveau d'évidence ni de niveau de recommandation, le niveau de recommandation le plus bas (**D**) était noté par

Aussi, les niveaux 1- et 2- de l'échelle ci-dessus n'avaient pas de correspondance en termes de niveau de recommandation. Les niveaux de recommandation A- et C- ont été créés pour cette raison. Le système utilisé dans ce travail et adapté de Harbour et al. est présenté dans la figure 16.

| Levels of evidence |  | Grades of recommendation |  |
|--------------------|--|--------------------------|--|
| 1++                | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias   | A                        | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population OR   |
| 1+                 | Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias  |                          | A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results            |
| 1-                 | Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias  | A-                       | A body of evidence including studies rated 1-  |
| 2++                | High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal | B                        | A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results OR Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ |
| 2+                 | Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal   | C                        | A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 2++        |
| 2-                 | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal   | C-                       | A body of evidence including studies rated 2-  |
| 3                  | Non-analytic studies, eg case reports, case series   | D                        | Evidence level 3 or 4 OR Extrapolated evidence from studies rated as 2+ OR Recommendation from scientific societies, hospitals or governments whose grade of recommendation has not been identified      |
| 4                  | Expert opinion   |                          |  |

Figure 16: Système d'évaluation du niveau de recommandation, adapté de Harbour et al<sup>7</sup>.

## 6.2.4 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Les recommandations relevées lors de la revue de littérature étaient rassemblées dans un document Microsoft<sup>®</sup> Excel, selon le modèle du tableau 5.

Tableau 5: présentation des informations collectées lors de la revue de littérature.

| Recommandation de la source | Age / Poids de naissance | Niveau d'évidence | Référence | Recommandation résultante (combinaison de plusieurs études possible) | Niveau de recommandation | Commentaires |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|--|--------------------------|--------------|
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|--|--------------------------|--------------|

Un document Microsoft Excel était créé pour chaque chapitre. L'ensemble des subdivisions d'un chapitre était présenté dans un même feuillet.

La description des recommandations (nombre, nombre par chapitre, etc.) ont été obtenues par des tableaux croisés dynamiques, par de simples fonctions sur Microsoft<sup>®</sup> Excel ou simplement par comptage.

### 6.3 RÉSULTATS

Aux 14 chapitres et 83 sous-chapitres initialement inclus dans la revue, deux sous-chapitres ont été ajoutés, un sous-chapitre à été divisé en quatre et 26 sous-chapitres ont été supprimés (annexe 5). Trois chapitres complets ont été supprimés en raison de l'élimination de tous les sous-chapitres qu'ils contenaient. Les sous-chapitres pouvaient être supprimés à n'importe quel moment de la revue. Les différentes raisons de la suppression des chapitres étaient les suivantes :

- Sous-chapitres trop spécifiques et complexes pour l'outil de revue de traitement (ex : erreurs innées du métabolisme d'apparition néonatale précoce);
- Traitement hors de la période néonatale (ex : maladie de Lyme, traitée spécifiquement durant la grossesse) ;
- Pas de traitement pharmacothérapeutique spécifique identifié (ex : entérovirus et parechovirus);
- Doublet avec un autre sous-chapitre (ex : incompatibilités ABO alors qu'un sous-chapitre traite de la jaunisse) ;
- Traitement aigu, sortant du cadre d'un outil de revue des prescriptions (ex : asphyxie périnatale).

Au total, 1375 recommandations ont été identifiées sur 12 chapitres et 56 sous-chapitres. Le chapitre le plus représenté est l'infectiologie (29.5% des recommandations), suivi des soins de base (11.4%), de la pneumologie (10.8%) et de la gastroentérologie (10.8%). Un aperçu du nombre de recommandations identifiées par chapitre est présenté dans la figure 17 et le détail par chapitre et sous-chapitre est disponible en annexe 6.

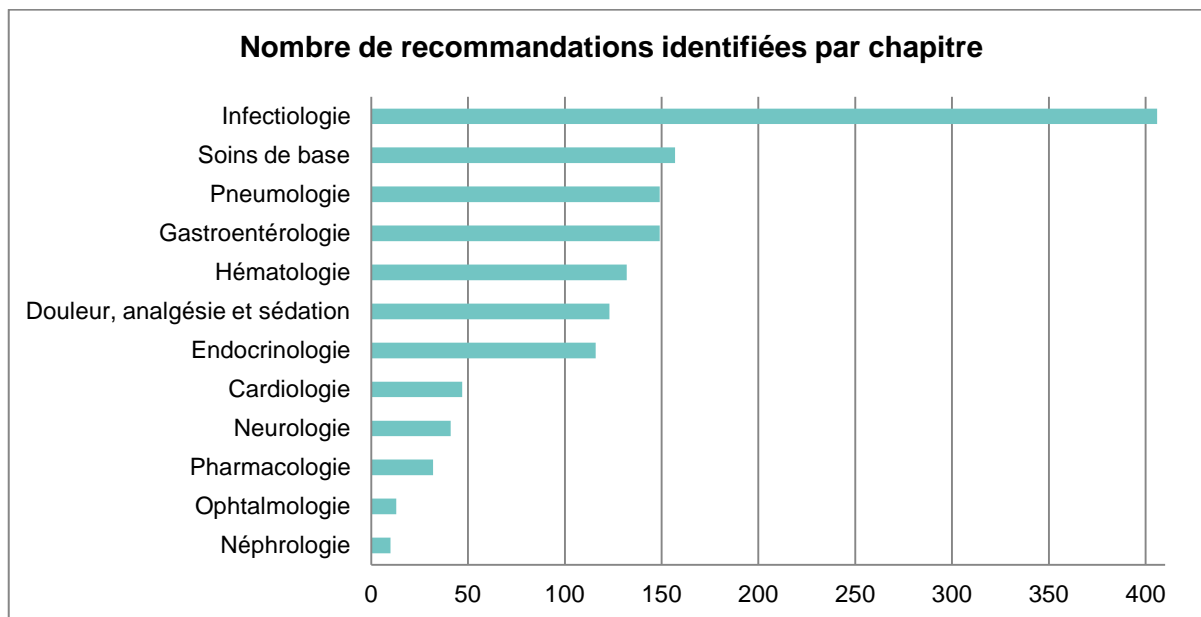


Figure 17 : Nombre de recommandations identifiées par chapitre

Aucune recommandation n'a été identifiée concernant la gestion des entérovirus et parochovirus et la compatibilité entre médicaments et allaitement. La gestion de l'arythmie, de l'asphyxie périnatale et de l'absence de selles dans les 48 premières heures de vie sont basées sur un traitement aigu qui ne pouvait être traité dans un tel outil. La thématique de la pharmacocinétique du nouveau-né, la régulation de la température, les troubles électrolytiques, la gestion de la prématurité extrême et tardive, la gestion de base de la respiration du nouveau-né, la décision de faire sortir un patient de l'hôpital, l'ECLS (extracorporeal life support), les troubles du développement sexuel, les maladies métaboliques congénitales, les écoulements d'air gastro-intestinaux, l'antibiothérapie postnatale et les problèmes dermatologiques se révélaient trop complexes ou spécifiques pour être inclus. La maladie de Lyme et le parovirus B19 étaient traités uniquement durant la grossesse. La gestion des enfants nés de mère diabétique et ceux atteints de rubéole, ou présentant une hémorragie intracrânienne nécessitaient des soins selon les symptômes et aucun traitement spécifiques. Finalement, les incompatibilités ABO et rhésus se retrouvaient déjà dans la recherche sur la jaunisse, la douleur chez le nouveau-né était semblable à l'analgésie du nouveau-né. Un chapitre sur les reflux gastro-œsophagiens a été ajouté sur demande de la néonatalogue du groupe de pilotage. Les sous-chapitres sur la gestion d'un nouveau-né de mère toxicomane et sur les écoulements d'air pulmonaires ont été remplacés, respectivement, par le syndrome de sevrage néonatal et le pneumothorax.

Près des trois quarts (73.2%) des recommandations étaient de faible niveau de recommandation ou de niveau indéterminé (niveau D). Plus d'un dixième (13.5%) étaient de haut niveau de recommandation (niveau A) (figure 18). La catégorie « autres » était composée des niveaux de recommandations combinés (dû à la traduction du niveau de recommandation depuis un autre

système de gradation, ex : A / B / C) ainsi que des données pharmacocinétiques et celles des fabricants.

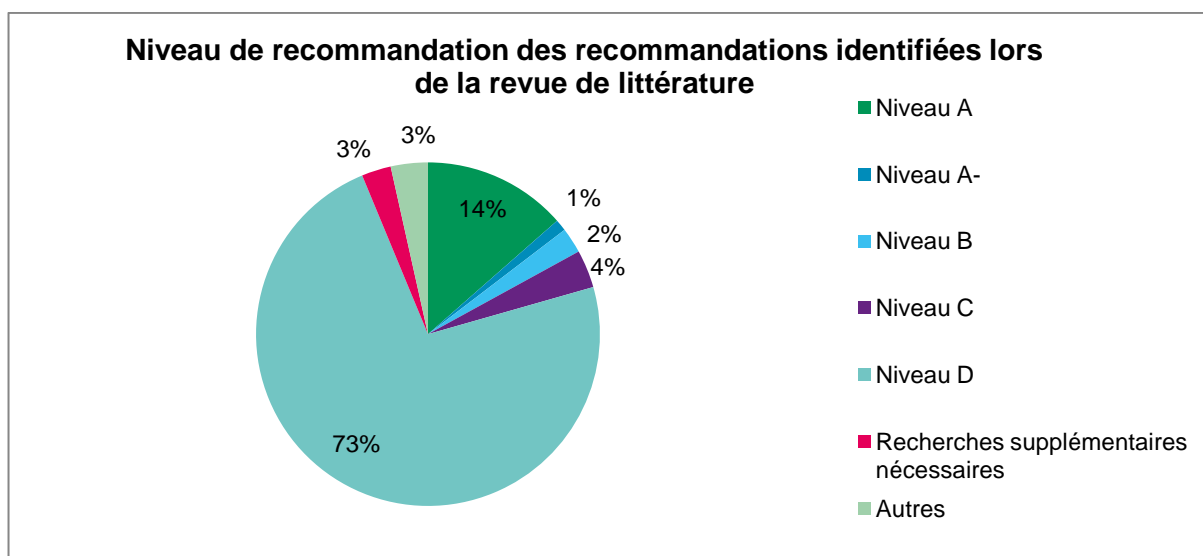


Figure 18: Proportions des niveaux de recommandation des recommandations identifiées lors de la revue de littérature

Les recommandations étaient tirées de publications datant de 1997 à 2016 mais 52% des études avaient une date de publication se situant dans les quatre dernières années de cet intervalle. Seuls 7.4% des études dataient de plus de 10 ans (figure 19).

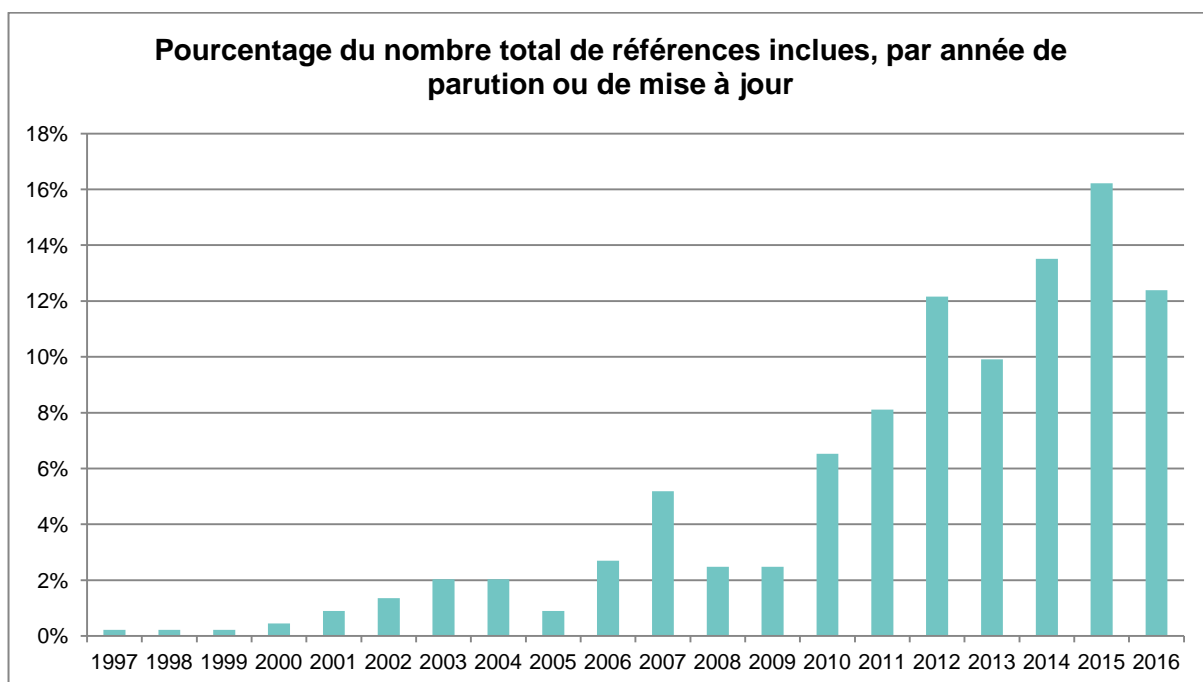


Figure 19: Pourcentage du nombre total de références incluses, par année de parution ou de mise à jour

## 6.4 DISCUSSION

Les recommandations identifiées étaient nombreuses, mais la plupart étaient de faible niveau de recommandation ou de niveau inconnu (classé en niveau D) Il semble donc que des efforts soient entrepris par les sociétés savantes et les hôpitaux pour guider les pratiques du clinicien mais que celles-ci se basent sur une littérature limitée et qu'elles n'indiquent que rarement un niveau de recommandation.

Près d'un tiers des recommandations concernaient l'infectiologie, ce qui peut s'expliquer, en partie, par le grand nombre de sous-chapitres inclus. La prise en charge pharmacothérapeutique des maladies infectieuses dépend souvent de facteurs régionaux (résistance), ce qui pourrait justifier l'édition de recommandations locales.

La méthodologie de cette étude était centrée sur la recherche de recommandations, notamment de sociétés savantes. Or, les sociétés savantes nord-américaines sont très proactives et établissent de nombreuses recommandations par rapport aux sociétés européennes. Ainsi, l'outil est globalement orienté vers des pratiques nord-américaines; lorsque des directives ou recommandations suisses étaient identifiées, elles étaient toutefois préférées et intégrées à l'outil.

Aucune recommandation n'a été identifiée pour certains sous-chapitres. Cela peut mettre en évidence que certaines pathologies sont peu étudiées dans la littérature ou que la méthode de recherche utilisée n'était pas assez sensible.

D'autres limitations figuraient dans l'évaluation du niveau d'évidence et de recommandation. Certaines recommandations de société savante ne précisaient pas de niveau d'évidence ou de niveau de recommandation pour la recommandation émise. La méthodologie utilisée attribuait d'office le niveau D. Or, cette distinction peut être importante car une recommandation sans mention du niveau de recommandation peut être basée sur des études associées à un haut niveau d'évidence. Aussi, lorsque le niveau de recommandation d'une source était traduit vers le système de gradation utilisé dans ce travail, le résultat était souvent une combinaison de plusieurs niveaux de recommandation qui rend son interprétation difficile. Pour palier à ces problèmes, il aurait fallu remonter aux études primaires afin d'évaluer leurs niveaux d'évidence et cela aurait nécessité un temps conséquent qui n'était pas disponible ici.

La grille d'évaluation élaborée par le groupe SIGN a été choisie et adaptée pour ce travail car elle basait sa gradation principalement sur le type d'étude (études randomisées contrôlées, cohorte, etc.), elle était relativement simple d'utilisation et elle permettait une bonne transparence sur le choix du niveau d'évidence. Cependant, lorsque le niveau d'évidence d'une étude était déterminé par le système de gradation de ce travail, il était parfois difficile de faire la différence entre les niveaux 1++, 1+ et 1-, et de même avec les niveaux 2++, 2+ et 2-. En effet, ces niveaux devaient se distinguer selon qu'il s'agissait d'études avec respectivement un très faible, un faible,

ou un fort risque de biais. Or, la limite entre ces degrés de risque de biais n'avait pas été définie. Par exemple, en termes de puissance de l'étude, il n'était pas défini à partir de combien de sujets étudiés une étude était considérée à faible risque de biais. De plus, de tels critères sont difficiles à déterminer dans un domaine comme la néonatalogie, où les études portent souvent sur des populations à collectif restreint. La check-list établie par le groupe SIGN pour distinguer les niveaux 1++, 1+ et 1- ainsi que 2++, 2+ et 2- n'a pas pu être suivie par manque de temps.

## 6.5 CONCLUSION

La revue de littérature a permis d'identifier de nombreuses recommandations sur un large panel de pathologies et de conditions du nouveau-né hospitalisé.

Cela signifie que des sources existent pour guider les pratiques des cliniciens au quotidien. Cependant, les recommandations identifiées étant basées pour la plupart sur des études à faible niveau de preuve, l'accord des praticiens expérimentés avec les recommandations émises ainsi que leur mise en application restent difficiles à anticiper. Dès lors, il sera intéressant de mesurer la variabilité des pratiques vis-à-vis de ces recommandations ainsi que l'accord d'experts avec celles-ci.



## 7 ÉLABORATION D'UN OUTIL DE REVUE DE TRAITEMENT EN NÉONATOLOGIE ET MESURE DE LA VARIABILITÉ DES PRATIQUES EN SUISSE .

### 7.1 INTRODUCTION

La revue extensive de la littérature effectuée lors de la première partie de ce travail a permis d'identifier de nombreuses recommandations mais un tel recueil est difficilement utilisable en pratique. Certaines recommandations peuvent ne pas être significatives ou applicables dans le contexte de soins suisse ou européen. Plusieurs recommandations peuvent être identiques ou au contraire divergentes voire opposées. Les propositions doivent passer à travers diverses étapes pour être ensuite formulées en un questionnaire structuré à soumettre pour validation à un panel d'expert.

Les objectifs principaux du projet visent à valider des recommandations de prise en charge pharmacothérapeutique en néonatalogie pour élaborer un outil de revue de traitement, de mesurer la variabilité des pratiques entre les centres suisses à large échelle et de rassembler une collection des références importantes concernant la pharmacothérapie du nouveau-né. Les objectifs de cette partie du travail étaient de transformer les résultats obtenus lors de la revue de littérature en des items validés et de les confronter aux jugements et aux pratiques de quelques experts au cours d'une phase exploratoire du processus Delphi. Il s'agissait de lancer le processus de validation et d'en analyser les retours et résultats intermédiaires, afin d'optimiser la conduite du premier tour du Delphi qui sera réalisé en 2017.

### 7.2 MÉTHODES

#### 7.2.1 DÉROULEMENT DU PROJET

Il a été choisi d'utiliser un processus Delphi à deux tours comme méthode de validation pour ce travail, avec un premier tour utilisant un questionnaire structuré, basé sur une revue de la littérature. Cette méthode avait été utilisée avec succès aux HUG pour l'élaboration de l'outil PIM-Check<sup>122</sup>. L'étude Delphi, allant de la préparation d'un questionnaire structuré en vue du premier tour jusqu'aux résultats intermédiaires de celui-ci, s'est déroulée entre mars et décembre 2016.

La première étape a consisté à épurer les recommandations identifiées lors de la revue de littérature avec un expert, afin d'obtenir une sélection d'items validés et pertinents.

Par la suite, les items ont été soumis à un groupe d'experts lors du premier tour de l'enquête Delphi.

Les étapes du projet étaient les suivantes :

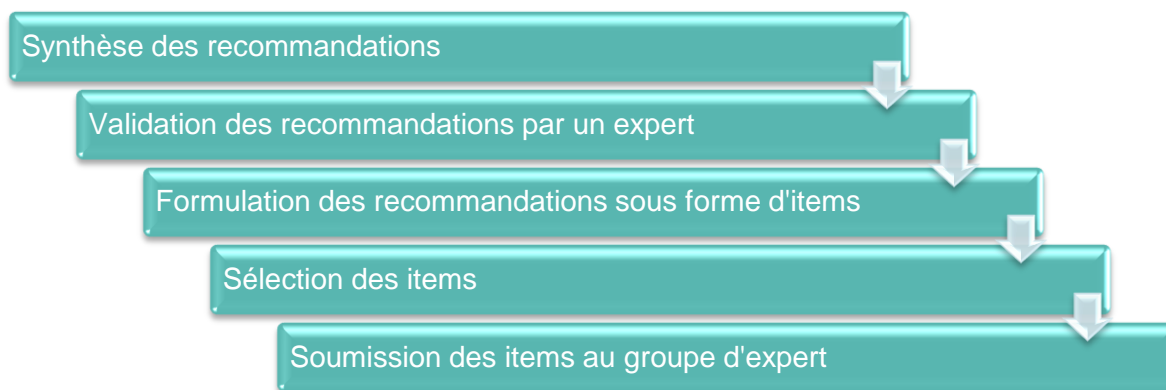


Figure 20 : Etapes du projet

Il a été choisi d'utiliser l'anglais pour la formulation des recommandations et des items.

---

### 7.2.2 SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

Premièrement, les recommandations portant sur une même démarche de prise en charge pharmacothérapeutique ont été combinées. Lorsque des recommandations étaient en opposition, l'une des deux était choisie selon un jugement basé sur des critères tels que la date de parution, la puissance des études, le nombre d'étude pour chaque opinion, etc. Lorsque les recommandations n'étaient pas claires, ou qu'une fois combinées elles ne permettaient pas de formuler des recommandations claires, elles étaient éliminées.

---

### 7.2.3 VALIDATION DES RECOMMANDATIONS

Les recommandations sélectionnées ou combinées ont ensuite été présentées à des experts pour validation. Chaque recommandation a été vue par un expert. L'identification des experts était effectuée par le groupe de pilotage.

La plupart des recommandations ont été validées par une néonatalogue cadre faisant partie du comité de pilotage, mais d'autres experts ont contribué à cette étape (tableau 6).

Tableau 6: Nom et fonction des experts ayant validé des chapitres ou sous-chapitres

| Chapitre (sous-chapitre, si experts différents)              | Expert                             | Fonction   |
|--|------------------------------------|--|
| <b>Prise en charge générale</b>                              |                                    |  |
| Soins corporels  | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| Vaccination  | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
|  | Claire-Anne Siegrist (consultante) | Médecin adjointe, responsable de l'unité d'immuno-vaccinologie pédiatrique aux HUG |
| Nutrition  | Riccardo Pfister                   | Médecin adjoint responsable de l'unité de néonatalogie aux HUG                     |
| <b>Cardiologie</b>   | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Hématologie</b>   | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Pneumologie</b>   | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Néphrologie</b><br>(Pas de validation, mais consultation) | Paloma Parvex Consultante          | Médecin adjointe, responsable de l'unité néphrologie pédiatrique aux HUG           |
|  | Alexandra Wilhelm-Bals Consultante | Cheffe de clinique en néphrologie pédiatrique aux HUG                              |
| <b>Gastroentérologie</b>                                     | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Neurologie</b>  | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Douleur, analgésie et sevrage</b>                         | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Infectiologie</b>   | Klara Posfay Barbe                 | Médecin adjointe, responsable de l'unité d'infectiologie pédiatrique aux HUG       |
|  | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Endocrinologie et métabolisme</b>                         | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Ophtalmologie</b>   | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Pharmacologie et toxicologie</b>                          | Caroline Fonzo-Christe             | Pharmacienne adjointe à la pharmacie des HUG                                       |
| <b>Désordres électrolytiques</b>                             | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |
| <b>Dermatologie</b>  | Roberta de Luca                    | Cheffe de clinique faisant office de cadre en néonatalogie aux HUG                 |

La validation de la suppression d'un chapitre ou de recommandations pendant la revue de littérature a été faite systématiquement après consultation d'un expert. La validation pouvait être effectuée par des entretiens semi-structurés ou à distance, par échange de courrier électronique.

Lors des entretiens semi-structurés, l'investigateur et l'expert revoyaient les recommandations identifiées ou combinées une à une. Tous deux pouvaient proposer de supprimer la recommandation, de la modifier ou de la valider en l'état. Les propositions étaient ensuite classées en trois groupes : validées, supprimées ou d'utilité modérée. Il était demandé à l'expert à la fin de chaque chapitre et sous-chapitre si des recommandations devaient être ajoutées. Si tel était le cas, une revue de la littérature sur le sujet était conduite afin de déterminer si des recommandations existaient sur le sujet et de les proposer à nouveau à l'expert.

Lorsque la validation se faisait à distance, une réunion préliminaire devait alors être menée pour bien expliquer le fonctionnement du tableau de recommandation et en quoi consistait la validation. Les tableaux étaient alors fournis à l'expert, qui pouvait valider, supprimer, modifier ou ajouter des recommandations. Les tableaux étaient ensuite récoltés et si des points n'étaient pas clairs, ils pouvaient être discutés par courrier électronique.

Lorsqu'un expert proposait un avis supplémentaire concernant une recommandation pour laquelle il ne se sentait pas à l'aise, un nouvel expert était consulté.

Aussi, s'il n'était pas possible d'avoir une validation finale dans les temps impartis pour un chapitre, des recommandations pouvaient être sélectionnées sur une validation provisoire. Cela signifie que l'expert a donné un avis positif sur une recommandation ou proposé certains changements ou ajouts, mais sans les valider clairement. Ce fut le cas pour les items de la néphrologie uniquement.

Les définitions de certaines pathologies identifiées lors de la revue de littérature ont également été validées par un expert à ce stade.

---

#### 7.2.4 FORMULATION SOUS FORME D'ITEM

Une fois les recommandations validées, elles étaient rédigées sous forme d'item (figure 21). Le message principal de chaque recommandation était identifié. Celui-ci devait permettre d'expliquer la recommandation de la manière la plus simple et pratique possible en donnant le cadre de celle-ci. Il devait toujours commencer par l'une des formulations directives suivantes : « start », « stop », « reassess », « consider », « check », « give », « monitor », « recommend », « decrease », « do not use », « do not administer », ou « do not transfuse ». Ce premier élément de l'item était présenté comme titre en gras sur le haut de l'item et nommé « main statement ».

Lorsque jugé nécessaire, des définitions ont été ajoutées au début des chapitres ou sous-chapitres afin de mieux définir le contexte des items.

Le reste des informations contenues dans les recommandations validées étaient placées sous le message principal. Il constituait le rationnel de l'item. Des informations pouvaient également être tirées des recommandations sources afin d'assurer une meilleure transparence en ce qui

concerne les critères sur lesquels elles sont basées, lorsque c'était possible. Ces informations complémentaires étaient réunies dans une case nommée « complementary information ». Si des éléments des informations complémentaires étaient liés à différents niveaux de recommandations identifiés, ils étaient notés à la fin de chaque phrase dans le texte.

Le niveau de recommandation du message principal était lui isolé en dessous des informations complémentaires, avec comme titre « Grade of recommendations ».

La ou les références utilisées pour formuler chaque recommandation étaient listées après chaque item. Des références n'ayant pas servi à la formulation de l'item pouvaient être ajoutées si elles représentaient une source d'apprentissage intéressante sur le sujet.

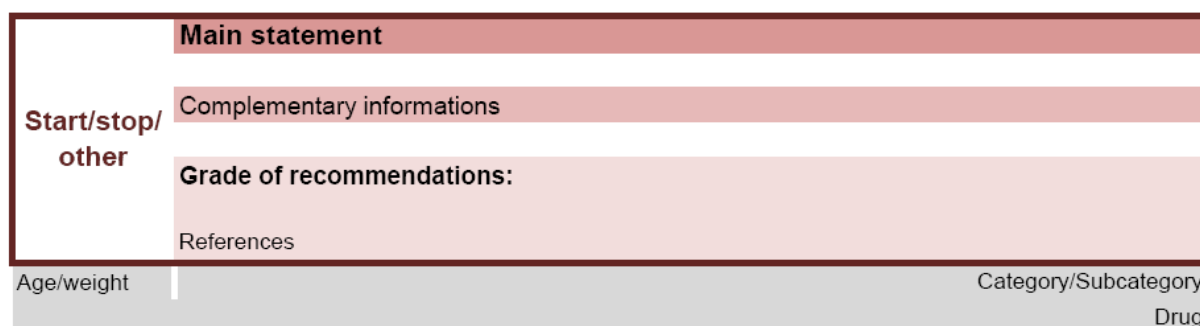


Figure 21: Structure d'un item

Les catégories « main statement », « complementary informations », « grade of recommendations » et « references » étaient présentées aux experts participants au Delphi.

D'autres catégories ont été ajoutées dans les items en vue de la future utilisation de l'outil et de la codification des items. Une case a été créée afin de catégoriser chaque item selon s'il propose d'initier un traitement (« start »), d'en arrêter un (« stop ») ou d'autres interventions (« other »). Cela suit les modes de présentation utilisés dans les outils STOPP-START et PIM-CHECK<sup>122,130</sup>. L'âge gestationnel ou le poids de naissance à qui s'adresse l'item au sein de la population des nouveau-nés, les chapitres et sous-chapitres concernés par l'item ainsi que les éventuels médicaments y étant mentionnés était noté sous l'item.

Deux items qui n'étaient pas basés sur des recommandations identifiées lors de la revue de littérature ont été ajoutés à ce stade, sur demande de membres du groupe de pilotage. Il s'agit d'un item de néphrologie et d'un item concernant la compatibilité entre médicaments et allaitement.

Les items ont alors été soumis à un pharmacien de langue maternelle anglaise au cours d'un entretien afin d'optimiser l'utilisation de la langue.

---

### 7.2.5 SÉLECTION DES ITEMS

Le nombre d'items visé pour cet outil a été défini à environ 150, selon la méthodologie de l'outil PIM-CHECK<sup>122</sup>. Afin d'atteindre ce nombre, les items étaient d'abord soumis à la pharmacienne clinicienne superviseuse principale de ce projet. Celle-ci proposait lors d'une réunion du comité de pilotage de supprimer un certain nombre d'items ou de chapitre en amenant les arguments motivant sa sélection. Le comité de pilotage décidait sur cette base de garder ou de supprimer les items en questions. Des suppressions d'items pouvaient être proposées par tous les membres du comité de pilotage.

Une fois les items sélectionnés, ils ont été rassemblés en un document.

---

### 7.2.6 MISE EN FORME DU QUESTIONNAIRE STRUCTURÉ EN VUE DU PREMIER TOUR DE L'ENQUÊTE DELPHI

Un questionnaire a été formulé en ligne sur SurveyMonkey®. Cette plateforme a permis d'envoyer le questionnaire aux experts, de suivre leur avancement, d'envoyer des rappels, et de collecter leurs réponses. Elle a également permis aux experts de compléter le questionnaire, sur n'importe quel appareil informatique connecté à internet (ordinateur, tablette, smartphone), en une ou plusieurs sessions, selon leurs disponibilités.

Visant des experts de toute la Suisse, il était rédigé en anglais.

Le questionnaire était accompagné de deux présentations. L'une servait à apporter des explications sur le projet et l'autre était un guide pour la réponse au questionnaire (annexe 7 et 8).

En première page du questionnaire, on trouvait un message d'accompagnement apportant des informations brèves sur le projet et des instructions aux experts (annexe 9). A la suite de ce texte, les informations générales des experts étaient demandées, à savoir nom, prénom, ville, adresse électronique, pays de travail, institution, profession et le nombre d'années d'expérience en néonatalogie (1 à 5 ans, 5 à 10 ans ou plus de 10 ans).

Tous les items sélectionnés étaient présentés et accompagnés pour chacun d'eux de 4 questions.

Suivant la méthode de PIM-Check<sup>122</sup>, le **niveau d'accord** était demandé sur une échelle de Lickert à 5 points, avec possibilité de ne pas donner son opinion :

1. tout à fait d'accord (strongly agree) (=1 point sur l'échelle de Lickert);
2. à peu près d'accord (slightly agree) (=2 points);
3. ni d'accord ni pas d'accord (nor agree or disagree) (=3 points);
4. plutôt pas d'accord (slightly disagree) (=4 points);
5. pas du tout d'accord (strongly disagree) (=5 points);

NO: pas d'opinion (no opinion) (considéré comme neutre, pas numérisé dans l'échelle de Lickert).

Il était précisé que ces propositions de réponse signifiaient respectivement, que le sondé recommanderait la pratique en question à ses internes en formation, qu'il pourrait vivre avec une telle pratique (qu'elle serait acceptable), qu'il préférerait ne pas voir cette pratique dans son unité, qu'il recommanderait contre cette pratique. Seul le message principal de chaque item devait être jugé par l'expert (main statement). L'expert ne devait pas juger les informations complémentaires. (complementary informations).

L'**utilité pour la pratique** était également demandée pour chaque item. L'évaluation de l'utilité de chaque item était déterminée dans une échelle de Lickert à 3 points, avec possibilité de ne pas donner son opinion :

1. essentiel pour la pratique de la néonatalogie (essential) (=1 point);
2. utile pour la formation des internes (useful) (=2 points);
3. pas utile (not useful) (=3 points);

NO : pas d'opinion (considéré comme neutre, pas numérisé dans l'échelle de Lickert).

Dans le but d'évaluer la **variabilité des pratiques**, une question qui demandait si le message principal de chaque item correspondait aux pratiques dans l'institution de l'expert était posée sous forme d'échelle de Lickert à 4 points, avec possibilité de ne pas donner son opinion :

1. oui (yes) (=1 point);
2. presque (almost) (=2 point);
3. plutôt non (rather not) (=3 point);
4. non (no) (=4 point);

NO: pas d'opinion (no opinion) (considéré comme neutre, pas numérisé dans l'échelle de Lickert).

Pour chacune des questions ci-dessus, un commentaire pouvait être ajouté en texte libre.

La dernière question permettait aux experts de proposer l'ajout d'une étude utile à la liste de références de chaque item, sous forme de texte libre.

---

### 7.2.7 IDENTIFICATION ET SÉLECTION DES EXPERTS

Pour pouvoir participer au Delphi, les experts devaient être au minimum médecin chef de clinique (suivant le système hiérarchique des HUG) ou équivalent et travailler dans une unité de néonatalogie. Les internes, ou assistant selon la nomenclature utilisée, ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. Les pharmaciens cliniciens ayant de l'expérience en néonatalogie pouvaient être inclus. Dans cette première phase du premier tour de Delphi, les experts ont été identifiés selon trois voies :

- Médecins néonatalogues aux HUG
- Groupe GSASA pédiatrie : présentation du projet et demande au groupe des pharmaciens cliniciens évoluant en pédiatrie en Suisse de participer au Delphi s'ils avaient plusieurs années d'expérience dans le domaine de la néonatalogie et / ou, s'ils n'en avaient pas, d'identifier un néonatalogue cadre de leurs institutions respectives
- SwissNeodose (réunions d'experts en néonatalogie visant à uniformiser les doses prescrites des médicaments les plus utilisés dans les centres suisses de néonatalogie): présentation du projet et demande à participer

---

### 7.2.8 ORGANISATION DU PREMIER TOUR DE DELPHI

Le premier tour de Delphi a été initié aux HUG en novembre 2016. Il a été demandé aux experts de compléter le questionnaire en deux semaines. Le délai final non-annoncé pour la reddition des questionnaires en vue de les inclure dans les résultats intermédiaires du premier tour de Delphi a été placé au 4 décembre 2016. Un rappel a été envoyé aux experts n'ayant pas complété le questionnaire une fois par semaine. Lorsque les experts terminaient le questionnaire, il leur était demandé de donner leur impression sur le questionnaire et les items de manière générale.

---

### 7.2.9 COLLECTE, INTERPRÉTATION ET UTILISATION DES RÉSULTATS

Les réponses ont été extraites de SurveyMonkey® sous forme de tableau Microsoft® Excel. Un onglet a été créé pour chaque question, rassemblant les réponses des experts pour l'ensemble des items.

Pour les trois questions basées sur une échelle de Lickert, la médiane, les premier et troisième interquartiles et les pourcentages de chaque proposition de réponse ont été calculés pour chaque item. Les réponses minimale et maximale étaient relevées également pour chaque item.



## **Niveau d'accord**

Les items obtenant une médiane d'accord dans le tertile inférieur (1-2.6), avec un accord de plus de 65% des participants (entre 1 et 2, c'est-à-dire tout à fait d'accord ou d'accord) ont été identifiés.

## **Utilité dans la pratique**

Les items jugés inutiles par 100% des experts ont été recherchés. Les items jugés essentiels (réponse 1) et ceux jugés essentiels ou utiles (réponse 1 ou 2) par au moins 100%, 85%, 75% et 65% des experts ont été classés. Ce classement a été utilisé pour identifier les 50 items jugés les plus importants par les experts. Afin d'établir ce classement, les items ont été séparés en catégorie par ordre d'importance. Les catégories étaient les suivantes :

- A. Items jugés essentiels par 100% des experts.
- B. Items jugés essentiels par >85%-99% des experts et jugés essentiels ou utiles par 100% d'entre eux.
- C. Items jugés essentiels par >85%-99% des experts et jugés essentiels ou utiles par >85%-99% d'entre eux.
- D. Items jugés essentiels par >75%-85% des experts et jugés essentiels ou utiles par 100% d'entre eux.
- E. Items jugés essentiels par >75%-85% des experts et jugés essentiels ou utiles par >85% d'entre eux.

## **Variabilité des pratiques**

Pour ce qui est de la variabilité des pratiques, les items avec 100% de 1 (correspond aux pratiques dans l'institution de l'expert), 100% de 1 ou 2 (correspond ou presque aux pratiques dans l'institution de l'expert) étaient identifiés. Les items où les deux réponses extrêmes 1 et 4 (correspond aux pratiques et ne correspond pas aux pratiques) avaient été sélectionnés par les experts ainsi que ceux pour lesquels tous les experts donnaient la même réponse étaient dénombrés. Le nombre de commentaires pour chaque question a été relevé, tout comme le nombre d'études proposées par les experts dans la dernière question.

L'analyse statistique descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft® Excel.

## 7.3 RÉSULTATS

### 7.3.1 ELABORATION DU QUESTIONNAIRE STRUCTURÉ

Des 1375 recommandations identifiées lors de la revue de littérature, 328 propositions ont été présentées à un expert pour une validation préliminaire.

Parmi ces propositions, 228 ont été validées, 50 ont été supprimées, 33 ont été considérées d'utilité modérée et 7 ont été laissées en suspens. La majorité de ces dernières étaient tirées du chapitre sur la néphrologie, dans lequel les items n'ont pas été validés définitivement. Elles étaient soit ajoutées si elles étaient jugées importante, soit éliminées.

Les propositions jugées d'utilité modérées ont également été supprimées à ce stade.

Les 228 propositions validées ont été rédigées sous forme d'items. L'étape de sélection des items a permis de réduire leur nombre à 158. Ces derniers ont été insérés dans le questionnaire structuré.

La figure 22 illustre la sélection des recommandations et l'annexe 10 présente les chapitres finalement représentés dans le questionnaire structuré. L'ensemble des items soumis aux experts du Delphi et des définitions sont présentés, sous forme d'outil papier, en annexe 11.

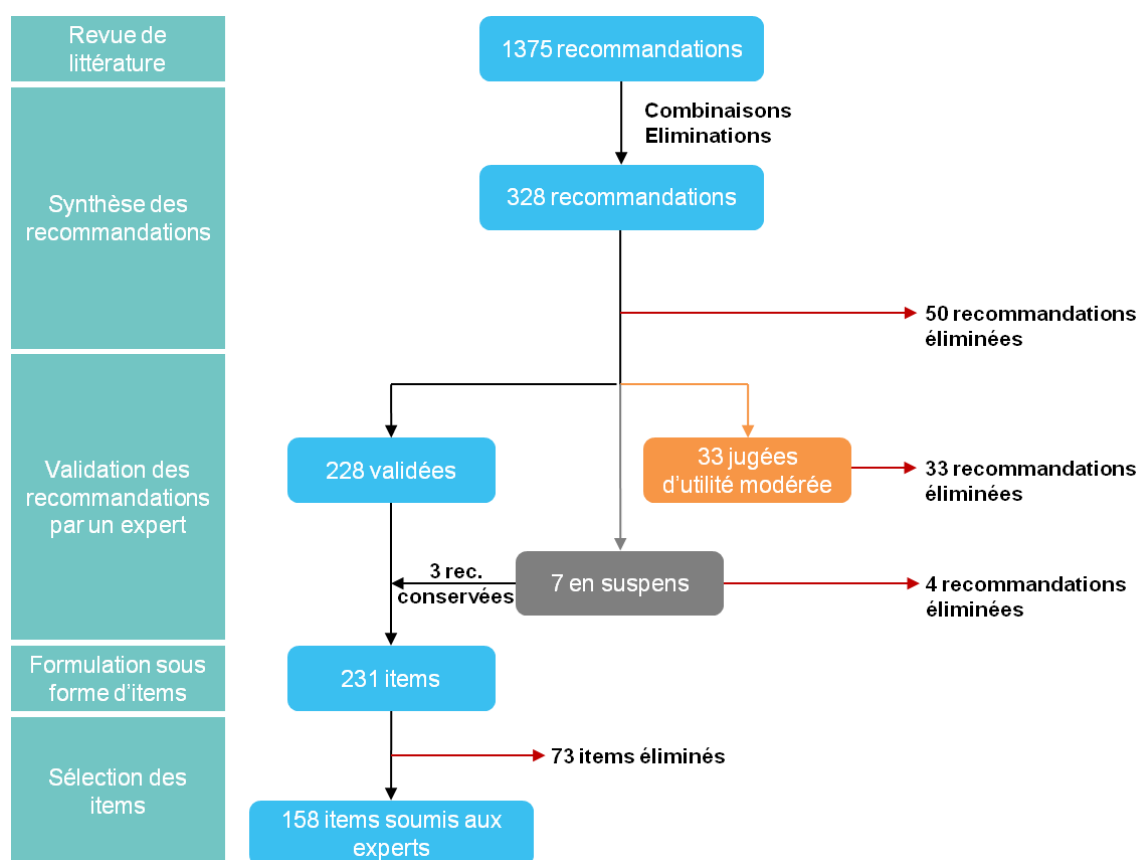


Figure 22: Processus de sélection des recommandations

### 7.3.2 SÉLECTION DES EXPERTS

Au total, 10 experts ont été sélectionnés et invités à participer au Delphi, dont 9 ont répondu au questionnaire. Parmi ces derniers, cinq évoluaient aux HUG, un à l'Inselspital de Berne, un au Kantonsspital de Winterthur, un au Kantonsspital de Lucerne et un au CHUV de Lausanne. Le groupe était composé de huit médecins et un pharmacien clinicien. Quatre experts avaient plus de 10 ans d'expérience, deux avaient entre 5 et dix ans d'expérience et 2 avaient entre 1 et 5 ans d'expérience. Les caractéristiques principales des experts sont présentées ci-dessous.

Tableau 7: Caractéristiques principales des experts

| Nom                 | Prénom     | Hôpital                   | Fonction             | Expérience en néonatalogie |
|---------------------|------------|---------------------------|----------------------|----------------------------|
| <b>Pfister</b>      | Riccardo   | HUG, Genève               | Médecin              | >10 years                  |
| <b>Tosello</b>      | Barthélémy | HUG, Genève               | Médecin              | 1-5 years                  |
| <b>Fau</b>          | Sébastien  | HUG, Genève               | Médecin              | >10 years                  |
| <b>Barcos Munoz</b> | Francisca  | HUG, Genève               | Médecin              | 1-5 years                  |
| <b>Saint-Faust</b>  | Marie      | HUG, Genève               | Médecin              | 5-10 years                 |
| <b>McDougall</b>    | Jane       | Inselspital, Berne        | Médecin              | >10 years                  |
| <b>Kleber</b>       | Michael    | Kantonsspital, Winterthur | Médecin              | 5-10 years                 |
| <b>Berger</b>       | Thomas     | Kantonsspital, Lucerne    | Médecin              | >10 years                  |
| <b>Palmero</b>      | David      | CHUV, Lausanne            | Pharmacien clinicien | 1-5 years                  |

### 7.3.3 PROCESSUS DE VALIDATION DELPHI

#### 7.3.3.1 NIVEAU D'ACCORD

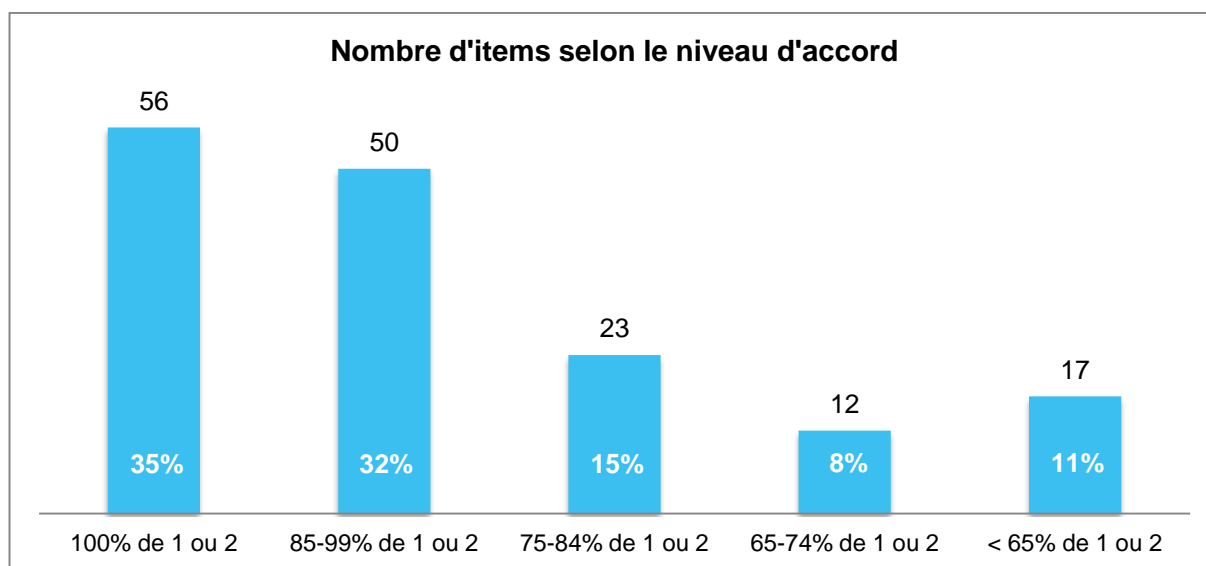
Plus de 95% des items ont obtenu une médiane d'accord inférieure ou égale à 2.6. Pour près de 90% des items, plus de 65% des experts ont dit être tout à fait d'accord ou d'accord avec le message principal. Tous les items avec une médiane supérieure à 2.6 avait moins de 65% des expert ayant noté l'accord à 1 ou 2. Ainsi, selon ces résultats intermédiaires, environs 10% des items seraient supprimés en raison d'un niveau d'accord insuffisant. Dans près de la moitié des items, un ou plusieurs experts se sont abstenus de répondre. Le taux de participation moyen par item était de 91% ( $\pm 12\%$ ).

Le tableau 8 résume les résultats globaux relatifs au niveau d'accord et les résultats par chapitre et pour chaque item sont présentés, respectivement, dans les annexes 12 et 13.

**Tableau 8: Tableau résumé du niveau d'accord.** Niveau 1 : tout à fait d'accord, recommande la pratique, Niveau 2 : à peu près d'accord, peu vivre avec la pratique.

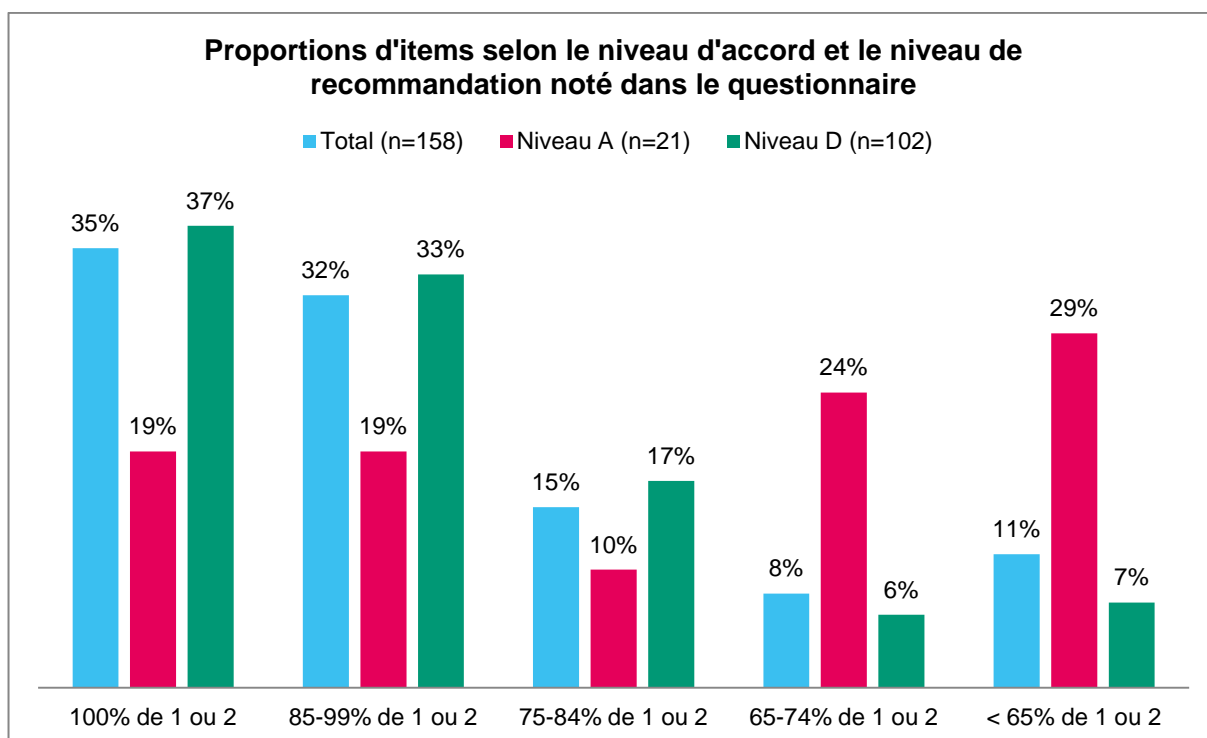
|  | Nombre     | Pourcentage  |
|--|------------|--------------|
| <b>Items</b>   | 158        | 100%         |
| <b>Items avec médiane <math>\leq 2.6</math></b>  | 151        | 95.6%        |
| <b>Items avec <math>&gt;65\%</math> de 1 ou 2</b>                                      | 141        | 89.2%        |
| <b>Items avec une médiane <math>\leq 2.6</math> ET <math>&gt;65\%</math> de 1 ou 2</b> | <b>141</b> | <b>89.2%</b> |
| <b>Nombre d'items sans abstention</b>  | 80         | 50.6%        |
| <b>Nombre d'items avec une abstention</b>  | 45         | 28.5%        |
| <b>Nombre d'items avec 2 abstentions</b>   | 19         | 12.0%        |
| <b>Nombre d'items avec 3 abstentions</b>   | 10         | 6.3%         |
| <b>Nombre d'items avec 4 abstentions</b>   | 4          | 2.5%         |

Dans plus d'un tiers des items, tous les experts étaient tout à fait d'accord ou à peu près d'accord avec le message principal. Dans deux tiers des cas, au moins 85% des répondants étaient tout à fait d'accord ou à peu près d'accord (figure 23).



**Figure 23: Nombre d'items selon le niveau d'accord avec le message principal des items.** Niveau 1 : tout à fait d'accord, recommande la pratique, Niveau 2 : à peu près d'accord, peu vivre avec la pratique.

Le nombre d'items avec un accord chez au moins 85% des experts semble plus faible lorsque le niveau de recommandation est A que D (figure 24).



**Figure 24: Nombre d'items selon le niveau d'accord avec le message principal des items et le niveau de recommandation.**  
 Niveau 1 : tout à fait d'accord, recommande la pratique, Niveau 2 : à peu près d'accord, peu vivre avec la pratique.

### 7.3.3.2 UTILITÉ

Aucun item n'a été estimé inutile par l'ensemble des experts.

Onze items ont été jugés essentiels par l'ensemble des experts. Une unique abstention a été notée dans l'un des 11 items.

Cinquante-sept items ont été jugés essentiels par plus de trois quarts des experts et 153 items sur 158 ont été jugés soit essentiels, soit utiles par plus de trois quarts des répondants. Le tableau 9 présente ces résultats plus en détails.

Les résultats par chapitre et pour chaque item sont présentés, respectivement, dans les annexes 14 et 13.

Tableau 9: Seuils d'utilité et nombre d'items

|   | Nombre | Pourcentage |
|---|--------|-------------|
| <b>Items jugés essentiels par 100% des experts</b>              | 11     | 7.0%        |
| <b>Items jugés essentiels par &gt;85% des experts</b>           | 33     | 20.9%       |
| <b>Items jugés essentiels par &gt;75% des experts</b>           | 57     | 36.1%       |
| <b>Items jugés essentiels par &gt;65% des experts</b>           | 82     | 51.9%       |
|   |        |             |
| <b>Items jugés essentiels ou utiles par 100% des experts</b>    | 100    | 63.3%       |
| <b>Items jugés essentiels ou utiles par &gt;85% des experts</b> | 141    | 89.2%       |
| <b>Items jugés essentiels ou utiles par &gt;75% des experts</b> | 153    | 96.8%       |
| <b>Items jugés essentiels ou utiles par &gt;65% des experts</b> | 156    | 98.7%       |

En établissant un classement combinant ces groupes, 53 items ont pu être distingués des autres et classés en 5 catégories (annexe 15). Ces 53 items correspondent également aux items jugés essentiels par plus de 75% des experts.

#### 7.3.4 VARIABILITÉ DES PRATIQUES

Pour 13 items, l'ensemble des experts affirmait que le message principal correspondait à leurs pratiques. Le message principal correspondait ou correspondait presque pour 62 items (tableau 10).

**Tableau 10: Réponses résumées du niveau de correspondance des items avec les pratiques des experts.** Items avec une opposition = item pour lesquels les deux propositions extrêmes, oui et non ont été sélectionnées par des experts. Items avec une concordance complète entre les experts = items pour lesquels tous les experts ont donné la même réponse (100% de 1, 100% de 2, 100% de 3 ou 100% de 4).

|   | Nombre | Pourcentage |
|---|--------|-------------|
| <b>Items correspondant aux pratiques de tous les experts</b>            | 13     | 8.2%        |
| <b>Items correspondant ou presque aux pratiques de tous les experts</b> | 62     | 39.2%       |
| <b>Items avec une opposition</b>  | 58     | 36.7%       |
| <b>Items avec concordance complète entre experts</b>                    | 14     | 8.9%        |

Pour plus d'un tiers des items, le message principal correspondait aux pratiques d'au moins un expert tandis qu'elle ne correspondait pas à celles d'au moins un autre. Les experts ont tous donnés la même réponse dans moins de 10% des items. Les résultats par chapitre et pour chaque item sont présentés, respectivement, dans les annexes 16 et 13.

Par ailleurs, un item a été jugé essentiel par tous les experts et en accord avec leur pratiques et opinion à tous. Il s'agit d'un item d'endocrinologie et plus précisément des troubles du

métabolisme osseux, dont le message principal est : « Donner du calcium, du phosphate et de la vitamine D aux nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel ou de moins de 1500g ou aux nouveau-nés à risque de troubles du métabolisme osseux (« *Give calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders* »).

---

### 7.3.5 PROPOSITIONS D'AJOUTS D'ÉTUDES À LA LISTE DE RÉFÉRENCES

Au total, 9 propositions d'études à ajouter à certains items spécifiques ont été faites par les experts. Trois experts ont proposé la même étude pour un même item.

---

### 7.3.6 TAUX DE RÉPONSE PAR ITEM

Un très haut taux de réponse a été obtenu pour les 3 paramètres évalués dans le questionnaire. Le taux moyen de réponse par item était de 91% ( $\pm 12\%$ ) pour l'accord avec le message principal, de 95% ( $\pm 10\%$ ) en ce qui concerne l'utilité et de 90% ( $\pm 13\%$ ) pour la correspondance avec les pratiques des experts. L'annexe 17 liste les taux moyens de réponse par chapitre.

---

### 7.3.7 COMMENTAIRES SUR LES ITEMS ET COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

Sur l'ensemble des items, 110 commentaires ont été notés par les experts. Certains experts ont formulé des commentaires généraux sur l'outil et le questionnaire. Les points forts relevés par les experts étaient qu'ils voyaient un bon potentiel pour l'outil et que les items étaient compréhensibles et bien rédigés. Dans les points négatifs, on peut relever la longueur du questionnaire et la grande énergie et concentration qu'il demandait. Des experts ont affirmé avoir pris une journée complète pour y répondre, un autre expert a consacré un peu plus de 2.5 heures (le temps réel de réponse ne pouvait pas être mesuré via SurveyMonkey® car lorsque le questionnaire était laissé ouvert sur un ordinateur le temps était comptabilisé alors que la personne ne travaillait pas dessus).

Certains experts ont également soulevé le fait que certains chapitres semblaient plus pertinents que d'autres, certains étaient trop représentés et d'autres insuffisamment, et qu'il était parfois difficile de juger un item car, dans la pratique, la situation décrite nécessiterait qu'un néonatalogue se réfère à un spécialiste. Un expert a jugé dommage l'absence des traitements non-médicamenteux dans l'outil alors qu'ils sont une partie intégrante de la prescription.

## 7.4 DISCUSSION

La validation préliminaire des recommandations et la sélection des items ont permis d'élaborer un questionnaire structuré avec le nombre d'items visé. Pour près de 90% des items, plus de 65% des experts ont dit être tout à fait d'accord ou d'accord avec le message principal et aucun

item n'a été jugé inutile. Il est en revanche difficile d'estimer la variabilité des pratiques à ce stade sur la base d'un collectif de 9 experts.

---

#### 7.4.1 SÉLECTION PRÉLIMINAIRE DES RECOMMANDATIONS

La validation préliminaire des recommandations par un néonatalogue cadre qui renvoyait à d'autres spécialistes lorsqu'il ne se sentait pas en compétence d'apporter une bonne expertise (*gate keeper*) s'est révélée bien adaptée dans le cadre de ce travail. Aux HUG, les néonatalogues n'ont recours aux spécialistes que dans des cas précis. Travailler avec un expert pour la majorité des recommandations permet d'optimiser les entretiens semi-structurés en diminuant les périodes de présentation de l'étude et de contact des nombreux experts. De plus, cette méthode a été efficace puisqu'aucun item validé dans cette phase préliminaire n'a été jugé inutile par tous les experts. En tout, 158 items relatifs à 11 domaines et 50 thématiques ont été sélectionnés pour être inclus dans le questionnaire structuré du premier tour du Delphi. Ce nombre est élevé en comparaison des autres outils, à l'exception de PIM-Check qui en comptait 166<sup>122</sup>. Le champ couvert semble donc apporter une bonne exhaustivité aux items.

Malgré que le nombre d'items obtenu soit proche de celui souhaité, le temps nécessaire aux experts pour compléter le questionnaire était élevé, bien que très variable. En effet, un seul expert l'a complété en moins de 3h et certains ont dit avoir eu besoin d'une journée de travail complète. En comparaison, la validation des items de PIM-Check avaient pris un peu plus de deux heures en moyenne<sup>122</sup>. Ce temps conséquent malgré un nombre d'items inférieur à PIM-Check peut s'expliquer par le fait que le rationnel de chaque item était détaillé. Cela apportait de nombreuses informations à un potentiel utilisateur de l'outil, mais également beaucoup de lecture à l'expert du Delphi, même si son jugement ne devait porter que sur le message principal. De plus, la néonatalogie étant un domaine où les recommandations largement acceptées sont rares, il est possible qu'en moyenne l'évaluation des items nécessite une réflexion plus longue. Une sélection plus stricte des items aurait permis de réduire ce temps mais aurait également fait perdre de l'exhaustivité au futur outil. A noter qu'aucun expert n'a abandonné l'étude après avoir commencé le questionnaire.

---

#### 7.4.2 VALIDATION SELON LA MÉTHODE DELPHI

L'accord des experts avec les items était globalement élevé avec plus de 95% des items qui avaient une médiane d'accord en dessous de 2.6 et 90% des items pour lesquels plus de 65% des experts ont répondu « tout à fait d'accord » ou « à peu près d'accord ». Ce dernier pourcentage est un peu inférieur à ceux obtenus par les outils POPI et PIM-Check qui avaient tous deux validé 96% des items au premier tour<sup>122,124</sup>. Cependant, le faible niveau d'évidence existant dans la littérature en néonatalogie rend la quasi-totalité des pratiques discutables, expliquant les divergences observées. Ainsi, bien que l'accord soit plus faible que lors de Delphi



en pédiatrie générale et en médecine interne, ce résultat préliminaire nous semble tout à fait satisfaisant dans le contexte de la néonatalogie.

---

### 7.4.3 VARIABILITÉ DES PRATIQUES

Il est difficile d'estimer la variabilité des pratiques à ce stade du travail. En effet, le nombre limité d'experts ayant répondu au questionnaire lors de cette phase exploratoire ne permet pas la conduite d'analyses statistiques poussées. Quelques chiffres clés tendent à confirmer l'existence d'une forte variabilité des pratiques, notamment le fait que les experts n'étaient tous d'accord entre eux que dans 9% des cas et que pour plus d'un tiers des items, un expert affirmait que le message principal correspondait à ses pratiques alors qu'un autre répondait l'opposé.

---

### 7.4.4 FORCES DE LA MÉTHODE

L'élaboration du présent outil s'appuie sur une méthode validée car utilisée pour l'élaboration de nombreux outils de revue de traitement par le passé, à savoir la méthode Delphi à deux tours. Cela permet également de comparer les résultats de ce travail avec ceux obtenus lors du développement d'autres outils.

Sur la base de cette méthodologie reconnue, des fonctionnalités innovantes et peu communes ont été développées. Elles sont présentées ci-dessous.

---

#### 7.4.4.1 NIVEAU DE RECOMMANDATION

Le niveau de recommandation de chaque item a été ajouté pour l'ensemble de la démarche, de la sélection des items à la validation Delphi, et sera présent dans le futur outil. A notre connaissance, seule la dernière version des critères de Beers a intégré un niveau de recommandation dans la présentation de leurs items. Les niveaux d'évidence et de recommandation y ont été validés par un consensus Delphi<sup>128</sup>.

Dans notre travail, le niveau de recommandation ne faisait pas l'objet d'une validation mais était présent à titre informatif, et si un expert formulait un doute sur le niveau noté au premier tour du Delphi, il serait réévalué pour le second tour.

La méthode Delphi est une méthodologie puissante pour obtenir un consensus sur des pratiques, mais elle se base, par définition, sur une opinion d'experts. Or, l'avis d'expert devrait être considéré comme d'un très faible niveau d'évidence<sup>152</sup>. Les items sont essentiellement tirés d'une revue de littérature. C'est-à-dire qu'ils se basent sur un certain niveau d'évidence, perdu au cours du processus de validation Delphi s'il n'est pas intégré à l'outil. L'intégration du niveau de recommandation est donc très utile pour l'utilisateur de l'outil, qui peut rapidement identifier si une recommandation proposée par un item est basée sur un essai randomisé contrôlé conduit sur un nombre de patients adéquat ou s'il ne s'agit que de l'avis de certains experts.

On aurait pu penser que la présentation du niveau de recommandation de chaque item tout au long du processus de validation aurait pu influencer les experts. Un expert aurait logiquement plus tendance à être d'accord avec une recommandation de niveau A que de niveau D. Cependant, cette influence n'a pas été démontrée. Le niveau d'accord était même plus bas pour les items ayant un niveau de recommandation A que ceux avec un niveau D. Il ne s'agissait ici que d'une tendance et il faut rappeler que si un niveau de recommandation n'était pas identifié dans la source au cours de la revue de littérature, le niveau D était noté. Des recommandations basées sur des hauts niveaux d'évidence pouvaient donc être catégorisées en niveau D. Aussi, des items notés de niveau D étaient tirés de directives de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ou de recommandations de la Société suisse de néonatalogie (SSN) pour lesquels un large consensus est attendu.

L'absence de distinction entre les items dont le niveau de recommandation n'a pas été identifié et ceux pour lesquels le niveau était identifié et noté D a été relevée par plusieurs experts qui considéraient qu'elle était confusiogène. Il serait utile à la suite du processus Delphi de revoir de manière plus approfondies les niveaux de recommandation des items validés. Cela est réaliste vu le nombre restreint de recommandations présentées dans les items validés par rapport au nombre de celles identifiées lors de la revue de littérature.

---

#### 7.4.4.2 NIVEAU D'UTILITÉ

La mesure du niveau d'utilité de chaque item n'est pas une innovation. Elle avait notamment été intégrée lors de l'élaboration de l'outil PIM-Check. Le niveau d'utilité avait été mesuré par une même échelle de Lickert à six points que celle utilisée pour la détermination du niveau d'accord. Cependant, il avait alors été considéré comme un critère secondaire, n'avait pas été pris en compte pour la validation des items et n'était pas présent dans l'outil final<sup>122</sup>.

Dans le présent travail, l'utilité a été mesurée sur une échelle à quatre points comprenant l'absence d'opinion. Le choix de ne proposer que trois paliers, mais de bien les définir, avait pour but de faciliter les réponses au fil du questionnaire. En effet, il était considéré qu'en mettant une large échelle de choix subjectifs, le sondé risquait de ne pas savoir comment répondre aux premières questions, ne pouvant pas les pondérer en fonction des suivantes.

L'utilité est utilisée dans ce travail comme critère d'élimination lors de la validation Delphi (même si aucun item n'a été supprimé selon ce point), ce qui n'était pas le cas dans l'élaboration de PIM-Check par exemple<sup>122</sup>. Cependant, l'aspect innovant de ce travail concernant l'utilité, c'est son utilisation pour catégoriser les items. Un classement des items selon leur importance peut être établi et permettre, lors de l'utilisation future de l'outil, de sélectionner uniquement les items essentiels ou l'ensemble des items. Ce système s'inspire de l'outil Lexicomp® Drug Interactions qui permet d'identifier les interactions médicamenteuses dans un traitement et de faire apparaître

seulement certaines interactions selon cinq niveaux d'importance<sup>159</sup>. Dans la pratique, faire apparaître les items les plus importants peut avoir de l'intérêt en raison du temps souvent limité pour revoir le traitement d'un patient. Dans la vision d'un outil formateur, les items les plus importants pourraient être utilisés ou étudiés dans un premier temps, mais l'ensemble devrait être vu.

Il était initialement souhaité de classer les items en cinq catégories de priorité. Cependant, certaines catégories se composent actuellement de deux items alors que d'autres en comprennent 20. De plus, la distinction entre les catégories de priorité se base sur des critères sans grande signification, le but premier étant de sélectionner les 50 items les plus importants. Il paraît dès lors plus simple de créer 1 seule catégorie de haute importance. L'utilisateur pourrait ainsi sélectionner soit l'ensemble des items soit les 53 items les plus importants.

---

#### 7.4.5 LIMITES DE L'ÉTUDE

La principale limite de cette étude à ce stade est le nombre d'experts inclus. Comme mentionné en introduction, le nombre d'expert est très variable entre les différentes études basées sur une méthode Delphi et il est plus important que les experts inclus soient compétents et volontaires que nombreux. A ce niveau, les experts inclus étaient de qualité, avec quatre experts sur neuf ayant plus de 10 ans d'expérience en néonatalogie et six sur neuf ayant au moins cinq ans d'expérience. Ils étaient également appliqués à répondre au questionnaire structuré au vu des nombreux commentaires rédigés.

Cependant, au vu des objectifs du travail, à savoir mesurer la variabilité des pratiques entre centres de néonatalogie suisses et élaborer un outil d'optimisation de traitement pharmacothérapeutique pour la Suisse, le panel d'expert inclus n'est pas suffisamment représentatif. Seuls cinq centres de néonatalogie sont représentés, dont seulement quatre des huit centres de niveau III. Alors que les HUG sont bien représentés avec 5 collaborateurs, les quatre autres centres ne sont représentés que par un membre chacun. Un seul pharmacien clinicien a été inclus mais il est, à notre connaissance, le seul en Suisse à travailler quotidiennement dans ce domaine depuis plusieurs années et avoir de bonnes connaissances sur l'ensemble de la pharmacothérapie du nouveau-né.

La méthode de recrutement des experts et le manque de temps sont en cause. La méthode utilisée a permis d'identifier des personnes compétentes et motivées mais n'était pas suffisamment large.

---

#### 7.4.6 PERSPECTIVES

Suite à cette première phase exploratoire, la première étape sera de trouver de nouvelles voies de recrutement des experts. Une approche plus large est nécessaire même si un taux de

réponse limitée est attendu. Les résultats probants obtenus durant la phase exploratoire, ainsi que les noms de quelques participants clés devraient aider à convaincre de nouveaux experts. L'expérience a montré qu'une présentation orale du projet, avec la possibilité de répondre aux questions des éventuels participants, était un bon moyen de recruter des experts motivés par le sujet. L'utilisation de réunions rassemblant des experts devra donc être privilégiée, notamment celles du comité de la Société suisse de néonatalogie. Le nombre d'experts visé n'est pas défini mais le recrutement devra au moins permettre d'inclure des experts de tous les centres de néonatalogie de niveau III de Suisse afin d'avoir une meilleure représentativité au niveau national.

La grande barrière au recrutement d'un nombre conséquent d'experts est le temps important nécessaire pour compléter le questionnaire. Une autre voie de diffusion du questionnaire qui devra être explorée est de le scinder en chapitres et de contacter les experts en fonction de leur domaine de prédilection ou même de leur laisser choisir les chapitres auxquels ils souhaitent répondre afin de grandement réduire le temps annoncé et effectif nécessaire pour revoir les items. Cependant, étant donné que le travail serait divisé, un nombre d'experts supérieur serait nécessaire. Le recrutement supplémentaire devrait permettre d'inclure des experts des autres centres de niveau III qui ne sont pour l'heure pas représentés dans l'étude et de centres de niveau II, ou de collaborateurs supplémentaires des centres qui y participent déjà.

Aussi, le Delphi pourrait être élargi à la France qui possède un large réseau de néonatalogues et un réseau de pharmaciens cliniciens évoluant en néonatalogie, ou même à d'autres pays. Cela permettrait d'augmenter le nombre d'experts cibles, de faciliter la division des questionnaires en chapitres, et d'introduire une nouvelle piste d'investigation, à savoir la variabilité des pratiques entre pays. Cela pourrait également permettre la diffusion plus large de l'outil.

Concernant la variabilité des pratiques, il sera utile d'explorer les différents outils statistiques qui pourraient être appliqués à ce travail et les effectifs minimum requis par ceux-ci afin d'obtenir une analyse valable. Le recours à un statisticien devrait être envisagé.

L'étape suivante sera d'intégrer aux résultats actuels les réponses reçues des nouveaux experts inclus et de préparer ainsi le questionnaire du second tour du Delphi.

Au terme de ce second tour, les résultats devraient être intégrés et l'outil élaboré sur la base des items validés, d'abord sous forme papier et rapidement sous forme électronique. L'outil devrait être diffusé sous forme modulable. En effet, une uniformité complète des pratiques n'est pas attendue et chaque centre devra pouvoir supprimer ou ajouter un commentaire à tout item en désaccord avec les pratiques locales.

Afin de valider l'outil, il sera nécessaire d'évaluer son impact sur l'optimisation des prescriptions ou sur d'autres critères dans la pratique clinique (formation, efficacité pour la revue de dossier, etc.). Il pourra ainsi être comparé à d'autres méthodes de sécurisation de la prescription en

néonatalogie telles que des stratégies éducatives ou la revue de traitement par des pharmaciens cliniques sans outil trouvées dans la littérature<sup>119,160</sup>.

## 7.5 CONCLUSION

Un niveau d'accord et d'utilité élevé a été démontré dans cette phase exploratoire du premier tour du Delphi pour l'outil élaboré. Plusieurs experts ont relevé le haut potentiel de ce travail et lui ont porté un intérêt certain.

De nouveaux experts doivent maintenant être contactés afin d'obtenir un panel d'experts suffisamment représentatif des pratiques et des avis en Suisse, voir à l'étranger. La méthode de diffusion devra être plus large et pourra reposer sur les résultats préliminaires obtenus et sur les noms des experts ayant déjà été inclus, faisant office de références. Ainsi, un projet concret pourra être présenté aux néonatalogues ou pharmaciens cliniciens qui seront contactés. Une telle démarche devrait permettre d'atteindre un plus large panel d'experts, assurant une base solide pour la conduite des deux tours du processus Delphi.

## 8 CONCLUSION

A notre connaissance, ce travail est la première démarche visant l'élaboration d'un outil de revue de traitement adapté à la néonatalogie. Cette discipline peut grandement bénéficier d'un tel outil de par sa complexité, le manque de connaissance sur la pharmacothérapie qui s'y applique et le fait qu'elle traite d'une population à haut risque d'événements indésirables médicamenteux.

Une large revue de littérature a permis d'élaborer un recueil de recommandations actuelles concernant la prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né, avec une bonne exhaustivité et basées sur des références reconnues dans le domaine de la néonatalogie. Cette revue a constitué une base solide pour la mesure de la variabilité des pratiques entre centres suisses et pour l'élaboration d'un outil d'optimisation du traitement pharmacothérapeutique.

En l'absence d'un nombre d'experts suffisant, il n'a pas été possible de confirmer à ce stade que la variabilité des pratiques en Suisse est grande, bien que les résultats préliminaires tendent à le suggérer.

L'élaboration de l'outil est prometteuse. Les résultats de la phase exploratoire montre un accord élevé avec les items et une haute utilité de ceux-ci. Le projet a de plus été accueilli avec intérêt par des acteurs clés de la néonatalogie en Suisse.

Il est attendu que l'implémentation d'un tel outil puisse apporter un gain de sécurité et de qualité des soins pour les patients et une aide pour la formation des jeunes médecins et pharmaciens cliniciens. En effet, les médecins en formation post-grade arrivent généralement en néonatalogie avec un faible bagage dans cette discipline et découvrent un domaine où la littérature est vaste mais souvent contradictoire, avec peu d'études de haut niveau d'évidence et peu de recommandations largement acceptées. L'outil pourrait ainsi, de manière complémentaire à l'accompagnement par un médecin cadre, guider le jeune médecin qui doit prescrire des médicaments à un nouveau-né vers les bonnes pratiques.

D'autre part, cet outil de revue de traitement pourra être utilisé comme un moyen de formation très pragmatique car appliqué aux patients vus dans la pratique clinique. Il permettrait au jeune médecin de s'interroger ou de lancer une discussion avec un cadre sur les raisons pour lesquelles la recommandation d'un item est suivie ou n'est pas suivie dans une situation donnée. Il orienterait rapidement et facilement le praticien vers des références utiles pour un large panel de pathologies. Finalement, il identifierait des items essentiels que le médecin en formation devrait prioriser lors de son apprentissage.

Pour le pharmacien clinicien, il pourrait servir d'initiation au domaine de la néonatalogie et ainsi aider de nouveaux pharmaciens à s'orienter vers cette discipline.

Ces impacts potentiels de l'outil devront être mesurés, mais il s'agit pour l'heure de recruter de nouveaux experts afin de rendre plus robustes l'évaluation de l'outil et mener à bien la validation des items élaborés dans ce travail.

1. Vanier F, Delorme H, Lacroix A, et al. Néonatalogie Pas à Pas. *CHU Sainte-Justine*. 2012. [https://www.chusj.org/getmedia/9ea7f674-4e56-4cb1-8784-63c0cb7477b4/depliant\\_F-141\\_neonatalogie-pas-a-pas\\_FR.pdf.aspx?ext=.pdf](https://www.chusj.org/getmedia/9ea7f674-4e56-4cb1-8784-63c0cb7477b4/depliant_F-141_neonatalogie-pas-a-pas_FR.pdf.aspx?ext=.pdf).
2. Salle BL, Vert P. Chronique historique néonatalogie : passé et présent. *Bull Acad Natl Med*. 2013;197(6):1231-1242.
3. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (CNRTL). Périnatalogie. Outil et Ressources pour un Traitement Optimisé de la Langue (Ortolang). <http://www.cnrtl.fr/definition/périnatalogie>. Published 2016. Accessed October 19, 2016.
4. National Center for Biotechnology Information. Perinatal Care. MeSH terminology. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=care,+perinatal>. Published 1995. Accessed October 19, 2016.
5. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Nourrisson, nouveau-né. OMS. [http://www.who.int/topics/infant\\_newborn/fr/](http://www.who.int/topics/infant_newborn/fr/). Published 2016. Accessed October 10, 2016.
6. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les naissances prématurées. OMS. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/#>. Published 2015. Accessed October 10, 2016.
7. Cohen H. Prématurité tardive, quelle importance? Journées de Techniques Avancées en gynécologie et obstétrique PMA périnatalogie et pédiatrie. [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=1535](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1535). Published 2013. Accessed October 10, 2016.
8. Gommela TL, Cunningham MD, Eyal F. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 6th editio. (Gomella TL, Cunningham MD, Eyal F, eds.). New York: McGraw-Hill; 2009.
9. The United Nations Children's Fund and World Health Organization. *Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates*. New York; 2004.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Age Terminology During the Perinatal Period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362-1364. doi:10.1542/peds.2004-1915.
11. Lussy RC. A century of neonatal medicine. *Minn Med*. 1999;82(12):48-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10635680>.
12. Neonatology on the Web. Timeline of Neonatology. Neonatology.org. <http://www.neonatology.org/history/timeline.html>. Published 2015. Accessed October 11, 2016.



13. Philip AGS. The evolution of neonatology. *Pediatr Res*. 2005;58(4):799-815. doi:10.1203/01.PDR.0000151693.46655.66.
14. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Service de néonatalogie: historique du service. [chuv.ch. http://www.chuv.ch/neonatalogie/nat\\_home/nat-en-bref/nat-historique.htm](http://www.chuv.ch/neonatalogie/nat_home/nat-en-bref/nat-historique.htm). Published 2016. Accessed October 11, 2016.
15. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Néonatalogie. Chuv.ch. <http://www.chuv.ch/pediatrie/dmcp-brochure-accueil-neonatalogie-maternite.pdf>. Published 2016. Accessed October 13, 2016.
16. Berger T, Bucher H, Erkert B, et al. Standards for Levels of Neonatal Care in Switzerland. *Swiss Soc Neonatol*. 2012;16. <http://www.neonet.ch/en/about-us/neonatalogy-units-switzerland/>.
17. Roth-kleiner M, Pfister R. Classement des services de néonatalogie en Suisse. *Paediatrica*. 2013;24(1).
18. Office fédérale de la statistique (OFS) - Encyclopédie statistique de la Suisse. Naissances vivantes, selon les cantons et les villes 1990-2015. 2016. <http://www.bfs.admin.ch/>.
19. Office fédérale de la statistique (OFS) - Encyclopédie statistique de la Suisse. Naissances vivantes selon l'âge gestationnel depuis 2007. 2016. <http://www.bfs.admin.ch/>.
20. Office fédérale de la statistique (OFS) - Statistique du mouvement naturel de la population (BEVNAT). Répartition des naissances selon l'âge gestationnel. *OFS*. 2016.
21. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-38. doi:10.2471/BLT.08.062554.
22. Office fédéral de la santé publique OFSP. Les nouveau-nés dans les hôpitaux de Suisse en 2004. *StatSanté*. 2007. [www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/22/publ.Document.92388.pdf](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/22/publ.Document.92388.pdf).
23. Calhoun DA, Murthy SN, Bryant BG, et al. Recent advances in neonatal pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):710-719. doi:10.1345/aph.1G212.
24. Département fédéral de l'intérieur. La loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH). *Confédération Helvétique*. 2006;(Février).
25. Association des pharmaciens cantonaux suisses, Swissmedic. *Recommandations de l'Association Des Pharmaciens Cantonaux Suisses et de Swissmedic Au Sujet de L'utilisation Des Médicaments Au Sens de L'« off Label Use »*. Bâle; 2006.

26. Association des pharmaciens cantonaux. *Recommandations de l'association des pharmaciens cantonaux concernant l'off-label use de médicaments*. 2016.
27. Diekema DS. Conducting ethical research in pediatrics: A brief historical overview and review of pediatric regulations. *J Pediatr*. 2006;149(SUPPL. 1):3-11. doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.043.
28. Bax R, Tomasi P. Neonatal pharmacotherapy: legal and regulatory issues. In: *Neonatal Pharmacology and Nutrition Update*. Vol 18. Karger Publishers; 2014:108-123.
29. Turner MA. Clinical trials of medicines in neonates: The influence of ethical and practical issues on design and conduct. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):370-378. doi:10.1111/bcp.12467.
30. Orkin SH, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th Editio. (Saunders/Elsevier, ed.). Philadelphia; 1998.
31. Starkey ES, Sammons HM. Practical pharmacokinetics: what do you really need to know? *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2014;100:37-43. doi:10.1136/archdischild-2013-304555.
32. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1137-1142. doi:10.1136/archdischild-2013-305212.
33. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015;136(2):e463. doi:10.1542/peds.2014-3819.
34. Le comité d'experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons les enfants et les adolescents. *Améliorer Les Médicaments Pour Enfants Au Canada*. Ottawa; 2014. <http://sciencepourlepublic.ca/>.
35. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: How and where they arise. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):605-613. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03416.x.
36. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, et al. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):256-259. doi:10.1097/PCC.0b013e31819a383c.
37. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E 214-219). *EFSA J*. 2006;965(October 2000):1-7. doi:10.2903/j.efsa.2007.428.
38. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):694-699. doi:10.1136/archdischild-2014-307793.

39. Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic). Enfants et médicaments: quelle sécurité? *Swissmedic J.* 2002;1(11):806.
40. L'assemblée fédérale de la Confédération Suisse. *Loi Fédérale Sur Les Médicaments et Les Dispositifs Médicaux. Modification Du 18 Mars 2016.* Suisse; 2016:1-36.
41. Finney E. *Children's Medicines: A Situational Analysis.* Geneva, Switzerland; 2011. [http://www.who.int/childmedicines/progress/CM\\_analysis.pdf](http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf).
42. Zisowsky J, Krause A, Dingemans J. Drug development for pediatric populations: Regulatory aspects. *Pharmaceutics.* 2010;2(4):364-388. doi:10.3390/pharmaceutics2040364.
43. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):357-369. doi:10.1111/bcp.12305.
44. 105th Congress of the United States. *Food and Drug Administration Modernization Act.* United-States of America; 1997:1-85.
45. 107th Congress of the United States of America. *Best Pharmaceuticals for Children Act.* United States of America; 2002:1-17. <http://fdsys.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-107hr3090enr/pdf/BILLS-107hr3090enr.pdf>.
46. 108th Congress of the United States of America. *Pediatric Research Equity Act.* United States of America; 2003:1-8.
47. 110th Congress of The United States of America. *Food and Drug Administration Amendments Act.* United States of America; 2007:1-156. <http://www.copyright.gov/legislation/s505.pdf>.
48. 112th Congress of the United States of America. *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act.* United States of America; 2012:1-140.
49. International Conference on Harmonisation (ICH). *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11).*; 2000:1-16. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/clinical-investigation-of-medicinal-products-in-the-pediatric-population.html>.
50. European Commission. *Better Medicines for Children Proposed Regulatory Actions on Paediatric Medicinal Products.* European Union; 2002:25-29. [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf).
51. The European Parliament, The European Council. *Regulation (ec) no 1901/2006 of the european parliament and of the council.* European Union; 2006.

52. European Medicines Agency. Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA). 2016;EMA/753370(April).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf).
53. European Medicines Agency (EMA). *10-Year Report to the European Commission: General Report on the Experience Acquired as a Result of the Application of the Paediatric Regulation*. London; 2016.
54. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(13-14):218-222.  
doi:2006/13/smw-11275.
55. Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: An Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(1):117-123.  
doi:10.1007/s00228-015-1962-4.
56. de Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, et al. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):13. doi:10.1186/s12887-016-0551-8.
57. Riou S, Plaisant F, Maucort Boulch D, et al. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatr*. 2015;104(5):e228-e231.  
doi:10.1111/apa.12924.
58. Magalhães J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):1-13. doi:10.1007/s00228-014-1768-9.
59. De Giorgi I. Sécurité de Préparation & d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatalogie. 2010.
60. Fonzo-Christe C, Di Paolo ER, Brunner C, et al. Unlicensed drugs in paediatric patients: A survey of manufactured and imported drugs in Swiss Hospitals. In: *Congrès GSASA 2010*. Sion: Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux; 2010.
61. Vonbach P, Challet C, Brunner C, et al. Unlicensed drugs for children : a risk of treatment delay at hospital discharge in Switzerland? In: *Congrès GSASA 2011*. Interlaken: Kinderspital Zurich; 2011.
62. L'assemblée fédérale de la Confédération Suisse. *Loi Fédérale Sur Les Médicaments et Les Dispositifs Médicaux*. Suisse; 2000:1-36.

63. Institut suisse des produits thérapeutiques. Autorisation spéciale. Swissmedic.ch. <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=fr>. Published 2016. Accessed December 21, 2016.
64. Académie Suisse des Sciences Médicales. *Directives Médico-Éthiques: Distinction Entre Thérapie Standard et Thérapie Expérimentale Dans Le Cadre Individuel*. Suisse; 2014.
65. Hepler CD, Segal R. *Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes preventing medication errors and improving drug therapy outcomes: A Management Systems Approach*. (CRC Press LLC, ed.). Boca Raton, United-States: CRC Press LLC; 2003.
66. Conseil d'éthique clinique. Cadre de référence pour la réflexion éthique: les principes éthiques. Hôpitaux Universitaires de Genève. [http://ethique-clinique.hug-ge.ch/formation/etudes\\_de\\_cas/cadre\\_ref\\_principes\\_valeurs.html](http://ethique-clinique.hug-ge.ch/formation/etudes_de_cas/cadre_ref_principes_valeurs.html). Published 2008. Accessed October 26, 2016.
67. Cazi E, Garnier J. Nouvelles révélations autour de la Dépakine. *Le Monde*. [http://www.lemonde.fr/sante/article/2016/08/10/nouvelles-revelations-autour-de-la-depakine\\_4981044\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2016/08/10/nouvelles-revelations-autour-de-la-depakine_4981044_1651302.html). Published August 10, 2016.
68. Food and Drug Administration. *Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone (Marketed as Rocephin and Generics)*.; 2016.
69. Roche Pharma (Schweiz). Product information: Rocephin®. Swissmedicin.ch. [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch). Published 2016. Accessed December 20, 2016.
70. Société Française de Pharmacie Clinique, Schmitt E, Antier D, et al. *Dictionnaire Français de L'erreur Médicamenteuse*. 1ère édit. (Société Française de Pharmacie Clinique, ed.). Montry, France: Société Française de Pharmacie Clinique; 2006. [http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/dictionnaire\\_sfpc\\_em.pdf](http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/dictionnaire_sfpc_em.pdf).
71. de Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, et al. Risk and pharmaco-economic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units. *Int J Qual Heal Care*. 2010;22(3):170-178. doi:10.1093/intqhc/mzq015.
72. Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques. *Les Comités Pharmaceutiques et Thérapeutiques - Guide Pratique*. Geneva, Switzerland; 2004. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/7.7.html>.

73. Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. Legifrance.gouv.fr.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=20161116>. Published 2016. Accessed November 16, 2016.
74. Centre de pharmacovigilance. Pharmacovigilance. Swissmedic.  
<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00160/index.html?lang=fr>.  
Published 2016. Accessed October 28, 2016.
75. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. (Committee on Quality of Health Care in America Institute of Medicine, ed.); 2000.  
doi:10.17226/9728.
76. Committee on Identifying and Preventing Medication errors, Aspden P, Wolcott J, et al. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. (National Academy of Sciences, ed.). Washington, United-States: National Academy of Sciences; 2007.  
doi:10.17226/11623.
77. Peters O. La sécurité des patients, une priorité pour la Confédération. *Bull des médecins suisses*. 2015;96(38):1360-1361.
78. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-Related Problems in Hospitals. *Drug Saf*. 2007;30(5):379-407. doi:10.2165/00002018-200730050-00003.
79. Bates DW. Patient Safety Research Introductory Course Session 1: What Is Patient Safety ? 2010. [http://www.who.int/patientsafety/research/online\\_course/en/](http://www.who.int/patientsafety/research/online_course/en/).
80. Bates D, Spell N, Cullen D. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *J Am Med Assoc*. 1997;277(July):307-311. <http://jama.ama-assn.org/content/277/4/307.short>.
81. HAS. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé. Dossier d'information pour le patient. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante). Published 2016.  
Accessed October 24, 2016.
82. WHO. *Reporting and Learning System for Medication Errors: The Role of Pharmacovigilance Centres*. (World Health Organization, ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21625en/s21625en.pdf>.
83. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10(4):199-205.

84. Cousins DH, Gerrett D, Warner B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years (2005-2010). *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):597-604. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04166.x.
85. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(3):102-119. doi:10.1177/2042098616642231.
86. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1409-1416.
87. La Fondation pour la Sécurité des Patients. Une problème de santé publique – Des chiffres. Patientensicherheit.ch. <http://www.patientensicherheit.ch/fr/th-mes/S-curit--des-patients.html>. Published 2016.
88. Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics.* 2008;121(4):e927-e935. doi:10.1542/peds.2007-1779.
89. Lenclen R. Les erreurs de prescriptions en néonatalogie: incidence, types d'erreurs, détection et prévention. *Arch Pediatr.* 2007;14(SUPPL. 1). doi:10.1016/S0929-693X(07)80015-7.
90. Kaushal, R; Bates, DW; Landrigan, C, et al. Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *Jama.* 2001;285(16):2114. doi:10.1001/jama.285.16.2114.
91. Simpson JH, Lynch R, Grant J, et al. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:480-482. doi:10.1136/adc.2003.044438.
92. Horri J, Cransac A, Quantin C, et al. Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(6):637-641. doi:10.1111/jcpt.12194.
93. Cuzzolin L. Off-label drug in the newborn. 2014;3(2):1-8. doi:10.7363/030224.
94. Campino A, Arranz C, Unceta M, et al. Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2016;175(2):203-210. doi:10.1007/s00431-015-2615-4.
95. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child.* 2011;96(3):305-306. doi:10.1136/adc.2010.191940.

96. European Medicines Agency (EMA). *EMA Report on the Survey of All Paediatric Uses of Medicinal Products in Europe*. London; 2010.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_libra](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_libra).
97. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):665-670. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.t01-3-01689.x.
98. Bartha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal Seizures: Multicenter Variability in Current Treatment Practices. *Pediatr Neurol*. 2007;37(2):85-90.  
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.003.
99. Spitzer AR, Kirkby S, Kornhauser M. Practice variation in suspected neonatal sepsis: a costly problem in neonatal intensive care. *J Perinatol*. 2005;25(4):265-269.  
doi:10.1038/sj.jp.7211252.
100. Taddio A, Yiu A, Smith RW, et al. Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *Clin J Pain*. 2009;25(2):153-155. doi:10.1097/AJP.0b013e3181847a09.
101. Arzuaga BH, Meadow W. National variability in neonatal resuscitation practices at the limit of viability. *Am J Perinatol*. 2014;31(6):521-528. doi:10.1055/s-0033-1354566.
102. Steurer MA, Adams M, Bacchetti P, et al. Swiss medical centres vary significantly when it comes to outcomes of neonates with a very low gestational age. *Acta Paediatr*. 2015;104(9):872-879. doi:10.1111/apa.13047.
103. Love T. Variation in medical practice : literature review and discussion. *Sapere Res Gr*. 2013;(October):1-18.
104. Kennedy PJ, Leathley CM, Hughes CF. Clinical practice variation. *Med J Aust*. 2010;193(SUPPL. 8):97-99.
105. Bonnabry P. Bonnes pratiques de préparations des médicaments. 2009.
106. Ksouri H, Ksouri AB, Ribordy V, et al. Culture de l'erreur dans les établissements de soins : place des colloques de morbidité-mortalité. *Rev Med Suisse*. 2010;6:2190-2194.
107. Afssaps. *Le Guichet Erreurs Médicamenteuses : Bilan D'activité de L'année 2009*. Paris; 2010.  
[http://ansm.sante.fr/content/download/26941/357965/version/2/file/Bilan\\_Guichet\\_erreurs\\_medicamenteuses\\_2009.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/26941/357965/version/2/file/Bilan_Guichet_erreurs_medicamenteuses_2009.pdf).
108. La Fondation pour la Sécurité des Patients. Sécurité des patients Suisse: portrait. Patientensicherheit.ch. <http://www.patientensicherheit.ch/fr/Portrait.html>. Published 2016. Accessed December 20, 2016.



109. La Fondation pour la Sécurité des Patients. CIRNET. cirrnet.ch. www.cirrnet.ch. Published 2016. Accessed December 20, 2016.
110. The Health Foundation. *Evidence Scan: Reducing Prescribing Errors*. London; 2012. www.health.org.uk.
111. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, et al. Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2009;98(5):782-785. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01234.x.
112. Prévost A, Bougie C. Équipe Multidisciplinaire Ou Interdisciplinaire - Qui Fait Quoi ? *Le Médecin du Québec*. 2008;43(11):43-48.
113. Moutet M, Guisado H, Butel J, et al. Interdisciplinarité en milieu hospitalier: Entre défi hebdomadaire et enjeux de groupe. *Rev Med Suisse*. 2014;10(412-413):134-137.
114. Glardon O-J, Facchinetti N. Interprofessionnalité et soins intégrés: Quel enseignement? *Bull des médecins Suisses*. 2015;96(3):50-52.
115. Académie Suisse des Sciences Médicales. Charte : collaboration entre les professionnels de la santé. *Académie Suisse des Sci Médicales*. 2014:6. [http://www.samw.ch/dam/jcr:5bcf3a1e-6484-4aec-beac-5892f7801776/charte\\_assm\\_collaboration\\_professionnels\\_sante.pdf](http://www.samw.ch/dam/jcr:5bcf3a1e-6484-4aec-beac-5892f7801776/charte_assm_collaboration_professionnels_sante.pdf).
116. Mansur JM. Medication Safety Systems and the Important Role of Pharmacists. *Drugs Aging*. 2016;33(3):213-221. doi:10.1007/s40266-016-0358-1.
117. Boyko WL, Yurkowski PJ, Ivey MF, et al. Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital. *Am J Heal Pharm*. 1997;54(14):1591-1595.
118. Fertleman M, Barnett N, Patel T. Improving medication management for patients: the effect of a pharmacist on post-admission ward rounds. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):207-211. doi:10.1136/qshc.2004.011759.
119. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing Strategies for Preventing Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *Pediatrics*. 2003;111(4):722-729. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.16.2114>.
120. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):161-164. doi:10.1136/adc.2007.116442.
121. Cordero L, Kuehn L, Kumar RR, et al. Impact of computerized physician order entry on clinical practice in a newborn intensive care unit. *J Perinatol*. 2004;24(2):88-93. doi:10.1038/sj.jp.7211000.

122. Desnoyer A. Elaboration d'un outil de détection des prescriptions inappropriées destiné aux adultes en médecine interne. 2014.
123. Beers MH, Ouslander J, Rollinger I, et al. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents Substanti a I. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-1832.
124. Weil T. Mise au point d'un outil de détection des prescriptions inappropriées en pédiatrie ; L'outil POPI (Pédiatrie : Omissions et Prescriptions Inappropriées). 2013.
125. Mazzocato C, David S, Benaroyo L, et al. Polymédication et personne âgée : ni trop ni trop peu! *Rev Med Suisse*. 2013;9:1026-1031.
126. Eprognosis. Estimating prognostic for elders. <http://eprognosis.ucsf.edu/>. Accessed January 1, 2013.
127. The Gold Standards Framework. A program for community palliative care. [www.goldstandardsframework.org.uk/](http://www.goldstandardsframework.org.uk/). Accessed January 1, 2013.
128. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246. doi:10.1111/jgs.13702.
129. Lang PO, Hasso Y, Belmin J, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Can J Public Heal*. 2009;100(6):426-431.
130. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-218. doi:10.1093/ageing/afu145.
131. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):845. doi:10.1038/clpt.2011.44.
132. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):1013-1019. doi:10.1001/archinternmed.2011.220.
133. Boland B, Guignard B, Dalleur O, et al. Application of STOPP/START and Beers criteria: Compared analysis on identification and relevance of potentially inappropriate prescriptions. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(5):416-423. doi:10.1016/j.eurger.2016.03.010.
134. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. PCNE Classification of drug-related problems. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007;127(23):3073-3076.

135. Hôpitaux Universitaires de Genève. PIM-Check. Université de Genève.  
<http://www.pimcheck.org/>. Published 2016. Accessed November 15, 2016.
136. Prot-Labarthe S, Vercheval C, Angoulvant F, et al. « POPI ; pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées ». Outil d'identification des prescriptions inappropriées chez l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2011;18(11):1231-1232. doi:10.1016/j.arcped.2011.08.019.
137. Baillelte P, Fallery B, Girard A. La méthode Delphi pour définir les accords et les controverses : applications à l'innovation dans la traçabilité et dans le e-recrutement. In: *18eme Colloque de l'Association Information et Management (AIM)*. Lyon: Archive HAL; 2013.
138. Spiral. La méthode Delphi. Université de Liège.  
<http://www.spiral.ulg.ac.be/fr/outils/methode-delphi/>. Published 2016. Accessed December 12, 2016.
139. Spiral. Mesydel. Université de Liège. <http://mesydel.com/>. Published 2016. Accessed December 12, 2016.
140. Hsu C, Sandford BA. The Delphi Technique : Making Sense Of Consensus. *Pract Assessment, Res Eval*. 2007;12(10).
141. Maleki K. *Méthodes Quantitatives de Consultation D'experts: Delphi, Delphi Public, Abaque de Régnier et Impacts Croisés*. (Editions Publibook Université, ed.). Paris: Editions Publibook Université; 2009.
142. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *Can Med Assoc J*. 1997;156(3):385-391.
143. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, et al. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr*. 2004;4(1):9. doi:10.1186/1471-2318-4-9.
144. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther*. 2006;28(8):1133-1143.  
doi:10.1016/j.clinthera.2006.08.006.
145. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-731.  
doi:10.1007/s00228-007-0324-2.
146. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.  
<http://europepmc.org/abstract/MED/18218287>.

147. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(1):35-51. doi:10.1016/j.archger.2007.06.006.
148. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, et al. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27(3):153-159. doi:10.1080/02813430902992215.
149. Stefanacci RG, Cavallaro E, Beers MH, et al. Developing explicit positive beers criteria for preferred central nervous system medications in older adults. *Consult Pharm.* 2009;24(8):601-610. doi:10.4140/tcp.n.2009.601.
150. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543-551. doi:10.3238/arztebl.2010.0543.
151. Fick D, Semla T, Beizer J, et al. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-631. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
152. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-926.
153. Donofrio MT, American Heart Association. Applying Classification of Recommendations and Levels of Evidence. *Circulation.* 2014;129:2183-2242.
154. The Royal Children's Hospital Melbourne. The Hierarchy of Evidence. *Evidence-Based Dermatology Second Ed.* 2011;(2009):34-37. doi:10.1002/9781444300161.ch7.
155. GRADE Working Group. GRADE working group. [gradeworkinggroup.org/](http://www.gradeworkinggroup.org/). <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Published 2016. Accessed December 22, 2016.
156. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. *Univ Oxford.* 2009;(November 1998):4-5. [www.cebm.net](http://www.cebm.net).
157. UpToDate. Grading guide. UpToDate.com. <http://www.uptodate.com/home/grading-guide>. Published 2016. Accessed November 23, 2016.
158. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, Harbour R, Miller J. Education and Debate. *Br Med J.* 2001;323:334-336.
159. Lexicomp. Lexicomp Drug Interaction. UpToDate.com. [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist). Published 2016. Accessed December 26, 2016.

160. Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich STAM, et al. Incidence and Nature of Medication Errors in Neonatal Intensive Care with Strategies to Improve Safety. *Drug Saf.* 2007;30(6):503-513. doi:10.2165/00002018-200730060-00004.

### Liste des annexes :

Annexe 1: Exemples de Systèmes d'évaluation du niveau d'évidence et de recommandation

Annexe 2 : Membres du comité de pilotage et caractéristiques principales

Annexe 3 : Liste des chapitres inclus dans la revue de littérature

Annexe 4 : Liste des sources consultées lors de la revue de littérature pour le choix et l'élaboration des items

Annexe 5 : Schéma du tri des recommandations

Annexe 6 : Nombre de recommandations identifiées, détaillées par chapitre et sous-chapitre

Annexe 7 : Présentation sur le projet

Annexe 8 : Guide pour la validation des items

Annexe 9 : Lettre d'accompagnement présentée en première page du questionnaire structuré.

Annexe 10 : Chapitres et sous-chapitres représentés par les items soumis aux experts

Annexe 11 : Items soumis aux experts, sous forme d'outil papier

Annexe 12 : Niveau d'accord avec les items, par chapitre

Annexe 13 : Résultats intermédiaires du premier tour du Delphi, par item

Annexe 14 : Niveau d'utilité des items, par chapitre

Annexe 15 : Classement des 53 premiers items selon le niveau d'utilité, par catégorie de priorité

Annexe 16 : Niveau de concordance avec les pratiques des experts, par chapitre

Annexe 17 : Taux de réponse selon les questions, par chapitre

## Annexe 1: Exemples de Systèmes d'évaluation du niveau d'évidence et de recommandation

Figure 1: Grille d'évaluation du niveau de recommandation GRADE selon Uptodate<sup>1</sup>

| Grade of Recommendation                                 | Clarity of risk/benefit  | Quality of supporting evidence  | Implications   |
|---|--|---|--|
| 1A.<br>Strong recommendation, high quality evidence     | Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.   | Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.   | Strong recommendations, can apply to most patients in most circumstances without reservation. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present. |
| 1B.<br>Strong recommendation, moderate quality evidence | Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.   | Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate. | Strong recommendation and applies to most patients. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.   |
| 1C.<br>Strong recommendation, low quality evidence      | Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa.   | Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.   | Strong recommendation, and applies to most patients. Some of the evidence base supporting the recommendation is, however, of low quality.  |
| 2A.<br>Weak recommendation, high quality evidence       | Benefits closely balanced with risks and burdens.  | Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.   | Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients or societal values.   |
| 2B.<br>Weak recommendation, moderate quality evidence   | Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens.    | Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate. | Weak recommendation, alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances.  |
| 2C.<br>Weak recommendation, low quality evidence        | Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens. | Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.   | Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable.  |

| Issue/what should be considered   | Recommended process   | Examples  |
|---|---|---|
| Quality of evidence   | Strong recommendations usually require at least moderate-quality evidence for all the critical outcomes. The lower the quality of evidence, the less likely it becomes a strong recommendation.   | Many high quality randomized trials have demonstrated the benefit of inhaled steroids in asthma while only case series have examined the utility of pleurodesis in pneumothorax   |
| Relative importance of the outcomes (benefits of therapy, harm of treatment, burdens of therapy, cost)              | Authors and editors consider the relative values and preferences that patients and other stakeholders place on outcomes and the variability in values and preferences across patients. If values and preferences vary widely a strong recommendation becomes less likely.                             | Preventing post-phlebotic syndrome with thrombolytic therapy in DVT in contrast to preventing death from PE. Most young, healthy people will put a high value on prolonging their lives (and thus incur suffering to do so); the elderly and infirm are likely to vary in the value they place on prolonging their lives (and may vary in the suffering they are ready to experience to do so).   |
| Baseline risks of outcomes (benefits of therapy, harm of treatments, burdens of therapy)                            | The higher the baseline risk of an adverse outcome, the greater the magnitude of benefit from a treatment, and the more likely a strong recommendation. If the baseline risk is very different in two subpopulations then UpToDate may make separate recommendations for these different populations. | <p>a. Some surgical patients are at very low risk of post-operative DVT and PE while others surgical patients have considerably higher rates of DVT and PE</p> <p>b. ASA and clopidogrel in acute coronary syndromes anticoagulation have a higher risk for bleeding than ASA alone</p> <p>c. Taking adjusted-dose warfarin is associated with a higher burden than taking aspirin; warfarin requires monitoring the intensity of anticoagulation and a relatively constant dietary vitamin K intake.</p> |
| Magnitude of relative risk including benefits (reduction in RR), harms (increase in RR) and burden (increase in RR) | Larger relative risk reductions with treatment make a strong recommendation for treatment more likely, while larger increases in the relative risk of harms make a strong recommendation for treatment less likely.   | Clopidogrel versus aspirin leads to a smaller stroke reduction in TIA (8.7 percent percent RRR [21]) than anticoagulation versus placebo in AF (68 percent RRR).  |
| Absolute magnitude of the effect (benefits, harms and burden)   | The larger the absolute benefits with treatment, the greater the likelihood of a strong recommendation in favor of treatment. The larger the absolute increase in harms, the less likely a strong recommendation in favor of treatment.   | The absolute reduction in stroke risk in atrial fibrillation patients at yearly stroke risk is 8 percent and in the lowest risk patients less than 1 percent.   |
| Precision of the estimates of the effects (benefits of therapy, harms of treatments and burdens of therapy)         | The greater the precision the more likely is a strong recommendation.   | ASA versus placebo in AF has a wider confidence interval than ASA for stroke prevention in patients with TIA.   |
| Costs   | The higher the cost of treatment, the less likely a strong recommendation.  | Clopidogrel has much higher cost than aspirin as prophylaxis against stroke in patients with TIA.   |



Factors that may decrease the strength of evidence based on randomized control trials (RCTs):

1. Poor quality of planning and implementation of the available RCTs suggesting high likelihood of bias
2. Inconsistency of results
3. Indirectness of evidence
4. Imprecision
5. High likelihood of publication bias

Factors that may increase the strength of evidence:

1. Large magnitude of effect
2. All plausible confounding would reduce a demonstrated effect
3. Dose-response gradient

Define the population, intervention and alternative, and the relevant outcomes

Summarize the relevant evidence (relying on systematic reviews, if possible)

If randomized trials, start by assuming high quality, but then check for

- serious methodologic limitations (lack of blinding, high loss to follow-up, stopped early)
- indirectness in population, intervention, or outcome (use of surrogates)
- inconsistency in results
- imprecision in estimates
- high likelihood of publication bias

Grade down from high to moderate or even low depending on limitations

If no randomized trials (including indirectly relevant trials), start by assuming low quality, but then check for

- large or very large treatment effect
- all plausible confounders would diminish effect of intervention
- dose-response gradient

Grade up to moderate or even high depending on special strengths

Decide on best estimates of benefits, risks, burden, and costs for relevant population

Decide on whether the benefits are, overall, worth the risks, burden, and costs for relevant population

Decide on grade of recommendation, weak or strong, bearing in mind factors in Table 2, and the following advice

- low quality evidence will seldom warrant strong recommendations
- it's hard to go wrong making a weak recommendation. If in doubt, weak recommendation will almost always be the way to go

Figure 2: Grille d'évaluation du niveau de recommandation CEBM<sup>2</sup>

| Levels of Evidence (March 2009) |  | www.cebm.net  |
|---------------------------------|--|---|
| Level 1A                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | 1a SR (with homogeneity*) of RCTs<br>SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDRT validated in different populations<br>SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDRT with 1b studies from different clinical centres<br>SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies<br>SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies  |
| Level 1b                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | Individual RCT (with narrow Confidence Interval)<br>Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDRT validated in a single population<br>Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDRT tested within one clinical centre<br>Prospective cohort study with good follow-up****<br>Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses   |
| Level 1c                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | All or none§<br>All or none case series<br>Absolute SpPins and SnNouts††<br>All or none case-series<br>Absolute better-value or worse-value analyses ††††   |
| Level 2a                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | SR (with homogeneity*) of cohort studies<br>SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs<br>SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies<br>SR (with homogeneity*) of 2b and better studies<br>SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies  |
| Level 2b                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup)<br>Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDRT or validated on split sample §§§ only<br>Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDRT after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases<br>Retrospective cohort study, or poor follow-up<br>Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses    |
| Level 2c                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | "Outcomes" Research; Ecological studies<br>"Outcomes" Research<br>Ecological studies<br>Audit or outcomes research  |
| Level 3a                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | SR (with homogeneity*) of case-control studies<br>SR (with homogeneity*) of 3b and better studies<br>SR (with homogeneity*) of 3b and better studies<br>SR (with homogeneity*) of 3b And better studies   |
| Level 3b                        | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | Individual Case-Control Study<br>Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards<br>Non-consecutive cohort study, or very limited population<br>Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses Incorporating clinically sensible variations.  |
| Level 4                         | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies§§)<br>Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)<br>Case-control study, poor or nonindependent reference standard<br>Case-series or superseded reference standards<br>Analysis with no sensitivity analysis   |
| Level 5                         | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm<br>Prognosis<br>Diagnosis<br>Differential diag/symptom prevalence<br>Economic and decision analyses | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"<br>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"<br>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"<br>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"<br>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles" |

Figure 3: Grille d'évaluation du niveau de recommandation SIGN<sup>3</sup>

**Box 3 Revised grading system for recommendations in evidence based guidelines**

**Levels of evidence**

*I++* High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

*I+* Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias

*I-* Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias

*2++* High quality systematic reviews of case-control or cohort studies *or*

High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

*2+* Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal

*2-* Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal

*3* Non-analytic studies, eg case reports, case series

*4* Expert opinion

**Grades of recommendations**

*A* At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as *1++* and directly applicable to the target population *or*

A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as *1+* directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results

*B* A body of evidence including studies rated as *2++* directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or*

Extrapolated evidence from studies rated as *1++* or *1+*

*C* A body of evidence including studies rated as *2+* directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or*

Extrapolated evidence from studies rated as *2++*

*D* Evidence level *3* or *4* *or*

Extrapolated evidence from studies rated as *2+*

Figure 4: Grille d'évaluation du niveau de recommandation de l'American Heart Association<sup>4</sup>

|  |   | SIZE OF TREATMENT EFFECT   |   |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
|--|---|--|---|--|--|---------------------|-----------------|--|---|-------------|-------------------|---------------|------------------------------------|---------------------|
|  |   | CLASS I<br><i>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</i><br>Procedure/Treatment <b>SHOULD</b> be performed/ administered  | CLASS IIa<br><i>Benefit &gt;&gt; Risk</i><br><i>Additional studies with focused objectives needed</i><br><b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure/administer treatment  | CLASS IIb<br><i>Benefit ≥ Risk</i><br><i>Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful</i><br>Procedure/Treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>                  | CLASS III <i>No Benefit or CLASS III Harm</i>  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
|  |   |  |   |  | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Procedure/ Test</th> <th>Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COR III: No benefit</td> <td>Not Helpful</td> <td>No Proven Benefit</td> </tr> <tr> <td>COR III: Harm</td> <td>Excess Cost w/o Benefit or Harmful</td> <td>Harmful to Patients</td> </tr> </tbody> </table>  |                     | Procedure/ Test | Treatment  | COR III: No benefit   | Not Helpful | No Proven Benefit | COR III: Harm | Excess Cost w/o Benefit or Harmful | Harmful to Patients |
|  | Procedure/ Test   | Treatment  |   |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
| COR III: No benefit  | Not Helpful   | No Proven Benefit  |   |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
| COR III: Harm  | Excess Cost w/o Benefit or Harmful  | Harmful to Patients  |   |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
| ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT                                  | LEVEL A<br>Multiple populations evaluated*<br>Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
|  | LEVEL B<br>Limited populations evaluated*<br>Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
|  | LEVEL C<br>Very limited populations evaluated*<br>Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
| Suggested phrases for writing recommendations  |   | should be recommended<br>is indicated<br>is useful/effective/beneficial  | is reasonable<br>can be useful/effective/beneficial<br>is probably recommended<br>or indicated  | may/might be considered<br>may/might be reasonable<br>usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>COR III: No Benefit</th> <th>COR III: Harm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>is not recommended<br/>is not indicated<br/>should not be performed/ administered/ other</td> <td>potentially harmful<br/>causes harm associated with excess morbidity/mortality<br/>should not be performed/ administered/ other</td> </tr> </tbody> </table> | COR III: No Benefit | COR III: Harm   | is not recommended<br>is not indicated<br>should not be performed/ administered/ other | potentially harmful<br>causes harm associated with excess morbidity/mortality<br>should not be performed/ administered/ other |             |                   |               |                                    |                     |
| COR III: No Benefit  | COR III: Harm   |  |   |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
| is not recommended<br>is not indicated<br>should not be performed/ administered/ other | potentially harmful<br>causes harm associated with excess morbidity/mortality<br>should not be performed/ administered/ other |  |   |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |
| Comparative effectiveness phrases <sup>1</sup>   |   | treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B<br>treatment A should be chosen over treatment B  | treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B<br>it is reasonable to choose treatment A over treatment B  |  |  |                     |                 |  |   |             |                   |               |                                    |                     |

Figure 5: Grille d'évaluation du niveau de recommandation du Royal Children's Hospital de Melbourne<sup>5</sup>



## The Hierarchy of Evidence

The Hierarchy of evidence is based on summaries from the National Health and Medical Research Council (2009), the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2011) and Melynyk and Fineout-Overholt (2011).

- I Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised control trials.
- II Evidence obtained from at least one well designed randomised control trial.
- III Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomisation.
- IV Evidence obtained from well designed cohort studies, case control studies, interrupted time series with a control group, historically controlled studies, interrupted time series without a control group or with case- series
- V Evidence obtained from systematic reviews of descriptive and qualitative studies
- VI Evidence obtained from single descriptive and qualitative studies
- VII Expert opinion from clinicians, authorities and/or reports of expert committees or based on physiology

1. UpToDate. Grading guide. UpToDate.com. <http://www.uptodate.com/home/grading-guide>. Published 2016. Accessed November 23, 2016.
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. *Univ Oxford*. 2009;(November 1998):4-5. [www.cebm.net](http://www.cebm.net).
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, Harbour R, Miller J. Education and Debate. *Br Med J*. 2001;323:334-336.
4. Donofrio MT, American Heart Association. Applying Classification of Recommendations and Levels of Evidence. *Circulation*. 2014;129:2183-2242.
5. The Royal Children's Hospital Melbourne. The Hierarchy of Evidence. *Evidence-Based Dermatology Second Ed*. 2011;(2009):34-37. doi:10.1002/9781444300161.ch7.

## Annexe 2 : Membres du comité de pilotage et caractéristiques principales

Tableau 1: Membres du comité de pilotage et caractéristiques principales

| Nom                    | Prénom   | Fonction           | Unité                 | Institution |
|------------------------|----------|--------------------|-----------------------|-------------|
| <b>Rudolf von Rohr</b> | Thomas   | Pharmacien interne | Pharmacie             | HUG         |
| <b>Fonzo-Christe</b>   | Caroline | Pharmacienne cadre | Pharmacie             | HUG         |
| <b>De Luca</b>         | Roberta  | Néonatalogue cadre | Unité de néonatalogie | HUG         |
| <b>Pfister</b>         | Riccardo | Néonatalogue cadre | Unité de néonatalogie | HUG         |

### Annexe 3 : Liste des chapitres inclus dans la revue de littérature

Tableau 1: Liste des chapitres inclus dans la revue de littérature

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>BASIC MANAGMENT</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Temperature Regulation</li> <li>Respiratory Management</li> <li>Fluid and Electrolytes</li> <li>Nutritional Management</li> <li>Management of the Extremely Low Birthweight Infant During the First Week of Life</li> <li>Management of the Late Preterm</li> <li>Vaccination</li> <li>Is the Infant Ready for Discharge?</li> </ul>   |
| <b>CARDIOLOGY</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital Heart Disease</li> <li>Patent Ductus Arteriosus</li> <li>Arrythmia</li> </ul>   |
| <b>HEMATOLOGY</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Blood Component Therapy</li> <li>ABO Incompatibility</li> <li>Anemia</li> <li>Coagulation disorders</li> <li>Hematuria</li> <li>Rh Incompatibility</li> <li>Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction</li> <li>Polycythemia and Hyperviscosity</li> <li>Vasospasms and Thromboembolism</li> </ul>  |
| <b>PNEUMOLOGY</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Extracorporeal Life Support in the Neonate</li> <li>Air Leak Syndromes (Pneumoperitoneum, Pneumothorax)</li> <li>Apnea</li> <li>Bronchopulmonary Dysplasia</li> <li>Hyaline Membrane Disease (Respiratory Distress Syndrome)</li> <li>Meconium Aspiration</li> <li>Perinatal Asphyxia</li> <li>Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn</li> <li>Transient Tachypnea of the Newborn</li> <li>Pulmonary Hemorrhage</li> </ul> |
| <b>NEPHROLOGY</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Renal Failure (Acute)</li> </ul>   |
| <b>GASTROENTEROLOGY</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Air Leak Syndromes</li> <li>Hyperbilirubinemia, Direct (Conjugated Hyperbilirubinemia)</li> <li>Hyperbilirubinemia, Indirect (Unconjugated Hyperbilirubinemia)</li> <li>Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation</li> <li>Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract</li> <li>No Stool in 48 Hours</li> </ul>  |
| <b>NEUROLOGY</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hydrocephalus and Ventriculomegaly</li> </ul>  |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <p>Intracranial Hemorrhage</p> <p>Neural Tube Defects</p> <p>Transient Neonatal Myasthenia Gravis</p> <p>Seizures in the Neonate</p>   |
| <b>PAIN and ANALGESIA</b>           | <p>Sedation and Analgesia in a Neonate</p> <p>Pain in the Neonate</p>  |
| <b>INFECTIOLOGY</b>                 | <p>Chlamydial Infection</p> <p>Enteroviruses and Perochoviruses</p> <p>Gonorrhea</p> <p>Hepatitis</p> <p>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</p> <p>Lyme Disease and Pregnancy</p> <p>Meningitis</p> <p>Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections</p> <p>Parvovirus B19 Infection</p> <p>Respiratory Syncytial Virus (RSV)</p> <p>Sepsis</p> <p>Syphilis</p> <p>TORCH Infections (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes Simplex Virus)</p> <p>Ureaplasma Urealyticum Infection</p> <p>Urinary Tract Infection</p> <p>Varicella-Zoster Infections</p> <p>Pertussis</p> <p>Tuberculosis</p> <p>Postdelivery Antibiotics</p> |
| <b>ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM</b> | <p>Disorders of Sex Development</p> <p>Infant of a Diabetic Mother</p> <p>Osteopenia of Prematurity</p> <p>Thyroid Disorders</p> <p>Hyperglycemia</p> <p>Hypoglycemia</p> <p>Inborn Errors of Metabolism with Acute Neonatal Onset</p>   |
| <b>OPHTHALMOLOGY</b>                | <p>Eye Disorders of the Newborn and Retinopathy of Prematurity</p> <p>Eye Discharge (Conjunctivitis)</p>   |



---

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY</b> | Drug Interactions and drug incompatibilities<br>Infant of a Drug-Abusing Mother<br>Drug Pharmacokinetics in the neonate<br>Drug excipients<br>Drug Breast-Feeding Compatibility |
| <b>ELECTROLYTE DISORDERS</b>       | Calcium Disorders<br>Magnesium Disorders<br>Hyperkalemia<br>Hypokalemia<br>Hyponatremia   |
| <b>DERMATOLOGY</b>                 | Rash and Dermatologic Problems  |

---

## Annexe 4 : Liste des sources consultées lors de la revue de littérature pour le choix et l'élaboration des items

Tableau 1: Liste des sources consultées lors de la revue de littérature pour le choix et l'élaboration des items

| Néonatalogie Documents et protocoles                                 |   |   |
|--|---|---|
| Recherche minimale (sources consultées systématiquement)             | <b>Suisse</b>   |   |
|  | Cahier de l'interne DEA HUG   | <a href="http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_cahier_interne/Cintorne_intranet.pdf">http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_cahier_interne/Cintorne_intranet.pdf</a>         |
|  | Carnet bleu DEA HUG   | <a href="http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_carnet_bleu/2014/Carnet_bleu-complet.pdf">http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_carnet_bleu/2014/Carnet_bleu-complet.pdf</a> |
|  | Site intranet Wiki USI-Neonat   | <a href="http://wiki.hcuge.ch/display/USIP/Accueil">http://wiki.hcuge.ch/display/USIP/Accueil</a>   |
|  | Guidelines genevoises   | <a href="http://neonatalogie.hug-ge.ch">http://neonatalogie.hug-ge.ch</a>   |
|  | <b>Etranger hôpitaux</b>  |   |
|  | Royal Children Hospital Melbourne, AU   | <a href="http://www.rch.org.au">http://www.rch.org.au</a>   |
|  | Victoria State Gouvernement, AU   | <a href="http://www.health.vic.gov.au">http://www.health.vic.gov.au</a>   |
|  | Auckland District Health Board - protocoles de médicaments, NZ                  | <a href="http://www.adhb.govt.nz">http://www.adhb.govt.nz</a>   |
|  | Auckland District Health Board - recommandation de prise en charge, NZ          | <a href="http://www.adhb.govt.nz">http://www.adhb.govt.nz</a>   |
|  | Canterbury District Health Board - protocoles de médicaments, NZ                | <a href="https://www.cdhb.health.nz">https://www.cdhb.health.nz</a>   |
|  | Christchurch Women's Hospital - livret de l'unité de néonatalogie, NZ           | Mckie J, Lynn A, Meeks M. Neonatal Unit Handbook. Christchurch Women's Hosp. 2015;(November):1-152.   |
|  | <b>Guidelines et recommandations</b>  |   |
|  | <b>Sociétés savantes</b>  |   |
|  | Société suisse de néonatalogie, CH  | <a href="http://www.neonet.ch">http://www.neonet.ch</a>   |
|  | American Academy of Pediatrics, US  | Recherche Google scholar et Google: "Neonate + thème + guideline + american academy of pediatrics" et "neonatal + thème + guideline + american academy of pediatrics".                                |
|  | American Academy of Pediatrics, US  | <a href="http://pediatrics.aappublications.org/">http://pediatrics.aappublications.org/</a>   |
|  | Canadian Paediatric Society   | Recherche Google scholar et Google: "Neonate + thème + guideline + canadian paediatric society" et "neonatal + thème + guideline + canadian paediatric society".                                      |
|  | Canadian Paediatric Society   | <a href="http://www.cps.ca">www.cps.ca</a>  |
|  | Royal College of Paediatrician and Child Health, UK                             | <a href="http://www.rcpch.ac.uk">http://www.rcpch.ac.uk</a>   |
|  | National Institute for Health and Care Excellence, UK                           | <a href="https://www.nice.org.uk">https://www.nice.org.uk</a>   |
|  | European Society of Neonatology, EU   | Google scholar et Google search: "Neonate + thème + guideline + european society of neonatology" et "neonatal + thème + guideline + european society of neonatology"                                  |
|  | European Society of Neonatology, EU   | <a href="http://esn.espr.info/">http://esn.espr.info/</a>   |
|  | Autres recommandations  | Google scholar et Google search: "Neonate + thème + guideline" et "neonatal + thème + guideline"  |
|  | Geneva Foundation for medical research, INTL                                    | <a href="http://www.gfmer.ch">http://www.gfmer.ch</a>   |
|  | <b>Groupe de recherche, Experts, Livres de références</b>                       |   |
|  | Cochrane Neonatal, INTL   | <a href="http://neonatal.cochrane.org">http://neonatal.cochrane.org</a>   |
|  | Neonatal Formulary, UK  | <a href="http://www.neonatalformulary.com">http://www.neonatalformulary.com</a>   |
| <b>Autres outils consultés (recherche complémentaire, au besoin)</b> |   |   |
| Pubmed   | "Neonate + thème ou médicament" et "Neonatal + thème ou médicament + guideline" |   |
| Embase   | "Neonate + thème ou médicament" et "Neonatal + thème ou médicament + guideline" |   |
| Uptodate   | "Thème + neonates" ou "thème" suivi d'un tri des sujets proposés                |   |
| Cadre de néonatalogie  | Consultant néonatalogue   |   |

## Annexe 5 : Schéma du tri des recommandations

Figure 1: Liste des sources consultées lors de la revue de littérature pour le choix et l'élaboration des items

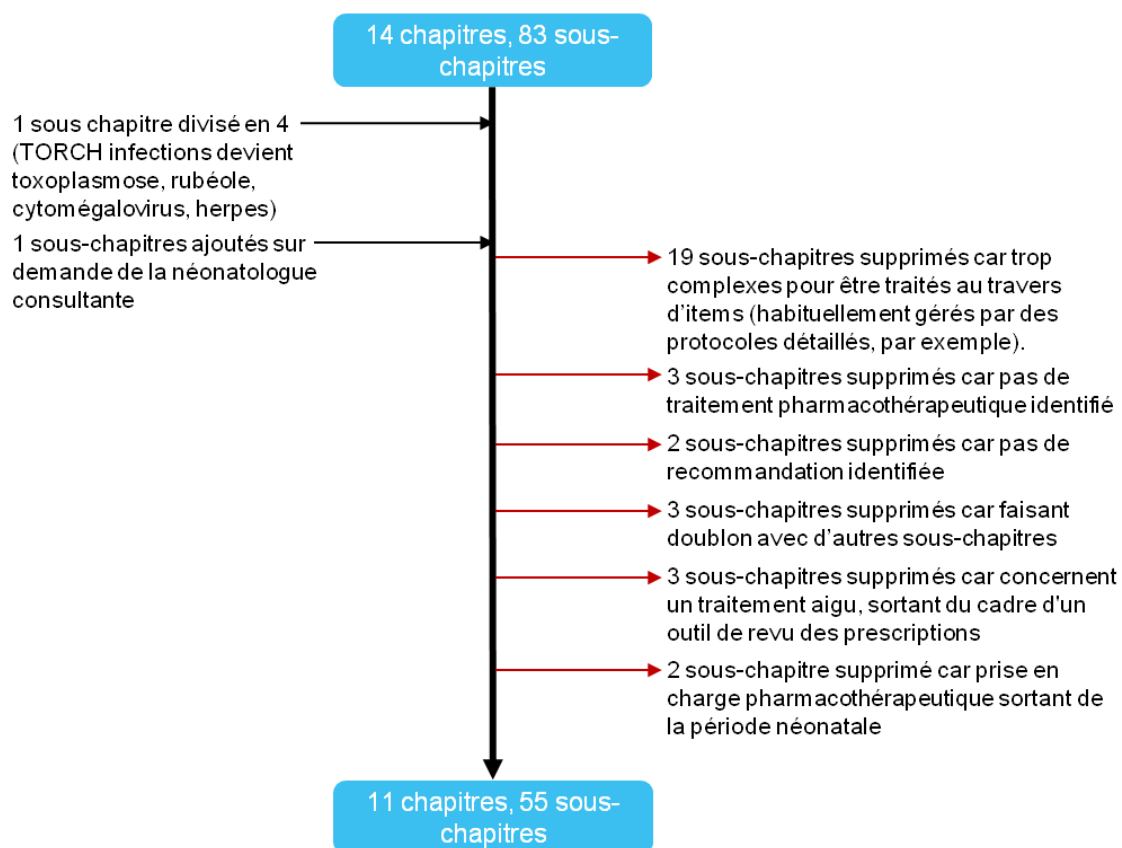


Figure 25: Schéma du tri des recommandations

## Annexe 6 : Nombre de recommandations identifiées, détaillées par chapitre et sous-chapitre

Tableau 1: Nombre de recommandations identifiées, détaillées par chapitre et sous-chapitre

| Chapitre                 | Sous-chapitre                                     | Nombre de recommandations identifiées | Pourcentage du nombre total |
|--------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Infectiologie</b>     |   | <b>406</b>                            | <b>30.0%</b>                |
|                          | Chlamydia trachomatis                             | 14                                    | 1.0%                        |
|                          | Coqueluche  | 14                                    | 1.0%                        |
|                          | Cytomégalovirus                                   | 31                                    | 2.3%                        |
|                          | Gonorrhée   | 16                                    | 1.2%                        |
|                          | Hépatite  | 27                                    | 2.0%                        |
|                          | Herpès  | 38                                    | 2.8%                        |
|                          | Infections urinaires                              | 17                                    | 1.3%                        |
|                          | Méningite   | 25                                    | 1.8%                        |
|                          | Sepsis  | 37                                    | 2.7%                        |
|                          | Staphylocoques auréus résistant à la pénicilline  | 22                                    | 1.6%                        |
|                          | Syphilis  | 19                                    | 1.4%                        |
|                          | Toxoplasmose                                      | 20                                    | 1.5%                        |
|                          | Tuberculose                                       | 21                                    | 1.6%                        |
|                          | Ureaplasma urealyticum                            | 12                                    | 0.9%                        |
|                          | Varicelle   | 40                                    | 3.0%                        |
|                          | Virus d'immunodéficience humaine                  | 25                                    | 1.8%                        |
|                          | Virus respiratoire syncytial                      | 28                                    | 2.1%                        |
| <b>Soins de base</b>     |   | <b>157</b>                            | <b>11.6%</b>                |
|                          | Nutrition   | 131                                   | 9.7%                        |
|                          | Soins corporels                                   | 8                                     | 0.6%                        |
|                          | Vaccination                                       | 18                                    | 1.3%                        |
| <b>Pneumologie</b>       |   | <b>149</b>                            | <b>11.0%</b>                |
|                          | Apnée de la prématurité                           | 30                                    | 2.2%                        |
|                          | Dysplasie bronchopulmonaire                       | 52                                    | 3.8%                        |
|                          | Hémorragie pulmonaire                             | 4                                     | 0.3%                        |
|                          | Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né | 17                                    | 1.3%                        |
|                          | Pneumothorax                                      | 3                                     | 0.2%                        |
|                          | Syndrome d'aspiration méconiale                   | 8                                     | 0.6%                        |
|                          | Syndrome de détresse respiratoire                 | 33                                    | 2.4%                        |
|                          | Tachypnée transitoire du nouveau-né               | 2                                     | 0.1%                        |
| <b>Gastroentérologie</b> |   | <b>149</b>                            | <b>11.0%</b>                |
|                          | Entérocolite nécrosante                           | 47                                    | 3.5%                        |
|                          | Hyperbilirubinémie directe                        | 28                                    | 2.1%                        |
|                          | Hyperbilirubinémie indirecte                      | 29                                    | 2.1%                        |
|                          | Reflux gastro-oesophagien                         | 37                                    | 2.7%                        |
|                          | Saignements gastrointestinaux supérieurs          | 8                                     | 0.6%                        |
| <b>Hématologie</b>       |   | <b>132</b>                            | <b>9.8%</b>                 |
|                          | Anémie  | 51                                    | 3.8%                        |
|                          | Hémophilie  | 12                                    | 0.9%                        |
|                          | Polyglobulie et hyperviscosité                    | 13                                    | 1.0%                        |
|                          | Thrombocytopénie et troubles plaquettaires        | 28                                    | 2.1%                        |
|                          | Troubles de la coagulation                        | 4                                     | 0.3%                        |
|                          | Vasospasmes et thromboembolisme                   | 24                                    | 1.8%                        |

| Chapitre                              | Sous-chapitre                        | Nombre de recommandations identifiées | Pourcentage du nombre total |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Douleur, analgésie et sédation</b> |                                      | <b>123</b>                            | <b>9.1%</b>                 |
|                                       | Douleur, analgésie et sédation       | 64                                    | 4.7%                        |
|                                       | Syndrome d'abstinence néonatale      | 59                                    | 4.4%                        |
| <b>Endocrinologie</b>                 |                                      | <b>116</b>                            | <b>8.6%</b>                 |
|                                       | Hyperglycémie                        | 22                                    | 1.6%                        |
|                                       | Hypoglycémie                         | 22                                    | 1.6%                        |
|                                       | Troubles du métabolisme osseux       | 37                                    | 2.7%                        |
|                                       | Troubles thyroïdiens                 | 35                                    | 2.6%                        |
| <b>Neurologie</b>                     |                                      | <b>41</b>                             | <b>3.0%</b>                 |
|                                       | Anomalies du tube neural             | 5                                     | 0.4%                        |
|                                       | Convulsions du nouveau-né            | 16                                    | 1.2%                        |
|                                       | Hydrocéphalie et ventriculomégalie   | 12                                    | 0.9%                        |
|                                       | Myasthénie néonatale transitoire     | 8                                     | 0.6%                        |
| <b>Pharmacologie</b>                  |                                      | <b>32</b>                             | <b>2.4%</b>                 |
|                                       | Excipients                           | 11                                    | 0.8%                        |
|                                       | Interactions médicamenteuses         | 21                                    | 1.6%                        |
| <b>Cardiologie</b>                    |                                      | <b>25</b>                             | <b>1.8%</b>                 |
|                                       | Hypotension                          | 8                                     | 0.6%                        |
|                                       | Maladie cardiaque congénitale        | 17                                    | 1.3%                        |
| <b>Ophtalmologie</b>                  |                                      | <b>13</b>                             | <b>1.0%</b>                 |
|                                       | Écoulement oculaire et conjonctivite | 6                                     | 0.4%                        |
|                                       | Rétinopathie de la prématurité       | 7                                     | 0.5%                        |
| <b>Néphrologie</b>                    |                                      | <b>10</b>                             | <b>0.7%</b>                 |
|                                       | Insuffisance rénale aigue            | 10                                    | 0.7%                        |
| <b>Total général</b>                  |                                      | <b>1353</b>                           | <b>100.0%</b>               |

# The NeoCheck Project

## The NeoCheck Project

### Why this project?

- Drug prescription at high risk in neonates
  - Frequent use of off-label or unlicensed drugs
  - Few studies and international guidelines
- Need to clarify what is the **state of the art in Switzerland** in regards to the best available evidence in the literature

This project is part of a PhD thesis in pharmaceutical Sciences.

## The NeoCheck Project

## Why this project?

- Drug prescription at high risk in neonates

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Prescribing: 14-74%<br>Errors in dosing, including tenfold overdoses<br>Transcription: 12-18.4%<br>Incorrect medication, incorrect units<br>Dispensing: 11.9-25%<br>Errors in labelling, errors in dilutions during preparation of medication<br>Administration: 31-63%<br>Incorrect administration time, patient misidentification<br>Monitoring: 1.4%<br>Incorrect interpretation of laboratory results | Prescribing: 10-74%<br>Errors in dosing<br>Transcription: 5.8%<br>Errors in punctuation, omission of prescribed medication<br>Dispensing: 2.7-7%<br>Errors in labelling<br>Administration: 12.8-73%<br>Incorrect doses, including tenfold overdoses | Prescribing: 56-72.5%<br>Errors in dosing<br>Transcription: 6-60%<br>Incorrect medication name<br>Dispensing: 2.2-34%<br>Incorrect doses<br>Administration: 14.6-41%<br>Incorrect administration time, omission of administering medication<br>Monitoring<br>Failure to assess patient response to medication with laboratory tests | Prescribing: 1.6-46%<br>Errors in dosing, prescribing of inappropriate medications, duplication of therapy<br>Transcription: 15-54%<br>Incorrect transfer of doses administered<br>Dispensing: 2-14%<br>Incorrect labelling<br>Administration: 54.2-59%<br>Omitting administration of medication, incorrect administration time<br>Monitoring<br>Inappropriate clinical monitoring |
| NEONATES  | PAEDIATRICS   | ADULT   | ELDERLY  |

Krzyżaniak N, Bajorek B. Ther Adv Drug Saf 2016; 7: 102-119

### The NeoCheck Project

## What are the objectives of this survey?

### Overview of practices

- Assessment of the **variability** of today's practices between neonatology centers in Switzerland

### Junior staff learning

- Collection of important **studies** in the field of neonatology
- Collection of guidelines
- Development of a **modular medication-review tool**

### Institutional guidelines

- Basis for developing **institutional guidelines** in each institution

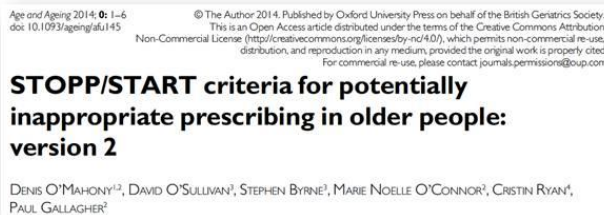


### The NeoCheck Project

- Polymorbidité
- Polymédication
- Fragilité

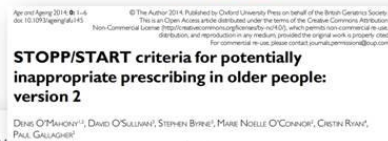


- Beer's
- IPET
- MAI
- ACOVE
- STOPP/START



### The NeoCheck Project

## Medication review: STOPP/START



### CRITÈRES START: « SCREENING TOOL TO ACTION THE RIGHT TREATMENT »

*« Si l'état clinique d'un patient âgé ne correspond pas à une situation de fin de vie pour laquelle une attention plus palliative de la pharmacothérapie est généralement préconisée, les recommandations de traitements proposées ci-après doivent être envisagées pour les situations médicales suivantes lorsqu'elles sont omises sans justification(s) clinique(s) valide(s). Dans leurs respects, il est bien entendu supposé qu'au préalable, le prescripteur aura vérifié toutes les contre-indications spécifiques de ces traitements médicamenteux avant de les recommander ».*

#### Section A : Système CARDIOVASCULAIRE

**A1.** En présence d'une fibrillation atriale (FA) persistante ou permanente, un anticoagulant oral (anti-vitamine K – AVK, inhibiteur de la thrombine ou inhibiteur du facteur Xa). En cas d'une FA induite par une cardiopathie valvulaire mitrale ou par un syndrome coronarien aigu ou récent, seuls les AVK sont préconisés.

**A2.** En présence d'une fibrillation atriale (FA) persistante ou permanente, un traitement par aspirine (75 mg – 160 mg/jour) doit être proposé lorsque l'anticoagulation orale est contre-indiquée

### The NeoCheck Project



## Medication review: other populations



### En préambule

PM-Check est un outil d'aide à la prescription médicamenteuse, ayant pour objectif de diminuer les prescriptions inappropriées en médecine interne. Il a été développé de manière indépendante de tout groupe d'intérêt.

Cet outil est le résultat d'un travail collaboratif ayant impliqué des médecins internistes, des médecins spécialistes, des pharmaciens cliniques et des pharmaciens cliniciens.

Les items de cet outil ont été validés selon une méthode Delphi, par 40 médecins internistes et pharmaciens cliniciens actifs dans des unités de médecine interne, de centres hospitaliers universitaires et généraux de la francophonie (Suisse, France, Belgique, Québec).



Internal Medicine

### Pédiatrie



OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

## POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing

Sonia Prot-Labarthe<sup>1,4</sup>, Thomas Weil<sup>1,2\*</sup>, François Angouivant<sup>3</sup>, Rym Boukredid<sup>4,5</sup>, Corinne Alberti<sup>4,5,6</sup>, Olivier Bourdon<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup> Pharmacie, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris, France, <sup>2</sup> Pharmacie Clinique, Université Paris Descartes, Paris, France, <sup>3</sup> Service d'Accueil des Urgences, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris, France, <sup>4</sup> Unité d'Épidémiologie Clinique, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris, France, <sup>5</sup> Inserm U1123 et CIC 1426, Paris, France, <sup>6</sup> Sorbonne Paris Cité, UMR5 1123, Université Paris Diderot, Paris, France, <sup>7</sup> Laboratoire Éducation et Pratiques de Santé, Université Paris XII, Bobigny, France

## The NeoCheck Project

## Who is leading this project?

### 2 clinical pharmacists



Thomas Rudolf Von Rohr  
Dre Caroline Fonzo-Christe

### 1 neonatologist



Dr Riccardo Pfister

## The NeoCheck Project

## What is the timeline of the project?



## The NeoCheck Project

### Which are the fields ?

| STRUCTURE   |   |
|---|---|
| <b>1. BASIC MANAGEMENT</b>                                  | 1.1 Body Care<br>1.2 Vaccination<br>1.3 Parenteral Nutrition  |
| <b>2. CARDIOLOGY</b>  | 2.1 Congenital Heart Disease<br>2.2 Patent Ductus Arteriosus<br>2.3 Hypotension   |
| <b>3. HEMATOLOGY</b>  | 3.1 Anemia<br>3.2 Coagulation disorders<br>3.3 Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction<br>3.4 Vasospasms and Thromboembolism  |
| <b>4. PNEUMOLOGY</b>  | 4.1 Pneumothorax<br>4.2 Apnea<br>4.3 Bronchopulmonary Dysplasia<br>4.4 Respiratory Distress Syndrome (Hyaline Membrane Disease)<br>4.5 Meconium Aspiration<br>4.6 Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn  |
| <b>5. NEPHROLOGY</b>  | 5.1 Acute Kidney Injury   |
| <b>6. GASTROENTEROLOGY</b>                                  | 6.1 Hyperbilirubinemia, Direct (Conjugated Hyperbilirubinemia)<br>6.2 Hyperbilirubinemia, Indirect (Unconjugated Hyperbilirubinemia)<br>6.3 Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation<br>6.4 Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract<br>6.5 Gastroesophageal Reflux   |
| <b>7. NEUROLOGY</b>   | 7.1 Seizures  |
| <b>8. PAIN, SEDATION &amp; NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME</b> | 8.1 Pain, Analgesia and Sedation<br>8.2 Neonatal Abstinence Syndrome  |
| <b>9. INFECTIOLOGY</b>                                      | 9.1 Meningitis<br>9.2 Sepsis<br>9.3 Viral Infections<br>9.3.1 Hepatitis<br>9.3.2 Human Immunodeficiency Virus (HIV)<br>9.3.3 Respiratory Syncytial Virus (RSV)<br>9.3.4 Toxoplasmosis<br>9.3.5 Cytomegalovirus<br>9.3.6 Herpes Simplex Virus<br>9.3.7 Varicella-Zoster Infections<br>9.4 Bacterial Infections<br>9.4.1 Chlamydial Infection<br>9.4.2 Gonorrhea<br>9.4.3 Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections<br>9.4.4 Syphilis<br>9.4.5 Ureaplasma Urealyticum Infection<br>9.4.7 Urinary Tract Infection<br>9.4.6 Pertussis<br>9.4.8 Tuberculosis |
| <b>10. ENDOCRINOLOGY</b>                                    | 10.1 Metabolic Bone Disorder<br>10.2 Thyroid Disorders<br>10.3 Hyperglycemia<br>10.4 Hypoglycemia   |
| <b>11. PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY</b>                      | 9.1 Drug & Breast-Feeding<br>9.2 Drug-drug Interactions<br>9.3 Others   |

## The NeoCheck Project

## What is an item?

- Practical recommendation on a specific subject, with complementary information and references.

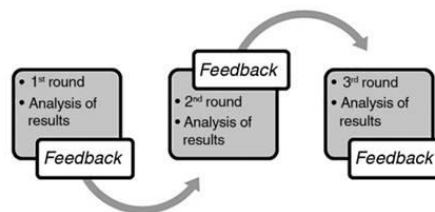
|       |   |                             |        |
|-------|---|-----------------------------|--------|
|       | <b>Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.</b>   | ← Statement                 | } Item |
|       | In patient at high risk of developing NEC (preterm < 32 weeks GA or <1500g), initiate a probiotic treatment, with a preparation combining Lactobacillus and Bifidobacterium species. Initiate at the time of the first feed until 36 weeks of gestational age or discharge. Use only probiotic drugs fulfilling pharmaceutical regulations.   | ← Complementary information |        |
| Start | <p><b>Grade of recommendations: A</b></p> <p>AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. <i>Cochrane database Syst Rev.</i> 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4.</p> <p>ProPrams Study Group, Jacobs SE, Tobin JM, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. <i>Pediatrics.</i> 2013;132(6):1055-1062. doi:10.1542/peds.2013-1339.</p> <p>Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. <i>BMC Med.</i> 2011;9(1):92. doi:10.1186/1741-7015-9-92.</p> | ← References                |        |

## The NeoCheck Project

## What we want to do now

Delphi method: structured communication technique based on an expert panel

- **Anonymous**
- **Minimizes inter-influences** of experts



## The NeoCheck Project

## Structure of the Survey

• For each item we ask you to answer **3 mandatory questions**:

1. Does the statement matches **your institutional practices** ?
2. What is your level of **personal agreement** with the statement ?
3. How **useful is the item** ?

**You can add additional studies to the reference list of each item below those 3 questions (free text).**

### The NeoCheck Project

#### Modular medication-review tool

At the end of the project, a modular version of the tool will be available for all Swiss neonatal centers that they may adapt to their institutional practices:

- Remove items
- Add commentaries on each item.
  - For example:

|       |   |
|-------|---|
|       | <b>Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.</b>   |
|       | In patient at high risk of developing NEC (preterm < 32 weeks GA or <1500g), initiate a probiotic treatment, with a preparation combining Lactobacillus and Bifidobacterium species. Initiate at the time of the first feed until 36 weeks of gestational age or discharge. Use only probiotic drugs fulfilling pharmaceutical regulations.   |
| Start | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|       | <b>AlFaleh K, Anabrees J.</b> Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. <i>Cochrane database Syst Rev.</i> 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4.<br><b>ProPrams Study Group, Jacobs SE, Tobin JM, et al.</b> Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. <i>Pediatrics.</i> 2013;132(6):1055-1062. doi:10.1542/peds.2013-1339.<br><b>Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK.</b> Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. <i>BMC Med.</i> 2011;9(1):92. doi:10.1186/1741-7015-9-92. |
|       | <b>HUG commentary</b><br><b>At the University Hospital of Geneva, we do not follow this recommendation at the moment because of difficulties in obtaining probiotic drugs fulfilling pharmaceutical regulations.</b>  |

### The NeoCheck Project

## Possible outcomes



- Helpful tool in the pocket
- Integrated tool in electronic drug prescription systems
- Mobile app

Adapted to local practices



The NeoCheck Project





What it's not going to be!



**We are not trying to build new guidelines** for Switzerland that must be applied in all centers or to write a reference work.



The NeoCheck Project

**We need your help!  
Thank you!**

**The NeoCheck Project**

## The NeoCheck Project: Guide for item validation

### The NeoCheck Project

**Can I answer the survey in several parts?**

**Yes!** You can leave the survey at any time and come back later. **Your answers will be kept!**

### The NeoCheck Project



# Structure of the Survey

• For each item we ask you to answer **3 mandatory questions**:

1. Does the statement match **your institutional practices** ?
2. What is your level of **personal agreement** with the statement ?
3. How **useful is the item** ?

You can add **additional studies** to the reference list of each item below those 3 questions (free text).

**The NeoCheck Project**

Basic management: body care

**Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.** ← Statement

There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.

Grade of recommendations: D / -

Clemenson J, McGuire W. Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. *Lancet*. 2016; (1). doi:10.1002/1460-1858.CD001150.pub3.

Erdemir A, Kahramaner Z, Yuksek Y, et al. The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *J Alatern neonatal Med*. 2015;28(1):23-36. doi:10.3128/14737026-2014-900037.

Rubio R, Pattraz A, Cecchi G, Padoletti G, Ramee B. Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. *Atterva Preiatr*. 2014;9(October):369-374.

Campbell JH, Zaccaria S, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peeps.105.5.1041.

Basic Management/Body Care

Links to references: [Clemenson 2016](#) [Erdemir 2015](#) [Rubio 2014](#) [Campbell 2000](#)

**1. Match my practice?**

Matches my institution practices: Yes  Almost  Rather not  No  No opinion

Other (please specify):

**Concerns the statement only**

**2. Do I agree with the statement?**

Personal agreement: Totally agree  Slightly agree  Neither agree nor disagree  Slightly disagree  Strongly disagree  No opinion

Comments or suggestions:

**Concerns the statement only**

**3. Is this item useful for neonatal practice?**

Usefulness: Essential  Useful  Not useful  No opinion

Comments or suggestion:

**Generally about the item**

Want to add studies to the reference list?

# 1. Does the statement matches your institutional practices ?

Basic management: body care

## Statement

**Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.**

There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.

**Grade of recommendations: D / -**

Cleminson J, McGuire W. Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. *Lancet*. 2016;(1). doi:10.1002/14651858.CD001150.pub3.

Erdemir A, Kahramaner Z, Yukseki Y, et al. The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern neonatal Med*. 2015;28(1):33-36. doi:10.3109/14767058.2014.900037.

Raboni R, Patrazzi A, Cocchi G, Faldetta G, Raone B. Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. *Minerva Pediatr*. 2014;56(October):369-374.

Campbell JR, Zaccaro E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peds.105.5.1041.

Basic Management/Body Care

Links to references: [Cleminson 2016](#) [Erdemir 2015](#) [Raboni 2014](#) [Campbell 2000](#)

### Match my practice?

Yes      Almost      Rather not      No      No opinion

Matches my institution practices                   

Other (please specify)

### The NeoCheck Project

- We simply ask here if the **statement** corresponds to **what is done in your institution**
- In this example, if ointments are applied to all neonates, even with a healthy skin, you should answer « no ».
- If you do not know what is done in your ward, for example because only nurses manage ointments, your would choose « no opinion ».

# 2. What is your level of personal agreement with the statement ?

Basic management: body care

## Statement

**Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.**

There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.

**Grade of recommendations: D / -**

Cleminson J, McGuire W. Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. *Lancet*. 2016;(1). doi:10.1002/14651858.CD001150.pub3.

Erdemir A, Kahramaner Z, Yukseki Y, et al. The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern neonatal Med*. 2015;28(1):33-36. doi:10.3109/14767058.2014.900037.

Raboni R, Patrazzi A, Cocchi G, Faldetta G, Raone B. Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. *Minerva Pediatr*. 2014;56(October):369-374.

Campbell JR, Zaccaro E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peds.105.5.1041.

Basic Management/Body Care

Links to references: [Cleminson 2016](#) [Erdemir 2015](#) [Raboni 2014](#) [Campbell 2000](#)

### Do I agree with the statement?

Totally agree      Slightly agree      Neither agree nor disagree      Slightly disagree      Strongly disagree      No opinion

Personal agreement                       

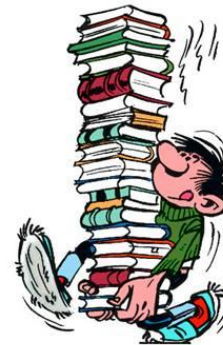
Comments or suggestions.

### The NeoCheck Project

- We ask you if **in practice**,
- you would follow this **statement** and advise your junior staff to do so?
  - you could live with such practice?
  - you'd rather not see this in your ward ?
  - you would advice your junior staff against this practice?

## 2. What is your level of **personal agreement** with the statement ?

- You do **not need to do a literature review** to answer this, just tell us if it fits with what you would do or tell your junior staff to do.
- However, if **you don't feel comfortable with the subject**, just answer « no opinion » (we can't know everything, do we?).



### Do I agree with the statement?

|                          | Totally agree         | Slightly agree        | Neither agree nor disagree | Slightly disagree     | Strongly disagree     | No opinion            |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Personal agreement       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Comments or suggestions. | <input type="text"/>  |                       |                            |                       |                       |                       |

#### The NeoCheck Project

## 2. What is your level of **personal agreement** with the statement ?

Your are **not** asked to give a **scientific validation** of the practice.

- For example, **when the grade of recommendations low**, one could consider that the statement cannot be recommended since it is not based on solid literature. However, most practices in neonatology are not based on solid literature and we still have to use them. So again, please just **tell us if the statement fits what you would do or tell your junior staff to do.**



### Do I agree with the statement?

|                          | Totally agree         | Slightly agree        | Neither agree nor disagree | Slightly disagree     | Strongly disagree     | No opinion            |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Personal agreement       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Comments or suggestions. | <input type="text"/>  |                       |                            |                       |                       |                       |

#### The NeoCheck Project

### 3. How useful is the item ?

#### Item

Basic management: body care

**Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.**

There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.

Grade of recommendations: D / -

Clemenson J, McGuire W. Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. *Lancet*. 2016;(1). doi:10.1002/1465-1858.CD001150.pub3.

Erdemir A, Kahramaner Z, Yukseel Y, et al. The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(1):33-36. doi:10.3109/14767058.2014.900037.

Raboni R, Patrizi A, Cocchi G, Falsetta G, Raone B. Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. *Alherva Pediatr*. 2014;66(October):369-374.

Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peds.105.5.1041.

Basic Management/Body Care

We would like to identify the most useful items for daily neonatal practice:

- The item is **essential for neonatology**. A junior doctor who work in a neonatal ward **MUST** know this subject (whether you agree or disagree with the statement).
- This item is not essential for daily practice in neonatal wards, but it is **useful** and should be discussed with junior staff.
- This item is **not useful**.

#### Is this item useful for neonatal practice?

|                         | Essential             | Useful                | Not useful            | No opinion            |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Usefulness              | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Comments or suggestion: | <input type="text"/>  |                       |                       |                       |

#### The NeoCheck Project

### Comments or suggestions

After each question, you can always **add a comment**, for different reasons:

- Explain **why you disagree** with the statement,
- Tell us that a part of the item is **not clear** and why,
- Suggest **modifications** to the statement or the item,
- **Any other reason**

Comments or suggestion:

#### The NeoCheck Project

## Want to **add studies** to the reference list?

Since, one of our objective is to create a **collection of useful references** on various subjects in neonatology, you can add studies to the reference list of each item.

- However we don't ask you to do any search, just **add a study if you have one in mind!**

Want to add studies to the reference list?

### The NeoCheck Project

## Any other **question** or **comment**?



### Contact me!



+41 79 553 01 83



Thomas.RudolfvonRohr@hcuge.ch

I would be happy to answer any of your questions on the survey or the project!

### The NeoCheck Project

# Thank you!

**The NeoCheck Project**

## Annexe 9 : Lettre d'accompagnement présentée en première page du questionnaire structuré.

### Why this survey?

**Prescribing drugs to a neonate is challenging**, especially for young doctors. Research in neonatal pharmacotherapy being limited by many obstacles, **widely accepted guidelines are rare** and most medicines used in the newborn are **off label**.

Our project has **two main goals** :

- To assess the **variability in neonatal drug therapy practices** between the different level III centers in Switzerland.
- To create a **modular medication-review tool** which could help young doctors and clinical pharmacists in their practice.

### What do we want to ask you?

Based on literature review, **items with statements about basic management of neonates and items about drug therapy** were elaborated for the most common clinical situations in neonatal care.

We ask you to **evaluate** the main statement of the items on 3 points:

- **Your institutional practice**
- **Your personal agreement with the statement**
- **The usefulness of the item**

You may add **comments** or **references** after each item.

### What does an item look like?

Each item is **structured** with:

- A main statement on basic management or drug therapy in neonate;
- Complementary informations on the statement (rational basis);
- Grade of recommendation for the statement based on methodological quality of literature;
- References used to elaborate the statement.

If useful, a definition of the disease has been added in front of the items.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>Main statement</b>            |
|                                  |
| Complementary informations       |
|                                  |
| <b>Grade of recommendations:</b> |
| References                       |

### How is the survey organized?

The survey is divided in categories. Each category is presented in a new page and contains a set of items.

You will have to **evaluate the main statement** of each item by answering three mandatory questions.

1. Does the statement matches **your institutional practice** :

- Yes, it does match my institutional practices (= yes);
- It almost match my institutional practices (= almost) ;
- It does not quite match my institutional practices (= rather not)
- No, it does not match my institutional practices (= no);
- I do not know, I never had such a case (= no opinion).

Your level of **personal agreement** with the statement :

- I would recommend this practice (= totally agree) ;
- I find this practice acceptable (= slightly agree) ;
- I neither agree nor disagree with this practice (= neither agree nor disagree) ;
- I would rather not see this practice applied in my ward (= slightly disagree);
- I would recommend against this practice (= strongly disagree) ;
- I do not know (= no opinion).

The **usefulness of the item** :

- This item is essential for the basic practice of neonatology (= essential);
- This item is not essential but can be helpful for the junior staff (= useful);
- This item is not useful (= not useful).

**Please note that we ask you to evaluate the main statement only.** The complementary information adds details which may help understand the main statement but this should not be considered when judging your level of agreement with the item or its correspondence with your institutional practice. For example, for an item recommending to start a treatment, recommended doses may be added in the complementary information for a further development of the tool. In this case, if you would recommend the statement but using a different dose, your answer should be "totally agree".

You may add free comments or references at the end of each page. If you want to add a study, please write its references in the field as formatted citation (any journal format).

Finally, when it was found that certain terms or pathology used in the items needed to be defined, **definitions** were added. These will not be evaluated in this survey.



## How were the grades of recommendation evaluated?

The grades of recommendation were adapted from the [Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group grading system](#). **When the grade of a recommendation could not be found in a secondary literature publication, the grade D was noted.** This means that a grade of recommendation noted « D » does not necessarily mean that there is no evidence behind the associated statement.

| Levels of evidence |  | Grades of recommendation |   |
|--------------------|--|--------------------------|---|
| 1++                | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias   | A                        | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population OR<br>A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results |
| 1+                 | Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias  |                          |   |
| 1-                 | Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias  | A-                       | A body of evidence including studies rated 1-   |
| 2++                | High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal | B                        | A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results OR Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+  |
| 2+                 | Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal   | C                        | A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results or Extrapolated evidence from studies rated as 2++   |
| 2-                 | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal   | C-                       | A body of evidence including studies rated 2-   |
| 3                  | Non-analytic studies, eg case reports, case series   | D                        | Evidence level 3 or 4 OR<br>Extrapolated evidence from studies rated as 2+ OR<br>Recommendation from scientific societies, hospitals or governments whose grade of recommendation has not been identified   |
| 4                  | Expert opinion   |                          |   |

You can now start the survey by clicking on the "Next" button below.

You can return to the previous question by clicking on the "Prev" button. Your answers will be kept.

You can stop the survey at any time, your answers will be kept. When resuming the survey, you may have to pass the items already evaluated one by one to go to the next question to answer.

## Annexe 10 : Chapitres et sous-chapitres représentés par les items soumis aux experts

Tableau 1: Chapitres et sous-chapitres représentés par les items soumis aux experts

| Chapter  | Section  |   |
|--|--|---|
| 1. BASIC MANAGEMENT                              | 1.1 Body Care  |   |
|  | 1.2 Vaccination  |   |
|  | 1.3 Parenteral Nutrition   |   |
| 2. CARDIOLOGY                                    | 2.1 Congenital Heart Disease   |   |
|  | 2.2 Patent Ductus Arteriosus   |   |
|  | 2.3 Hypotension  |   |
| 3. HEMATOLOGY                                    | 3.1 Anemia   |   |
|  | 3.2 Coagulation disorders  |   |
|  | 3.3 Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction                        |   |
|  | 3.4 Vasospasms and Thromboembolism                                   |   |
| 4. PNEUMOLOGY                                    | 4.1 Pneumothorax   |   |
|  | 4.2 Apnea  |   |
|  | 4.3 Bronchopulmonary Dysplasia                                       |   |
|  | 4.4 Respiratory Distress Syndrome (Hyaline Membrane Disease)         |   |
|  | 4.5 Meconium Aspiration  |   |
|  | 4.6 Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn                 |   |
| 5. NEPHROLOGY                                    | 5.1 Acute Kidney Injury  |   |
| 6. GASTROENTEROLOGY                              | 6.1 Hyperbilirubinemia, Direct (Conjugated Hyperbilirubinemia)       |   |
|  | 6.2 Hyperbilirubinemia, Indirect (Unconjugated Hyperbilirubinemia)   |   |
|  | 6.3 Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation |   |
|  | 6.4 Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract                   |   |
|  | 6.5 Gastroesophageal Reflux  |   |
| 7. NEUROLOGY                                     | 7.1 Seizures   |   |
| 8. PAIN, SEDATION & NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME | 8.1 Pain, Analgesia and Sedation                                     |   |
|  | 8.2 Neonatal Abstinence Syndrome                                     |   |
| 9. INFECTIOLOGY                                  | 9.1 Meningitis   |   |
|  | 9.2 Sepsis   |   |
|  | 9.3 Viral Infections   | 9.3.1 Hepatitis   |
|  |  | 9.3.2 Human Immunodeficiency Virus (HIV)                            |
|  |  | 9.3.3 Respiratory Syncytial Virus (RSV)                             |
|  |  | 9.3.4 Toxoplasmosis   |
|  |  | 9.3.5 Cytomegalovirus   |
|  |  | 9.3.6 Herpes Simplex Virus  |
|  |  | 9.3.7 Varicella-Zoster Infections                                   |
|  | 9.4 Bacterial Infections   | 9.4.1 Chlamydial Infection  |
|  |  | 9.4.2 Gonorrhea   |
|  |  | 9.4.3 Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections |
|  |  | 9.4.4 Syphilis  |
| 9.4.5 Ureaplasma Urealyticum Infection           |  |   |
| 9.4.7 Urinary Tract Infection                    |  |   |
| 9.4.6 Pertussis                                  |  |   |
| 9.4.8 Tuberculosis                               |  |   |
| 10. ENDOCRINOLOGY                                | 10.1 Metabolic Bone Disorder   |   |
|  | 10.2 Thyroid Disorders   |   |
|  | 10.3 Hyperglycemia   |   |
|  | 10.4 Hypoglycemia  |   |
| 11. PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY                  | 9.1 Drug & Breast-Feeding  |   |
|  | 9.2 Drug-drug Interactions   |   |
|  | 9.3 Others   |   |

## Annexe 11 : Items soumis aux experts, sous forme d'outil papier

Tableau 1: Items soumis aux experts, sous forme d'outil papier

| 01. BASIC MANAGEMENT |   |
|----------------------|---|
| Body Care            |   |
| Item 1               |   |
| <b>Stop</b>          | <p style="background-color: #f08080; padding: 5px;"><b>Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.</b></p> <p>There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.</p> <p><b>Grade of recommendations: D / -</b></p> <p><b>Cleminson J, McGuire W.</b> Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. <i>Lancet</i>. 2016;(1). doi:10.1002/14651858.CD001150.pub3.</p> <p><b>Erdemir A, Kahramaner Z, Yuksel Y, et al.</b> The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. <i>J Matern neonatal Med</i>. 2015;28(1):33-36. doi:10.3109/14767058.2014.900037.</p> <p><b>Raboni R, Patrizi A, Cocchi G, Faldella G, Raone B.</b> Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. <i>Minerva Pediatr</i>. 2014;66(October):369-374.</p> <p><b>Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ.</b> Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. <i>Pediatrics</i>. 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peds.105.5.1041.</p>  |
| < 37w GA             | Basic Management/Body Care<br>Ointments   |
| Item 2               |   |
| <b>Stop</b>          | <p style="background-color: #f08080; padding: 5px;"><b>Stop the use of antiseptics on the uncomplicated umbilical cord in hospitalized neonates.</b></p> <p>In high-income settings, there is limited research which has not shown an advantage of antibiotics or antiseptics over simply keeping the cord clean. Antimicrobial agent may actually delay the time to cord separation. On the contrary, there is high-quality evidence that chlorhexidine skin or cord care <u>in the community setting</u> results in reduction of the incidence of omphalitis and neonatal mortality.</p> <p><b>Grade of recommendations: A / A-</b></p> <p><b>Medves JM, O'Brien BAC.</b> Cleaning solutions and bacterial colonization in promoting healing and early separation of the umbilical cord in healthy newborns. <i>Can J Public Heal</i>. 1997;88(6):380-382. doi:9458563.</p> <p><b>Sinha A, Sazawal S, Pradhan A, et al.</b> Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates. <i>Cochrane database Syst Rev</i>. 2015;3(3):CD007835. doi:10.1002/14651858.CD007835.pub2.</p> <p><b>Zupan J, Garner P, Aaa O.</b> Topical umbilical cord care at birth. <i>Cochrane database Syst Rev</i>. 2004;(3). doi:10.1002/14651858.CD001057.</p> <p><b>Imdad A, Bautista RMM, Senen KAA, et al.</b> Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns. <i>Cochrane database Syst Rev</i>. 2013;(5). doi:10.1002/14651858.CD008635.pub2.</p> |
| All                  | Basic Management/Body Care<br>Antiseptics   |

## Vaccination

### Item 3

**Give a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.**

#### Start

Hospitalized preterm infants should receive immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), polio, Haemophilus influenzae type b and pneumococcal at 2, 3 and 4 months of postnatal age. Use the combined vaccine. Cardiorespiratory function should be monitored in unstable preterm infants for 48 hours following immunisation. In preterm neonates <33 weeks of gestational age who will be discharged before their 60th day of postnatal age, the first dose of DTPa-IPV/Hib and of pneumococcal vaccine should be advanced. In this case, the immunisation can be administered from the 50th day of postnatal life, followed by booster vaccination 1 and 2 month later.

#### Grade of recommendations: D

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatalogie, Société suisse de pédiatrie.** Vaccinations des enfants nés prématurément. *Directives et recommandations.* 2009.

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016.

<37w GA

Basic Management/Vaccination

### Item 4

**Recommend BCG vaccine before discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life.**

#### Start

BCG vaccine is recommended only to newborns at risk of developing disseminated tuberculosis. Infants at risk are those who come from AND will return definitely to regions with high prevalence of tuberculosis (Africa, Asia, Latine America, Eastern Europe) before the age of 1 year of postnatal life. Short stays (vacation) in those regions are not an indication for immunisation.

#### Grade of recommendations: D

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatalogie, Société suisse de pédiatrie.** Vaccinations des enfants nés prématurément. *Directives et recommandations.* 2009.

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016.

All

Basic Management/Vaccination

Item 5

|                     |  |
|---------------------|--|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Check / give Pertussis vaccination to close contacts of neonates.</b></p>  |
|                     | <p>Preterm infants are at high risks of pertussis. Booster vaccination is recommended to the mother (unless immunized during pregnancy), the father (unless the last booster dates less than 10 years), the siblings (unless up-to-date), the grand-parents and/or <u>all those who will be in close contact to the neonate before the age of 4 months</u> (i.e. reception of 2 vaccine doses).</p> <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.</b> Plan de vaccination suisse 2016. <i>Directives et recommandations.</i> 2016.</p> |
| <p>All</p>          | <p>Basic Management/Vaccination</p>  |

Item 6

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Check / give vaccination to close contacts of neonates.</b></p>   |
|                     | <p><b>Pertussis:</b> booster vaccination is recommended to the mother (unless immunized during pregnancy), the father (unless the last booster dates less than 10 years), the siblings (unless up-to-date), the grand-parents and/or <u>all those who will be in close contact to the neonate before the age of 4 months</u> (i.e. reception of 2 vaccine doses).</p> <p><b>Haemophilus influenzae type b:</b> catch-up vaccination to brothers and sisters &lt;5 years old.</p> <p><b>Pneumococcal:</b> catch-up vaccination to brothers and sisters &lt;5 years old.</p> <p><b>Influenza:</b> immunisation for all members of the family circle during the two first winters.</p> <p><b>ROR:</b> catch-up vaccination for all members of the family circle.</p> <p><b>Varicella:</b> catch-up vaccination for all members of the family circle.</p> <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatalogie, Société suisse de pédiatrie.</b> Vaccinations des enfants nés prématurément. <i>Directives et recommandations.</i> 2009.</p> <p><b>Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.</b> Plan de vaccination suisse 2016. <i>Directives et recommandations.</i> 2016.</p> |
| <p>All</p>          | <p>Basic Management/Vaccination</p>   |

**Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon.**

**Start**

In the small preterm infant, starvation for just one day may be detrimental. Recommended volumes of parenteral nutrition (D):

<1500g BW (ml/kg/day) :

Day 1: Fluid 80-90 ml/kg/day

Day 2: Fluid 100-110 ml/kg/day

Day 3: Fluid 120-130 ml/kg/day

Day 4: Fluid 130-150 ml/kg/day

Day 5: Fluid 140-160 ml/kg/day

Day 6: Fluid 160-180 ml/kg/day

>1500g BW (ml/kg/day) :

Day 1: Fluid 60-80 ml/kg/day

Day 2: Fluid 80-100 ml/kg/day

Day 3: Fluid 100-120 ml/kg/day

Day 4: Fluid 120-150 ml/kg/day

Day 5: Fluid 140-160 ml/kg/day

Day 6: Fluid 140-160 ml/kg/day

Target parenteral energy intake (including protein) of stable patients may be roughly estimated as 110-120 kcal/kg for preterm infants. Energy intake should be adapted in patients with disease states that increase resting energy expenditure, such as pulmonary and cardiac disorders but should not be increased after uncomplicated surgery (D).

**Grade of recommendations: A / B**

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR.** Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):816-826. doi:10.3945/ajcn.112.042028.

**Ehrenkranz RA.** Early, Aggressive Nutritional Management for Very Low Birth Weight Infants: What Is the Evidence? *Semin Perinatol.* 2007;31(2):48-55. doi:10.1053/j.semperi.2007.02.001.

Item 8

|             |   |
|-------------|---|
|             | <p><b>Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN.</b></p> |
| <b>Stop</b> | <p>Aim to reach full enteral feeding by about two weeks in babies weighing &lt;1000 g at birth and by about one week in babies weighing 1000–1500g as clinically feasible.</p>  |
|             | <p><b>Grade of recommendations: B / C</b></p>   |
|             | <p><b>Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.</b> Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. <i>Ger Med Sci.</i> 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.</p>  |
|             | <p><b>Dutta S, Singh B, Chessell L, et al.</b> Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. <i>Nutrients.</i> 2015;7:423-442. doi:10.3390/nu7010423.</p>   |
| <37w GA     | <p>Basic Management/Nutrition<br/>Parenteral nutrition</p>  |

Item 9

|              |  |
|--------------|--|
|              | <p><b>Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition.</b></p>  |
| <b>Start</b> | <p>An early start of parenteral glucose together with amino acids from the very first day onwards contributes to preventing hyperglycemia in premature infants. The recommended starting dose of glucose is 4-8 mg/kg/min (5.8-11.5 g/kg/day) (A / A-). Recommended parenteral glucose supply in parenteral nutrition:<br/>         Neonates up to 3 kg (D) : Day 1: 7 mg/kg/min (10 g/kg/day), Day 2: 9.7 mg/kg/min (14 g/kg/day), Day 3: 11.1 mg/kg/min (16 g/kg/day), Day 4: 12.5 mg/kg/min (18 g/kg/day).<br/>         Glucose intake should usually cover 60–75% of non-protein calories (C). These recommendations need to be adapted to the clinical situation to oral and/or enteral energy intake and to the required weight gain for normal or catch up growth (C). It is important, especially when prescribing PN for infants, to accurately evaluate the carbohydrate load provided by concurrent infusion therapy (C). An excessively high carbohydrate intake can result in net lipogenesis with hepatic fat deposition and steatosis of the liver (B / C / D).</p> |
|              | <p><b>Grade of recommendations: B / C / D</b></p>  |
|              | <p><b>Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.</b> Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. <i>Ger Med Sci.</i> 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.</p>   |
|              | <p><b>Cai W.</b> CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.</p>  |
| <37w GA      | <p>Basic Management/Nutrition<br/>Parenteral nutrition</p>   |

### Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition.

Start with 1.5-2 g/kg/day and increase up to 3.5-4 g/kg/day. Amino acid imbalances can result in toxic organ damage and may be involved in the development of PN-associated cholestasis (B / C). Achieving an adequate energy to protein ratio is as important as providing adequate energy intake. Recommended non-protein energy to protein ratio depends on neonate age and weight and varies between 25 and 40 kcal/g of protein ( $\approx$ 150-250 kcal/g of nitrogen). If energy intake is insufficient, protein is used as an energy source, and the nitrogen balance becomes less positive. Increasing the caloric intake will spare the protein loss and improve nitrogen retention, but with limited protein intake, the protein retention reaches a plateau, and the energy excess is used solely for fat deposition.

#### Start

#### Grade of recommendations: A

**Cai W.** CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

**Ziegler EE.** Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(SUPPL. 1):8-18. doi:10.1159/000323381.

**Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al.** Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91. doi:10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.

**Rigo J, Senterre J.** Nutritional needs of premature infants: Current Issues. *J Pediatr.* 2006;149(5):80-88. doi:10.1016/j.jpeds.2006.06.057.

**Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P.** Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2013;162(3 SUPPL.):S81-S89. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.057.

&lt;37w GA

Basic Management/Nutrition  
Parenteral nutrition



## Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition,

The initiation of lipids within the first 2 days of life in VLBW infants appears to be safe and well tolerated (A); however, beneficial effects on growth could not be shown for this treatment (FRN). Lipid intake should usually provide 25–40% of non-protein calories in fully parenterally fed patients (D). The recommended starting dose of lipid emulsions is 1-2 g/kg/day and is increased by 0.5-1.0 g/kg/day, up to 3 g/kg/day (A / A-). No difference have been shown between the different lipid emulsion formulations. Reduction of the dosage of lipid emulsions should be considered if serum or plasma triglyceride concentrations during infusion exceed 250 mg/dL (D). In critically ill or infected patients receiving lipid emulsions, more frequent monitoring of plasma triglyceride concentration and dose adjustment in case of hyperlipidaemia are recommended (D). Lipid emulsions should be protected by validated light-protected tubing during phototherapy to decrease the formation of hydroperoxides (B).

### Start

#### Grade of recommendations: A / FRN

**Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, et al.** Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants - Early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):255-268. doi:10.3945/ajcn.112.040717.

**Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, et al.** Randomized Trial of Very Low Birth Weight Infants Receiving Higher Rates of Infusion of Intravenous Fat Emulsions During the First Week of Life. *Pediatrics.* 2008;122(4):743-751. doi:10.1542/peds.2007-2282.

**Cai W.** CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et al.** ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):776-792. doi:10.1097/MPG.0000000000001121.

&lt;37w GA

Basic Management/Nutrition  
Parenteral nutrition

Item 12

**Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates.**

Maximum lipid oxidation of 4 g/kg/day is reached in full-term neonates with a glucose intake below 18 g/kg/day. An increase in the concentration of plasma triglycerides is to be expected if the infusion speed of the lipid emulsions exceeds the speed of hydrolysis of the triglycerides.

**Other**

**Grade of recommendations: B / C / D**

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

All Basic Management/Nutrition  
Parenteral nutrition

Item 13

**Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition.**

In order to prevent Essential Fatty Acids (EFA) deficiency a minimum linoleic acid intake of 0.25 g/kg per day should be given to preterm infants and 0.1 g/kg per day to term neonates. Linoleic acid is contained in vegetal oils: soy oil (54%) and olive oil (10%). The approximate linoleic acid content in existing lipid solutions on the swiss market are:  
Lipofundin®: 29% of total lipids  
Lipoplus®: 24% of total lipids  
Omegaven®: 4% of total lipids  
SMOFlipid®: 19% of total lipids.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

**Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, et al.** Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants - Early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):255-268. doi:10.3945/ajcn.112.040717.

All Basic Management/Nutrition  
Parenteral nutrition

Item 14

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p><b>Monitor serum triglyceride concentrations and consider a reduction of parenteral lipid dosage in patients with severe unexplained thrombocytopenia.</b></p>   |
| <b>Other</b> | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.</b> Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.</p> |
| All          | <p>Basic Management/Nutrition<br/>Parenteral nutrition</p>  |

Item 15

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p><b>Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis.</b></p>   |
|              | <p>Recommended starting dose is sodium 2-3 mmol/kg/day, potassium 1-2 mmol/kg/day, calcium 0.6-0.8 mmol/kg/day, phosphates 1.0-1.2 mmol/kg/day and magnesium 0.3-0.4 mmol/kg/day.</p>   |
| <b>Start</b> | <p><b>Grade of recommendations: C</b></p> <p><b>Cai W.</b> CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.</p> <p><b>Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.</b> Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.</p> |
| All          | <p>Basic Management/Nutrition<br/>Parenteral nutrition</p>  |

Item 16

|  |  |
|--|--|
| <b>Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition.</b> |  |
| <b>Start</b>   | The optimum time to begin with trace element supplementation in premature infants <1500 g birth weight is not clear. It is proposed to start supplementation on the 5th day of life to coincide with an increase in body weight. Vitamin preparations should, if possible, be administered together with the lipid emulsion in order to limit light-induced lipid peroxidation and vitamin loss. Parenteral zinc supply is recommended in daily dosages of 450–500 mg/kg per day for premature infants.  |
|  | <b>Grade of recommendations: D</b>   |
|  | <p><b>Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.</b> Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.</p> <p><b>Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.</b> Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. <i>Ger Med Sci.</i> 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.</p> |
| All  | Basic Management/Nutrition<br>Parenteral nutrition   |

Item 17

|   |  |
|---|--|
| <b>Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.</b> |  |
| <b>Start</b>  | Recommended dose is 400 IU once daily during the first year of life and 600 IU once daily during the two next years.   |
|   | <b>Grade of recommendations: D</b>   |
|   | <p><b>L'Allemand D, Neuhaus TJ, Janner M, et al.</b> Recommendations de l' Office fédéral de la santé publique concernant l' apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre? <i>Paediatrica.</i> 2012;23(4):22-24.</p> |
| All   | Basic Management/Nutrition<br>Parenteral nutrition   |

## 2. CARDIOLOGY

### Congenital Heart Disease

#### Item 18

**Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease.**

#### Start

**Grade of recommendations: A**

**Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al.** Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-2242. doi:10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.

**Eichenwald EC, Kim MS, Weisman LE.** Overview of cyanosis in the newborn. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-cyanosis-in-the-newborn>. Published 2014. Accessed March 10, 2016.

All Cardiology/Congenital Heart Disease

#### Item 19

**Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment.**

Infants with Non Duct Dependent Lesions (Ventricular septal defect and others such as Atrioventricular canal defect) do not require PGE1 infusion.

#### Stop

**Grade of recommendations: D**

**Clinical Practice Committee.** Antenatally Diagnosed Major Congenital Heart Disease Management at Delivery and in NICU. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board*. <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Cardiac/AntenatallyDiagnosedCHD.htm>. Published 2013. Accessed March 3, 2016.

All Cardiology/Congenital Heart Disease  
Prostaglandin E1 (PGE1)

Item 20

|   |  |
|---|--|
| <b>Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease.</b> |  |
| <b>Stop</b>   | Ibuprofen, indomethacin or paracetamol must not be used in patients with congenital heart disease in whom patency of the ductus arteriosus is necessary for satisfactory pulmonary or systemic blood flow (e.g. pulmonary atresia, severe tetralogy of Fallot, severe coarctation of the aorta).   |
|   | <b>Grade of recommendations: Manufacturer</b>  |
|   | <p><b>Ovation Pharmaceuticals.</b> Product Information: Neoprofen(R) IV injection. <i>Micromedex - Truven Health Analytics Inc.</i> <a href="http://www.micromedexsolutions.com/">http://www.micromedexsolutions.com/</a>. Published 2006. Accessed September 15, 2016.</p> <p><b>Fresenius Kabi USA.</b> Product Information: Indomethacin IV injection. <i>Micromedex - Truven Health Analytics Inc.</i> <a href="http://www.micromedexsolutions.com/">http://www.micromedexsolutions.com/</a>. Published 2014. Accessed September 15, 2016.</p> |
| All   | Cardiology/Congenital Heart Disease<br>Ibuprofen, indomethacin, paracetamol  |

**Patent Ductus Arteriosus (PDA)**

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Definition</b> | <p><b>Confirmed patent ductus arteriosus (PDA)</b><br/>Substantial ductal shunting may be associated with an increased ratio of left atrial to aortic root dimensions <math>\geq 1.5:1</math>, ductal diameter <math>\geq 1.5</math> mm, left ventricular volume and pressure loading, and reversal of diastolic flow in the descending aorta or in cerebral or renal arteries.</p> <p><b>Benitz WE.</b> Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. <i>Pediatrics</i>. 2016;137(1):1-6.</p> |
|-------------------|---|

Item 21

|  |  |
|--|--|
| <b>Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.</b> |  |
| <b>Start</b>   | Ibuprofen is as effective as indomethacin in closing a PDA and currently appears to be the drug of choice. Ibuprofen reduces the risk of NEC and transient renal insufficiency (A). Recommended dose is 10 mg/kg as the initial dose followed by 5 mg/kg 24 and 48 hours later (A). When possible, choose the enteral route for the administration of ibuprofen (A). |
|  | <b>Grade of recommendations: A</b>   |
|  | <p><b>Ohlsson A, Walia R, Shah Sachin S.</b> Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD003481.pub6.</p> <p><b>Benitz WE.</b> Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. <i>Pediatrics</i>. 2016;137(1):1-6.</p>                |
| <37w GA or<br><2500g BW  | Cardiology/PDA   |

Item 22

|   |   |
|---|---|
| <b>Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates &lt;2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA).</b> |   |
| <b>Stop</b>   | The cumulative evidence supports the conclusion that early (in the first 2 weeks after birth), routine (as prophylaxis or for infants with echocardiographic confirmation of ductal patency with or without clinical signs) treatment to close the ductus arteriosus does not improve long-term outcomes for preterm infants.   |
|   | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|   | <p><b>Benitz WE.</b> Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. <i>Pediatrics</i>. 2016;137(1):1-6.</p> <p><b>Ohlsson A, Walia R, Shah Sachin S.</b> Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD003481.pub6.</p> <p><b>Ohlsson A, Shah Sachin S.</b> Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2011;(7). doi:10.1002/14651858.CD004213.pub3.</p> |

|         |  |
|---------|--|
| <37w GA | Cardiology/PDA<br>Ibuprofen, indomethacin, paracetamol |
|---------|--|

Item 23

|   |   |
|---|---|
| <b>Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA).</b> |   |
| <b>Stop</b>   | In term neonates, inhibitors of prostaglandin synthesis are not effective for PDA closure, and thus are not recommended.  |
|   | <b>Grade of recommendations: D</b>  |
|   | <p><b>Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Soslow J, Hill K.</b> Management of patent ductus arteriosus. <i>UpToDate.com</i>. <a href="http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus">http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus</a>. Published 2016. Accessed March 14, 2016.</p> |

|         |  |
|---------|--|
| >37w GA | Cardiology/PDA<br>Ibuprofen, indomethacin, paracetamol |
|---------|--|

Item 24

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <p><b>Stop</b></p>             | <p><b>Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.</b></p>   |
|                                | <p>Paracetamol appears to be a promising new alternative to indomethacin and ibuprofen for the closure of a PDA with potentially fewer adverse effects. Additional studies testing this intervention with long-term follow-up are needed before paracetamol can be recommended as standard treatment for a PDA in preterm infants.</p> |
|                                | <p><b>Grade of recommendations: FRN</b></p> <p><b>Ohlsson A, Shah PS.</b> Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015;(6). doi:10.1002/14651858.CD011219.pub2.</p>  |
| <p>&lt;34w GA or &lt;2500g</p> | <p>Cardiology/PDA<br/>Paracetamol</p>  |

Item 25

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Start digoxin and furosemide in patients &lt; 5 kg with large patent ductus arteriosus (PDA) and symptomatic left-to-right shunt resulting in heart failure.</b></p>  |
|                     | <p>For infants with large PDA and symptomatic left-to-right shunting that results in heart failure (eg, poor feeding, failure to thrive, respiratory distress, and sweating) who are not heavy enough to undergo percutaneous device closure (ie, weight &lt;5 kg), medical management is initiated with digoxin and furosemide.</p>  |
|                     | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Soslow J, Hill K.</b> Management of patent ductus arteriosus. <i>UpToDate.com.</i> <a href="http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus">http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus</a>. Published 2016. Accessed March 14, 2016.</p> |
| <p>&gt;37w GA</p>   | <p>Cardiology/PDA</p>   |



## Hypotension

**Definition** **Hypotension**  
Hypotension is defined as a mean blood pressure (MBP) <30 mmHg or, during the first 3 days of postnatal life, a MBP with a number lower than the infant's gestational age in weeks.

**Vargo L, Seri I.** The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant: guideline for practice. *National Association of Neonatal Nurses*. 2011.

**Subhedar Nimish V, Shaw NJ.** Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3). doi:10.1002/14651858.CD001242.

### Item 26

**Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW <1500g) with hypotension.**

**Stop**

Hypotension in VLBW infants should be treated on the basis of the etiology of the hypotension, when an etiology is known (D). In general, the early use of volume expansion with normal saline solution, fresh frozen plasma, albumin, plasma substitute, or blood in VLBW infants with hypotension is not recommended (A). Evidence that VLBW infants with hypotension benefit from volume expansion is insufficient, as is the evidence to determine what type of volume expansion should be used in VLBW infants. The majority of VLBW infants who are hypotensive are not hypovolemic and have normal circulating blood volume (D).

**Grade of recommendations: A**

**Vargo L, Seri I.** The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant: guideline for practice. *National Association of Neonatal Nurses*. 2011.

<1500g BW

Cardiology/hypotension

Normal saline, fresh frozen plasma, albumin, plasma substitute, blood

### Item 27

**Consider dopamin as first line treatment in VLBW infant (BW <1500g) with hypotension of unknown cause.**

**Start / Stop**

Dopamine, carefully titrated to the optimum hemodynamic response, should be considered prior to dobutamine for the sole treatment of hypotension in VLBW infants, when the cause of hypotension is unknown. Hydrocortisone use for the treatment of hypotension in neonates should be reserved for infants with refractory hypotension (when dopamine and dobutamine treatments have been ineffective or could not be used).

**Grade of recommendations: A**

**Vargo L, Seri I.** The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant: guideline for practice. *National Association of Neonatal Nurses*. 2011.

<1500g BW

Cardiology/hypotension

### 03. HEMATOLOGY

#### Anemia

Item 28

**Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed.**

Aside from research about its possible neuroprotective potential (EPO appears to be a promising drug in many conditions where neonatal brain injury occurs), there is little current justification for the use of erythropoietin in neonatal medicine, except in a few limited situations (for example to respect the views of parents who are Jehovah's witnesses).

**Stop**

**Grade of recommendations: A / D**

**Ohlsson A, Sm A.** Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and / or low birth weight infants ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD004863.pub4.

**Sm A, Ohlsson A.** Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD004868.pub4.

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Lemyre B, Sample M, Lacaze-Masmonteil T.** Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. *Paediatr Child Heal.* 2015;20(8):451-456.

**Neonatal Formulary.** Erythropoietin. *Neonatal Formulary.*  
[http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/ERYTHROPOIETIN-\(commentary\).pdf](http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/ERYTHROPOIETIN-(commentary).pdf). Published 2014. Accessed July 12, 2016.

<37w GA

Hematology/Anemia OR Prevention/Anemia  
Erythropoietin (EPO)

### Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk at 2 months of life.

**Start**

This is the amount of iron supplied by iron-fortified formulas and infant fed with preterm formula do not need supplementation. Preterm infants fed human milk should receive an iron supplement of 2-3 mg/kg/day starting at 2 month of life and continued until the infant is weaned to iron-fortified formula or begins eating complementary foods that supply the 2 mg/kg of iron (D). An exception to this practice would include infants who have received an iron load from multiple transfusions of packed red blood cells (D). Term healthy infants have sufficient iron for at least the first 4 months of life and should not receive iron supplementation (D). Supplementation with 4-6 mg/kg/day can be considered in newborns who are iron deficient (D). The available data suggest that infants who receive iron supplementation have a slightly higher haemoglobin level, improved iron stores and a lower risk of developing iron deficiency anaemia when compared with those who are unsupplemented (A). However, it is unclear whether iron supplementation in preterm and low birth weight infants has long term benefits in terms of neurodevelopmental outcome and growth (FRN).

**Grade of recommendations: A / D / FRN**

**Baker RD, Greer FR, American Academy of Pediatrics.** Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-1050. doi:10.1542/peds.2010-2576.

**Mills RJ, Davies MW.** Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD005095. doi:10.1002/14651858.CD005095.pub2.

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Lemyre B, Sample M, Lacaze-Masmonteil T.** Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. *Paediatr Child Heal*. 2015;20(8):451-456.

<37w GA

Hematology/Anemia OR Prevention/Anemia

## Coagulation disorders

### Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumone.

**Start**

Breastfed infants from mothers treated with phenprocoumone should receive oral vitamin K (phytomenadione) 1mg once a week. This doesn't apply if the mother is treated with acenocoumarol because of the short elimination half life of this drug.

**Grade of recommendations: D**

**Schubiger G, Laubscher B, Bänziger O, Société Suisse de Néonatalogie, Commission de nutrition de la Société suisse de pédiatrie, Société suisse de gynécologie et obstétrique.** Prophylaxie à la vitamine K chez le nouveau-né : nouvelles recommandations. *Swiss Soc Neonatol*. 2003.

All

Hematology/Coagulation disorders

**Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.**

**Start**

Adequate prophylaxis depends on clinical context and gestational age:  
 healthy neonates >34 weeks of gestational age; >2000g birthweight:  
 4 hours after birth: 2 mg of oral phytomenadione  
 4 days after birth: 2 mg of oral phytomenadione  
 4 weeks after birth: 2 mg of oral phytomenadione  
 ill neonates / preterms with infusion / nil by mouth neonates:  
 4 hours after birth: 0.5 mg of IV/IM phytomenadione  
 4 weeks after birth: 2 mg of oral phytomenadione

**Grade of recommendations: D**

**Schubiger G, Laubscher B, Bänziger O, Société Suisse de Néonatalogie, Commission de nutrition de la Société suisse de pédiatrie, Société suisse de gynécologie et obstétrique.** Prophylaxie à la vitamine K chez le nouveau-né : nouvelles recommandations. *Swiss Soc Neonatol.* 2003.

All

Hematology/Coagulation disorders OR Prevention/Coagulation disorders

## Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

### Definition

#### Risk factors for major bleeding in infant with thrombocytopenia:

- <1000g and <7 days
- Clinically unstable (e.g. fluctuating BP)
- Previous major bleeding (e.g. Grade 3-4 IVH, pulmonary haemorrhage)
- Current minor bleeding
- Concurrent coagulopathy
- Requiring surgery or exchange transfusion

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm>. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

### Item 32

#### Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of $<30 \times 10^9/L$ .

The recommended volume of platelets to be transfused is 10-20 mL/kg. Transfuse over 30 minutes and monitor platelet count one hour post transfusion.

In neonates receiving platelet transfusion, the administered platelet type should be:

- Human platelet antigen (HPA) compatible platelets for neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT), except in emergency situations in order to avoid delays to platelet transfusion; in that case, consider IV immunoglobulin (IVIG) (1-2 g/kg) in combination with the unmatched platelets.
- Blood group-compatible, cytomegalovirus (CMV) negative for all other infants.
- Irradiation of platelets is not routinely required but consider for babies with definite or suspected immunodeficiency or those who have undergone intrauterine transfusions.

### Start

#### Grade of recommendations: D

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm>. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

**Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x10<sup>9</sup>/L and minor bleeding or those at risk for major bleeding.**

The recommended volume of platelets to be transfused is 10-20 mL/kg. Transfuse over 30 minutes and monitor platelet count one hour post transfusion.

In neonates receiving platelet transfusion, the administered platelet type should be:

- Human platelet antigen (HPA) compatible platelets for neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT), except in emergency situations in order to avoid delays to platelet transfusion; in that case, consider IV immunoglobulin (IVIG) (1-2 g/kg) in combination with the unmatched platelets.
- Blood group-compatible, cytomegalovirus (CMV) negative for all other infants.
- Irradiation of platelets is not routinely required but consider for babies with definite or suspected immunodeficiency or those who have undergone intrauterine transfusions.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm>. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**Health.vic.** Thrombocytopenia in neonates. *Victoria State Government.* <https://www2.health.vic.gov.au:443/hospitals?and?health?services/patient?care/perinatal?reproductive/neonatal?ehandbook/conditions/thrombocytopenia>. Published 2015. Accessed July 18, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

Item 34

**Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count  $50-99 \times 10^9/L$  only if bleeding is present.**

The recommended volume of platelets to be transfused is 10-20 mL/kg. Transfuse over 30 minutes and monitor platelet count one hour post transfusion.

In neonates receiving platelet transfusion, the administered platelet type should be:

- Human platelet antigen (HPA) compatible platelets for neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT), except in emergency situations in order to avoid delays to platelet transfusion; in that case, consider IV immunoglobulin (IVIG) (1-2 g/kg) in combination with the unmatched platelets.
- Blood group-compatible, cytomegalovirus (CMV) negative for all other infants.
- Irradiation of platelets is not routinely required but consider for babies with definite or suspected immunodeficiency or those who have undergone intrauterine transfusions.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm>. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

Item 35

**Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count  $100-150 \times 10^9/L$ ) even if bleeding.**

**Grade of recommendations: D**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm>. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

**Stop**

All Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

Item 36

|                            |  |
|----------------------------|--|
|                            | <p><b>Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <math>&lt;50 \times 10^9/L</math>) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal <u>allo</u>-immune thrombocytopenia (NAIT).</b></p>  |
|                            | <p>Recommended dose of IVIG is 1 g/kg, which can be repeated 24h after if thrombocytopenia persists.</p>   |
| <p><b>Start / Stop</b></p> | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i>. <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.</p> <p><b>Peterson J, McFarland J, Curtis BR, Aster R.</b> Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. <i>Br J Haematol</i>. 2013;161(1):3-14. doi:10.1111/bjh.12235.</p> <p><b>Neonatal Formulary.</b> Immunoglobulin. <i>Neonatal Formulary</i>. <a href="http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/IMMUNOGLOBULIN-(commentary).pdf">http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/IMMUNOGLOBULIN-(commentary).pdf</a>. Published 2014. Accessed July 19, 2016.</p> |
| <p>All</p>                 | <p>Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction</p>  |

Item 37

|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | <p><b>Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal <u>auto</u>-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of <math>&lt;30 \times 10^9/L</math> or clinical bleeding is present.</b></p>   |
|                     | <p>Recommended dose of IVIG is 1g/kg. Platelets transfusions are less likely to be effective and should be used as an adjuvant treatment for those who exhibit severe bleeding.</p>  |
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i>. <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.</p> <p><b>Wong W, Glader B.</b> Approach to the newborn who has thrombocytopenia. <i>Neoreviews</i>. 2004;5(10). doi:10.1542/neo.5-10-e444.</p> |
| <p>All</p>          | <p>Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction</p>  |



## Vasospasms and Thromboembolism

### Item 38

**Start continuous infusion of low dose unfractionned heparin (UFH) in neonates with central venous access devices (CVAD), umbilical arterial catheter (UAC) or arterial catheters to prevent occlusion.**

Use continuous infusion of heparin at 0.5 IU/kg/h for CVADs, and 0.5-1 IU/mL of IV fluid for peripheral vascular catheters.

#### Start

**Grade of recommendations: A**

**Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.

**Neofax.** Heparin. *Micromedex.* <http://neofax.micromedexsolutions.com/>. Published 2016. Accessed July 21, 2016.

All Hematology/Vasospasms and Thromboembolism OR Prevention/Vasospasms and Thromboembolism

### Item 39

**Consider alteplase or urokinase to restore catheter permeability only after appropriate clinical assessment of neonates with central venous catheter occlusion.**

Follow your institutional protocol.

#### Start

**Grade of recommendations: D**

**Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.

**Ainsworth SBA.** Neonatal Formulary. 7th ed. (*John Wiley & Sons, ed.*). Chichester, UK; 2015.

**Neofax.** Alteplase. *Micromedex.* <http://neofax.micromedexsolutions.com/>. Published 2016. Accessed July 21, 2016.

All Hematology/Vasospasms and Thromboembolism

**Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.**

**Start**

Unfractionned heparin (D): 75 units/kg IV over 10 minutes, followed by 28 units/kg per hour continuous infusion. Four hours after initiating therapy, measure aPTT, then adjust dose to achieve an aPTT that corresponds to an anti-factor Xa level of 0.35 to 0.7 (this is usually equivalent to an aPTT of 60 to 85 seconds). Treatment should be limited to 10 to 14 days. Some experts recommend switching to low molecular weight heparin after 3 to 5 days. For renal vein thrombosis requiring treatment, 6 weeks to 3 months of heparin/low molecular weight heparin therapy is recommended.

Low molecular weight heparin (D): Eg: Enoxaparine:

Term infants: initial, 1.7 mg/kg per dose subcutaneous every 12 hours.

Preterm infants: initial, 2 mg/kg per dose subcutaneous every 12 hours.

Adjust dosage to maintain anti-factor Xa level between 0.5 and 1.0 unit/mL. It will usually take several days to attain levels in the target range.

Dosage requirements to maintain target anti-factor Xa levels in preterm infants are quite variable, ranging from 0.8 to 3 mg/kg every 12 hours.

**Grade of recommendations: B / -**

**Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.

**Neofax.** Heparin. *Micromedex*. <http://neofax.micromedexsolutions.com/>. Published 2016. Accessed July 21, 2016.

**Neofax.** Enoxaparin. *Micromedex*. <http://neofax.micromedexsolutions.com/>. Published 2016. Accessed July 21, 2016.

All

Hematology/Vasospasms and Thromboembolism

**Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism.**

**Start /  
stop**

If thrombolysis is required, tissue plasminogen activator (tPA) (alteplase) or urokinase can be used, and plasminogen (fresh frozen plasma [FFP]) administration is suggested prior to start therapy. Alteplase recommended doses for dissolution of intravascular thrombi: 200 mcg/kg per hour (0.2 mg/kg per hour). Duration of therapy is 6 to 48 hours. If administering directly into the thrombus, dose may be increased after 6 hours to a maximum of 500 mcg/kg per hour. If localized bleeding occurs, stop infusion for 1 hour and restart using 100 mcg/kg per hour. Discontinue heparin several hours prior to initiation of therapy. Use urokinase as follows: try a dose of 5000 unit/kg an hour, and consider increasing the dose two- or even four-fold if blood flow does not improve within 8 hours.

**Grade of recommendations: D**

**Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.

All

Hematology/Vasospasms and Thromboembolism

## 4. PNEUMOLOGY

### Oxygen saturation targets

**Definition** **The lowest oxygen saturation level recommended to commence oxygen therapy:**  
**<36 weeks GA:** commence oxygen when saturations fall below 90% in ambient air  
**≥36 weeks GA:** commence oxygen when saturations fall below 93% in ambient air  
**Target oxygen saturations and alarm limits for babies needing supplemental oxygen:**  
**<36 weeks GA:** 90-94%  
**≥36 weeks GA:** 93-97% (except infants with Persistent Pulmonary Hypertention of the Newborn: ≥95%).

**Austin N, Newborn Clinical Network.** Practice recommendation for Oxygen saturation targets for newborns cared for in neonatal units, New Zealand. *The Paediatric Society New Zealand & The National Child & Youth Clinical Network.* 2015.. 2015.

## Pneumothorax

**Definition** **Primary pneumothorax:** pneumothorax without any obvious lung diseases.  
**Spontaneous pneumothorax (SP)** is a form of primary pneumothorax in neonates. It usually occurs in the absence of inciting risk factors at birth.

**Shaireen H, Rabi Y, Metcalfe A, et al.** Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2431-14-208.

Item 42

**Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax.**

In infants with pneumothorax and respiratory distress, oxygen supplementation should be provided as needed to maintain adequate saturation. The rate of recovery for spontaneous pneumothoraces is not improved with oxygen supplementation or nitrogen washout (60 to 100% inspired O<sub>2</sub> concentration) which expose infants to the risks of hyperoxia.

**Stop**

**Grade of recommendations: B / D**

**Shaireen H, Rabi Y, Metcalfe A, et al.** Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2431-14-208.

**Austin N, Newborn Clinical Network.** Practice recommendation for Oxygen saturation targets for newborns cared for in neonatal units, New Zealand. *The Paediatric Society New Zealand & The National Child & Youth Clinical Network.* 2015.. 2015.

≥37w GA

Pneumology/Pneumothorax

Oxygen, nitrogen

## Apnea of Prematurity

**Definition** **Clinically significant apnea of prematurity**  
 Apnea is a cessation of breathing for 20 seconds or longer or a shorter pause accompanied by bradycardia (<100 beats per minute), cyanosis, or pallor.  
**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-7.

Item 43

**Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.**

**Start** Caffeine citrate is a safe and effective treatment of apnea of prematurity and improves neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. When caffeine is not available, use theophylline treatment at a 5-6 mg/kg loading dose and 2-6 mg/kg/day maintenance dose, divided every 8-12h. 2mg of caffeine citrate contains 1 mg of caffeine.

**Grade of recommendations: A**

**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-7.

**Henderson-Smart David J, Steer Peter A.** Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1). doi:10.1002/14651858.CD000273.pub2.

<37w GA

Pneumology/Apnea

Item 44

**Reassess the indication of caffeine citrate in neonates >28 weeks of gestational age who do not require positive pressure support. Await the occurrence of apnea before initiating therapy.**

**Stop** Prophylactic use of caffeine citrate reduced the rate of PDA ligation and lowered the postmenstrual age (PMA) at last positive pressure ventilation but had no significant influence on all other outcomes studied, including the PMA at last oxygen therapy, PMA at last endotracheal tube, bronchopulmonary dysplasia at term, cognitive delay, cerebral palsy, death or major disability. The optimal time to start caffeine therapy in infants at risk of apnea is not known. In infants >28 weeks of gestational age who do not require positive pressure support, one reasonable approach would be to wait for occurrence of apnea before initiating therapy.

**Grade of recommendations: A**

**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-7.

**Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al.** Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups. *J Pediatr*. 2010;156(3):382-387.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.069.

**Henderson-Smart David J, Steer Peter A.** Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1). doi:10.1002/14651858.CD000273.pub2.

<37w GA

Pneumology/Apnea  
 Caffeine citrate

Item 45

|  |   |
|--|---|
| <b>Reassess the need for caffeine citrate treatment.</b> |   |
| <b>Stop</b>  | Timely discontinuation of methylxanthines is advised to avoid unnecessary delays in discharge (A). A clinically significant apnea event-free period before discharge of 7 days is recommended after methylxanthine discontinuation, although a longer period may be suitable for infants born at less than 26 weeks' gestation.                                 |
|  | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|  | <p><b>Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.</b> Apnea of prematurity. <i>Pediatrics</i>. 2016;137(1):1-7.</p> <p><b>Doyle J, Davidson D, Katz S, et al.</b> Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge. <i>J Perinat</i>. 2016;36:141-144. doi:10.1038/jp.2015.167.</p> |
| <37w GA  | Pneumology/Apnea<br>Caffeine citrate  |

Item 46

|   |   |
|---|---|
| <b>Reassess the indication of doxapram treatment.</b> |   |
| <b>Stop</b>   | There was an indication that doxapram was correlated with decreased need for intubation in patients who failed standard therapy. However, amplitude-integrated EEG has demonstrated increased discontinuous electrical activity and seizures in preterm neonates treated with doxapram. Therefore, a more robust evaluation of the safety profile of doxapram is necessary. Doxapram may be associated with significant hypokalaemia in very preterm infants (<32w GA) and potassium monitoring is thus recommended during treatment (C). |
|   | <b>Grade of recommendations: FRN</b>  |
|   | <p><b>Morton SU, Smith VC.</b> Treatment options for apnoea of prematurity. <i>Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed</i>. 2016. doi:10.1136/archdischild-2015-310228.</p> <p><b>Fischer C, Ferdynus C, Gouyon J-B, Semama DS.</b> Doxapram and hypokalaemia in very preterm infants. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i>. 2013;98(5):F416-F418. doi:10.1136/archdischild-2012-303089.</p>  |
| <37w GA   | Pneumology/Apnea<br>Doxapram  |

Item 47

|                    |   |
|--------------------|---|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea.</b></p> <p>Evidence suggests that gastroesophageal reflux (GER) is not associated with apnea of prematurity, and treatment of presumed or proven GER solely for the reduction in apnea events is not supported by currently available evidence.</p> <p><b>Grade of recommendations: C</b></p> <p><b>Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Apnea of prematurity. <i>Pediatrics</i>. 2016;137(1):1-7.</b></p> |
| <p>&lt;37w GA</p>  | <p>Pneumology/Apnea<br/>Esomeprazole, Omeprazole</p>  |

## Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)

### Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)

#### Definition

| Gestational Age  | < 32 wk  | ≥ 32 wk   |
|--|--|---|
| <b>Time point of assessment</b>  | 36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first  | > 28d but < 56d postnatal age or discharge to home, whichever comes first   |
|  | Treatment with oxygen  | 21% for at least 28 d plus  |
| <b>Mild BPD</b>  | Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first  | Breathing room air by 56d postnatal age or discharge, whichever comes first   |
| <b>Moderate BPD</b>  | Need for 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first   | Need for 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes   |
| <b>Severe BPD</b>  | Need* for ≥30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first | Need for ≥30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56d postnatal age or discharge, whichever comes first |
| Definition of abbreviations: BPD = bronchopulmonary dysplasia; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; PMA = postmenstrual age; PPV = positive-pressure ventilation   |  |   |
| <p>BPD usually develops in neonates being treated with oxygen and positive pressure ventilation for respiratory failure, most commonly respiratory distress syndrome. Persistence of clinical features of respiratory disease (tachypnea, retractions, rales) are considered common to the broad description of BPD and have not been included in the diagnostic criteria describing the severity of BPD. Infants treated with oxygen 21% and/or positive pressure for nonrespiratory disease (e.g., central apnea or diaphragmatic paralysis) do not have BPD unless they also develop parenchymal lung disease and exhibit clinical features of respiratory distress. A day of treatment with oxygen 21% means that the infant received oxygen 21% for more than 12 h on that day. Treatment with oxygen 21% and/or positive pressure at 36 wk PMA, or at 56 d postnatal age or discharge, should not reflect an "acute" event, but should rather reflect the infant's usual daily therapy for several days preceding and following 36 wk PMA, 56 d postnatal age, or discharge.</p> |  |   |

**Jobe A, Bancalari E.** Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060.

#### Item 48

### Consider Vitamin A treatment intramuscularly in all infants <1000 grams.

There is currently sufficient evidence to support the use of Vitamin A for the prevention or during the evolving phase of BPD. One additional infant survived without BPD for every 14 - 15 infants who received vitamin A 5000 IU intramuscularly 3 times per week in infants <1000 grams for 4 weeks.  
**Dose:** 5000 IU intramuscularly 3 times per week for 4 weeks.

#### Start

#### Grade of recommendations: A

**Ghanta, S., et al.** (2013). "An update on pharmacologic approaches to Bronchopulmonary Dysplasia." *Semin Perinatol* 37(2): 115-123.

**Tyson, J. E., et al.** (1999). "Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network." *N Engl J Med* 340(25): 1962-1968.

< 1000g

Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD



Item 49

|   |   |
|---|---|
| <b>Start prophylactic low-dose of hydrocortisone in the first week of life in extremely preterm infants (&lt;28w GA).</b> |   |
| <b>Start</b>  | In extremely preterm infants, the rate of survival without bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks of postmenstrual age was significantly increased by prophylactic low-dose hydrocortisone. This strategy, based on a physiological rationale, could lead to substantial improvements in the management of the most premature neonates.<br>Dose: 1 mg/kg/day in two divided doses for 7 days followed by 0.5 mg/kg/day for 3 days |
|   | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|   | <b>Baud O, Maury L, Lebail F, et al.</b> Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. <i>Lancet</i> . 2016;387(10030):1827–1836. doi:10.1016/ S0140-6736(16)00202-6.  |
| <28w GA   | Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD  |

Item 50

|   |   |
|---|---|
| <b>Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia.</b> |   |
| <b>Stop</b>   | Administering high-dose dexamethasone to prevent or treat chronic lung disease (CLD) is not recommended. The routine use of low-dose dexamethasone for all infants who require assisted ventilation after seven days of age to prevent or treat CLD is not recommended. |
|   | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|   | <b>Jefferies AL.</b> Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. <i>Paediatr Child Heal</i> . 2012;17(10):573-574.   |
| <37w GA   | Pneumology/BPD AND Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Dexamethasone  |

Item 51

|   |   |
|---|---|
| <b>Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates.</b> |   |
| <b>Stop</b>   | Current evidence does not support the use of loop diuretics for prevention of BPD.  |
|   | <b>Grade of recommendations: D / FRN</b>  |
|   | <b>Tropea K, Christou H.</b> Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. <i>Int J Pediatr</i> . 2012;2012:598606. doi:10.1155/2012/598606. |
| All   | Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Furosemide, torasemide  |

Item 52

|   |  |
|---|--|
| <b>Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.</b> |  |
| <b>Stop</b>   | No clear evidence is present for use of thiazide diuretics for the prevention or management of BPD. In patient with BPD, thiazide and spironolactone were shown to decreased oxygen requirement and improved lung function in the treatment group compared to placebo but failed to show any improvement in the survival rate, duration of oxygen requirement, or length of hospital stay. |
|   | <b>Grade of recommendations: D</b>   |
|   | <b>Tropea K, Christou H.</b> Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. <i>Int J Pediatr.</i> 2012;2012:598606. doi:10.1155/2012/598606.   |
| <b>&lt;37w GA</b>   | Pneumology/BPD AND Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Hydrochlorthiazid, chlorthalidone, spironolactone   |

**Respiratory Distress Syndrome (= Hyaline Membrane Disease)**

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Definition</b> | <p><b>Respiratory Distress Syndrome (RDS)</b><br/>PaO<sub>2</sub> &lt;50 mmHg (&lt;6.6 kPa) in room air, central cyanosis in room air or need for supplemental oxygen to maintain PaO<sub>2</sub> &gt;50 mmHg (&gt;6.6 kPa), as well as the classical chest X-ray appearances.</p> <p><b>Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.</b> European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. <i>Neonatology.</i> 2013;103(4):353-368.</p> |
|-------------------|--|

Item 53

|   |   |
|---|---|
| <b>Start surfactant therapy in infants born &lt;26 weeks of gestational age who need FiO2 &gt;0.30.</b> |   |
| <b>Start</b>  | In infants born <26 weeks of gestational age who need FiO <sub>2</sub> >0.30, porcine-derived surfactant poractant alpha therapy is recommended at a dose of 200 mg/kg. In infants with signs of persistent RDS and respiratory support, give 100 mg/kg 6-12 hours after the first dose and 12 hours after the second dose. Maximum dose is 400 mg/kg. Administering more than three doses of surfactant has not shown to have a benefit. |
|   | <b>Grade of recommendations: B</b>  |
|   | <b>Sakonidou S, Dhaliwal J.</b> The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). <i>Arch Dis Child - Educ Pract Ed.</i> 2015;100(5):257-259. doi:10.1136/archdischild-2014-306642.  |
|   | <b>Davis DJ, Barrington KJ, Canadian Paediatric Society.</b> Recommendations for neonatal surfactant therapy. <i>Paediatr Child Health (Oxford).</i> 2015;10(2):109-116.  |
| <b>&lt;26w GA</b>   | Pneumology/RDS  |

## Item 54

|  |   |
|--|---|
| <b>Start surfactant therapy in infants born <math>\geq 26</math> weeks of gestational age who need <math>FiO_2 &gt; 0.40</math>.</b> |   |
| <b>Start</b>   | In infants born $\geq 26$ weeks of gestational age who need $FiO_2 > 0.40$ , porcine-derived surfactant poractant alpha therapy is recommended at a dose of 200mg/kg. In infant with signs of persistent RDS and respiratory support, give 100 mg/kg 6-12 hours after the first dose and 12 hours after the 2nd dose. Maximum dose is 400 mg/kg. Administering more than three doses of surfactant has not shown to have a benefit.               |
|  | <b>Grade of recommendations: B</b>  |
|  | <p><b>Sakonidou S, Dhaliwal J.</b> The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). <i>Arch Dis Child - Educ Pract Ed.</i> 2015;100(5):257-259. doi:10.1136/archdischild-2014-306642.</p> <p><b>Davis DJ, Barrington KJ, Canadian Paediatric Society.</b> Recommendations for neonatal surfactant therapy. <i>Paediatr Child Health (Oxford).</i> 2015;10(2):109-116.</p> |
| $\geq 26$ w GA   | Pneumology/RDS  |

### Meconium Aspiration Syndrome

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Definition</b> | <b>Meconium Aspiration Syndrome (MAS)</b>   |
|                   | Presence of respiratory distress and chest X-ray changes, not explained by other pathology, where there has been meconium stained amniotic fluid prior to delivery.<br><b>Stenson BJ, Smith CL.</b> Management of meconium aspiration syndrome. <i>Paediatr Child Heal (United Kingdom).</i> 2012;22(12):532-535. doi:10.1016/j.paed.2012.08.015. |

## Item 55

|   |  |
|---|--|
| <b>Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to MAS.</b> |  |
| <b>Start</b>  | For hypoxic respiratory failure due to MAS, infants responded well to combined iNO and high frequency ventilation treatment in comparison to either iNO or high frequency ventilation. |
|   | <b>Grade of recommendations: D</b>   |
|   | <p><b>Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S.</b> Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. <i>Int J Pediatr.</i> 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/359571.</p>         |
| All   | Pneumology/MAS   |

Item 56

|  |   |
|--|---|
| <b>Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone.</b> |   |
| <b>Stop</b>  | Prophylactic use of antibiotics in meconium aspiration syndrome is not recommended unless there is an identified risk of infection.                                     |
|  | <b>Grade of recommendations: D</b>  |
|  | <b>Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S.</b> Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. <i>Int J Pediatr.</i> 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/359571. |
| All  | Pneumology/MAS<br>Antibiotics   |

Item 57

|   |   |
|---|---|
| <b>Give a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen.</b>  |   |
| <b>Start</b>  | In infants with MAS, surfactant administration may reduce the severity of respiratory illness and decrease the number of infants with progressive respiratory failure requiring support with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (A). At the time of review, more trials are needed to evaluate the place of diluted surfactant as lavage therapy in MAS, and no recommendation can be made (FRN). |
|   | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|   | <b>Davis DJ, Barrington KJ, Canadian Paediatric Society.</b> Recommendations for neonatal surfactant therapy. <i>Paediatr Child Health (Oxford).</i> 2015;10(2):109-116.  |
|   | <b>EI Shahed A, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R.</b> Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014;(12). doi:10.1002/14651858.CD002054.pub3.   |
| <b>Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA.</b> Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;(4):CD003486. doi:10.1002/14651858.CD003486.pub2. |   |
| All   | Pneumology/MAS  |

## Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)

### Definition

#### Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)

Elevated pulmonary vascular resistance and right-left shunt through the ductus arteriosus and/or foramen ovale, and absence of congenital heart abnormalities, demonstrated by echocardiography.

#### Severe PPHN

PPHN with a oxygenation index  $\geq 25$ .

**Cabral JEB, Belik J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(3):226-242. doi:10.1016/j.jped.2012.11.009.

**Adams JM, Stark AR.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn>. Published 2013. Accessed April 1, 2016.

Item 58

### Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.

Inhaled nitric oxide (iNO) is indicated to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support in term and near-term infants with severe PPHN. Currently, **the initial recommended concentration of iNO is 20 ppm**. Using higher concentrations is not anymore effective, and is associated with a higher incidence of methemoglobinemia and formation of nitrogen dioxide (D). Once oxygenation improves, iNO can usually be weaned relatively rapidly to 5 ppm, and discontinued within 5 days. It should be weaned gradually in steps to the lowest dose possible for a period before discontinuation (D).

Start

#### Grade of recommendations: A

**American Heart Association, American Thoracic Society, Abman SH, et al.** Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation*. 2015;132:2037-2099. doi:10.1161/CIR.0000000000000329.

**Cabral JEB, Belik J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(3):226-242. doi:10.1016/j.jped.2012.11.009.

All

Pneumology/PPHN

## Item 59

**Start dobutamine in neonates with PPHN.**

Inotropic and vasopressor agents should be introduced early in an attempt to optimize cardiac function, stabilize systemic blood pressure, and reduce extrapulmonary shunt. The agent of choice is dobutamine starting at 10 µg/kg/min. Dopamine increases both systemic and pulmonary vascular resistance and reduces left-to-right ductal shunting in preterm infants which suggests that it may not be a good choice for premature infants with patent ductus arteriosus and PPHN.

**Start****Grade of recommendations: D**

**Cabral JEB, Belik J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(3):226-242. doi:10.1016/j.jpmed.2012.11.009.

**Sydney Local Health District.** Policy Directive Women and Babies : Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Sydney Local Health District - New South Wales government*. <http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/content/pdf/guidelines/pphn.pdf>. Published 2014. Accessed April 1, 2016.

**Teng R-J, Wu T-J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(4):177-184. doi:10.1016/j.jfma.2012.11.007.

All | Pneumology/PPHN

## Item 60

**Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN.**

Sildenafil is not recommended as initial therapy for PPHN when inhaled nitric oxide is available. Sildenafil can be used as adjunctive therapy for infants with PPHN who are refractory to iNO or to attenuate rebound pulmonary hypertension after iNO withdrawal or to shorten the time to extubation (A).

**Stop****Grade of recommendations: FRN**

**Shah PS, Ohlsson A.** Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(8). doi:10.1002/14651858.CD005494.pub3.

**American Heart Association, American Thoracic Society, Abman SH, et al.** Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation*. 2015;132:2037-2099. doi:10.1161/CIR.0000000000000329.

All | Pneumology/PPHN

Item 61

|                    |   |
|--------------------|---|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Do not use milrinone in the management of PPHN.</b></p> <p>The efficacy and safety of milrinone in the treatment of PPHN are not known and its use should be restricted within the context of RCTs.</p> <p><b>Grade of recommendations: FRN</b></p> <p><b>Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H.</b> Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010;(11). doi:10.1002/14651858.CD007802.pub2.</p> |
| <p>All</p>         | <p>Pneumology/PPHN</p>  |

## 05. NEPHROLOGY

### Acute Kidney Injury (AKI)

#### Definition of acute kidney injury (AKI)

#### Definition

| Stage | Serum Creatinine (SCr)  |
|-------|---|
| 0     | No change in SCr or rise <0.3 mg/dL   |
| 1     | 1.5–1.9 times reference SCr (lowest previous SCr value)<br>OR<br>≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase within 48h                                      |
| 2     | 2.0–2.9 times reference SCr   |
| 3     | 3.0 times reference SCr<br>OR<br>Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dL (≥353.6 μmol/L)<br>OR<br>SCr ≥2.5 mg/dL<br>OR<br>Initiation of dialysis |

**Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al.** Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015;136(2):e463. doi:10.1542/peds.2014-3819.

#### Item 62

#### Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants.

#### Stop

Nephron mass is lower in preterm infants since nephrogenesis is active until 36 weeks of gestational age and interruption of gestation results in a loss of total nephron number. Moreover, preterm infants are more vulnerable to acute kidney injury (AKI) with the potential loss of nephrons after birth. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including indomethacin and ibuprofen, paracetamol, aspirin, aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin) and glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin), betalactams (penicillins, cephalosporins), amphotericin B, antiviral agents (aciclovir), diuretics, proton pump inhibitors, and phenytoin can be nephrotoxic and cause AKI in neonates. This list is not exhaustive. When nephrotoxic agents must be started, monitor cystatin-C and/or serum creatinine before and after the initiation of treatment.

#### Grade of recommendations: D

**Rodieux F, Wilboux M, van den Anker JN, Pfister M.** Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(12):1183-1204. doi:10.1007/s40262-015-0298-7.

**Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, et al.** Neonatal kidney size and function in preterm infants: What is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr*. 2014;164(5):1026-1031.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.044.

**Naughton CA.** Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-750. doi:10.1016/S0025-7125(05)70541-1.

All | Nephrology/Acute Kidney Injury (AKI) OR Prevention/Acute Kidney Injury (AKI)



Item 63

|                    |  |
|--------------------|--|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with AKI (stage 1-3).</b></p>   |
|                    | <p>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including indomethacin and ibuprofen, paracetamol, aspirin, aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin) and glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin), amphotericin B, antiviral agents (aciclovir), diuretics, and phenytoin can be nephrotoxic and cause AKI in neonates. This list is not exhaustive.</p> |
|                    | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Rodieux F, Wilboux M, van den Anker JN, Pfister M.</b> Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2015;54(12):1183-1204. doi:10.1007/s40262-015-0298-7.</p>  |
| <p>All</p>         | <p>Nephrology/Acute Kidney Injury (AKI)<br/>Nephrotoxics</p>   |

Item 64

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p><b>Other</b></p> | <p><b>Consider dosage adjustment for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist.</b></p> |
|                     | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p>   |
|                     | <p>-</p>  |
| <p>All</p>          | <p>Nephrology/Acute Kidney Injury (AKI)</p>   |

## 6. GASTROENTEROLOGY

### Direct hyperbilirubinemia (Conjugated Hyperbilirubinemia)

**Definition** **Direct hyperbilirubinemia**  
Direct bilirubinemia >17 µmol/L if total bilirubin is <85.5 µmol/L, or a value of direct bilirubin that represents >20% of the total bilirubin if total bilirubin is >85.5 µmol/L.

**Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al.** Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):115-128. doi:10.1097/00005176-200408000-00001.

Item 65

**Give a caloric intake of approximately 125% more of the recommended dietary intake in neonates with cholestasis.**

Infants with cholestasis must be given a caloric intake of approximately 125 % more than the recommended dietary intake for healthy infants based on ideal body weight.

**Start** **Grade of recommendations: D**

**Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.** Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.

**Feldman AG, Sokol RJ.** Neonatal Cholestasis. *Neoreviews - Am Acad Pediatr.* 2013;14(2). doi:10.1542/neo.14-2-e63.

All Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia

Item 66

|                      |  |
|----------------------|--|
| <p><b>Others</b></p> | <p><b>Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition.</b></p>  |
|                      | <p>Consider switching soybean-based lipid emulsion to fish oil-based lipid emulsions or emulsions with reduced omega-6 fatty acids and increased omega-3 fatty acids. Examples of these type of lipid emulsions are Omegaven® (fish-oil), SMOFlipid® (soy-oil, medium-chain triglycerides, olive-oil, omega-3 fatty acids) and Lipoplus® (soy-oil, medium-chain triglycerides, omega-3 fatty acids).</p> |
| <p>All</p>           | <p>Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia<br/>Total Parenteral Nutrition (TPN), lipid emulsion</p>   |

**Grade of recommendations: C**

**Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.** Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.

**Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al.** Incidence, Prevention, and Treatment of Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis and Intestinal Failure– Associated Liver Disease in Infants and Children: A Systematic Review. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(1):70-85. doi:10.1177/0148607113496280.

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

Item 67

|                     |  |
|---------------------|--|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Give adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia.</b></p>  |
|                     | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Feldman AG, Sokol RJ.</b> Neonatal Cholestasis. <i>Neoreviews - Am Acad Pediatr.</i> 2013;14(2). doi:10.1542/neo.14-2-e63.</p> |
| <p>All</p>          | <p>Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia</p>  |

Item 68

|  |   |
|--|---|
| <b>Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis.</b> |   |
| <b>Start</b>   | <p>Prescribe fat-soluble vitamins during cholestasis and for 3 months following resolution of jaundice; doses will require daily monitoring. Follow your institution guidelines for dosage.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin A: monitor serum vitamin A</li> <li>- Vitamin D: Monitor bone biochemistry</li> <li>- Vitamin E: monitor serum vitamin E</li> <li>- Vitamin K: monitor PT and APTT</li> </ul>  |
|  | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i>. <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.</p> <p><b>Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.</b> Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. <i>Ital J Pediatr.</i> 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.</p> |
|  | <p>All Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia</p>   |

Item 69

|  |  |
|--|--|
| <b>Consider erythromycin in preterm neonates on parenteral nutrition who fail to establish adequate enteral nutrition.</b> |  |
| <b>Start</b>   | <p>Oral treatment with erythromycin, at a dose of 5-12.5 mg/kg/dose every 6h for 14 days, may be considered in preterm infants who fail to establish adequate enteral nutrition (half the expected volume of enteral feeding on day 14) for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis.</p>   |
|  | <p><b>Grade of recommendations: A</b></p> <p><b>Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.</b> Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. <i>Ital J Pediatr.</i> 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.</p> <p><b>Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al.</b> Incidence, Prevention, and Treatment of Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis and Intestinal Failure– Associated Liver Disease in Infants and Children: A Systematic Review. <i>J Parenter Enter Nutr.</i> 2014;38(1):70-85. doi:10.1177/0148607113496280.</p> |
|  | <p>All Prevention/Prevention of direct hyperbilirubinemia OR Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia<br/>Total Parenteral Nutrition (TPN), lipid emulsion</p>   |

Item 70

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia.</b></p>   |
|                     | <p>Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment at the dosage of 20–30 mg/kg/day in divided doses until jaundice resolve. Ursodeoxycholic acid (UDCA) has been found to have beneficial effects on many forms of cholestasis, and is generally used as first-line therapy for pruritus due to cholestasis, parenteral nutrition-induced cholestasis, biliary atresia after surgical treatment, and <math>\alpha</math>1-antitrypsin deficiency (C).</p> |
| <p>All</p>          | <p>Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia</p>   |

Item 71

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <p><b>Monitor</b></p> | <p><b>Consider measuring ammonia levels and trace elements levels (Zn, Cr, Cu) in infants who develop conjugated hyperbilirubinemia while on Total Parenteral Nutrition (TPN).</b></p> |
|                       | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Mckie J, Lynn A, Meeks M.</b> Neonatal Unit Handbook. <i>Christchurch Women's Hosp.</i> 2015;(November):1-152.</p>                     |
| <p>All</p>            | <p>Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia<br/>Total Parenteral Nutrition (TPN)</p>   |

## Indirect hyperbilirubinemia (Unconjugated Hyperbilirubinemia)

### Item 72

|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | <b>Give supplemental fluids only in infants receiving intensive phototherapy.</b>  |
| <b>Start / stop</b> | <p>Routine supplementation of nondeshydrated breastfed infants with water or dextrose water is not indicated for the prevention of hyperbilirubinemia (B). Supplemental fluids should be administered, orally or by intravenous infusion, in infants receiving intensive phototherapy who are at an elevated risk of progressing to exchange transfusion (A).</p> <p><b>Grade of recommendations: A / B</b></p> <p><b>Barrington KJ, Sankaran K, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn.</b> Guidelines for detection , management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm. <i>Paediatr Child Heal.</i> 2007;12(Suppl B):1B-12B.</p> <p><b>American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.</b> Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. <i>Pediatrics.</i> 2004;114(1):297-316. doi:10.1542/peds.114.1.297.</p> |
| All                 | Gastroenterology/Indirect hyperbilirubinemia<br>Fluids   |

### Item 73

|              |  |
|--------------|--|
|              | <b>Give intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment.</b>  |
| <b>Start</b> | <p>IVIG should be administered, if not so already, in infants with isoimmunisation.<br/>Dose: 1 g/kg</p> <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Barrington KJ, Sankaran K, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn.</b> Guidelines for detection , management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm. <i>Paediatr Child Heal.</i> 2007;12(Suppl B):1B-12B.</p> |
| All          | Gastroenterology/Indirect hyperbilirubinemia   |

## Necrotizing Enterocolitis (NEC)

### Necrotizing Enterocolitis

**Definition**

| Review of Bell's Stages | Clinical Findings   | Radiographic Findings  | Gastrointestinal Findings  | Bell's stages   |
|-------------------------|---|--|--|-----------------|
| <b>Stage I</b>          | Apnea and bradycardia, temperature instability            | Normal gas pattern or mild ileus                                       | Gastric residuals, occult blood in stool, mild abdominal distention        | <b>Suspect</b>  |
| <b>Stage II A</b>       | Apnea and bradycardia, temperature instability            | Ileus gas pattern with one or more dilated loops and focal pneumatosis | Grossly bloody stools, prominent abdominal distention, absent bowel sounds |                 |
| <b>Stage II B</b>       | Thrombocytopenia and mild metabolic acidosis              | Widespread pneumatosis, ascites, portal-venous gas                     | Abdominal wall edema with palpable loops and tenderness                    | <b>Proven</b>   |
| <b>Stage III A</b>      | Mixed acidosis, oliguria, hypotension, coagulopathy       | Prominent bowel loops, worsening ascites, no free air                  | Worsening wall edema, erythema and induration                              |                 |
| <b>Stage III B</b>      | Shock, deterioration in laboratory values and vital signs | Pneumo-peritoneum  | Perforated bowel   | <b>Advanced</b> |

**Walsh MC, Kliegman RM.** Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):179-201.

**Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al.** Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.

## Item 74

|   |   |
|---|---|
| <b>Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.</b>   |   |
| In patient at high risk of developing NEC (preterm < 32 weeks GA or <1500g), initiate a probiotic treatment, with a preparation combining Lactobacillus and Bifidobacterium species. Initiate at the time of the first feed until 36 weeks of gestational age or discharge. Use only probiotic drugs fulfilling pharmaceutical regulations. |   |
| <b>Start</b>  | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|   | <b>AlFaleh K, Anabrees J.</b> Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. <i>Cochrane database Syst Rev.</i> 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4.                                     |
|   | <b>ProPrems Study Group, Jacobs SE, Tobin JM, et al.</b> Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. <i>Pediatrics.</i> 2013;132(6):1055-1062. doi:10.1542/peds.2013-1339. |
|   | <b>Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK.</b> Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. <i>BMC Med.</i> 2011;9(1):92. doi:10.1186/1741-7015-9-92.   |
| <32w GA and/or <1500g   | Prevention/Prevention of NEC OR Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC)  |

## Item 75

|  |   |
|--|---|
| <b>Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC.</b>   |   |
| When an infant is suspected to have NEC (stage I), all enteral medications should be discontinued. Enteral route can be used again if investigation exclude NEC. In stage II-III NEC, enteral route must not be used for 7-14 days to allow gastrointestinal rest. |   |
| <b>Stop</b>  | <b>Grade of recommendations: D</b>  |
|  | <b>Sharma R, Hudak M.</b> A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. <i>Clin Perinatol.</i> 2013;40(1):27-51. doi:10.1016/j.clp.2012.12.012. |
|  |   |
| All  | Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC)<br>All oral treatments   |

## Item 76

|   |   |
|---|---|
| <b>Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC.</b>  |   |
| Evidence suggests that enteral antibiotics reduce the incidence of NEC in low birth weight infants. However, concerns about adverse outcomes persist, particularly related to the development of resistant bacterial infection. |   |
| <b>Stop</b>   | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|   | <b>Bury RG, Tudehope D.</b> Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2001;(1). doi:10.1002/14651858.CD000405. |
|   |   |
| <32w GA and/or <1500g   | Prevention/Prevention of NEC OR Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC)<br>Antibiotics, immunoglobulin   |



Item 77

|  |  |
|--|--|
| <b>Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC.</b>  |  |
| After blood cultures have been drawn, prompt initiation of treatment with IV gentamicin and amoxicillin. If evolving to Bell's stage II-IV NEC, antibiotic treatment should be continued for 7 to 14 days. Follow your institution guideline for dosage. |  |
| <b>Start</b>   | <p><b>Grade of recommendations: B / D</b></p> <p><b>Sharma R, Hudak M.</b> A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. <i>Clin Perinatol.</i> 2013;40(1):27-51. doi:10.1016/j.clp.2012.12.012.</p> <p><b>Schanler R, Abrams SA, Kim MS.</b> Management of necrotizing enterocolitis in newborns. <i>UpToDate.com.</i> <a href="http://www.uptodate.com/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns">http://www.uptodate.com/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns</a>. Published 2015. Accessed April 25, 2016.</p> <p><b>Lin PW, Stoll BJ.</b> Necrotising enterocolitis. <i>Lancet.</i> 2006;368:1271-1283. doi:10.1016/S0140-6736(06)69525-1.</p> |
| All  | Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC)   |

**Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract**

Item 78

|   |   |
|---|---|
| <b>Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic.</b>                                     |   |
| All neonates who have hematemesis should be screened for coagulopathy due to:   |   |
| <b>Other</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- failure to administer prophylaxis postdelivery</li> <li>- maternal thrombocytopenic purpura</li> <li>- hemophilia</li> <li>- von Willebrand disease</li> </ul> |
| <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Boyle JT.</b> Gastrointestinal bleeding in infants and children. <i>Pediatr Rev.</i> 2008;29(2):39-52. doi:10.1542/pir.29-2-39.</p> |   |
| All   | Gastroenterology/Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract   |

### Definition

#### **Gastroesophageal Reflux (GER)**

Gastroesophageal reflux is physiologic in the neonate. Only rarely does reflux become a "disease" (GERD).

#### **Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)**

Cause overt oesophagitis or is associated with other symptoms. This should be assessed by clinical judgment.

**Health.vic.** Gastro-oesophageal reflux (GOR) in neonates. *Victoria State Government*.

<https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/perinatal-reproductive/neonatal-e-handbook/conditions/gastro-oesophageal-reflux>. Published 2016. Accessed June 24, 2016.

**Neonatal Formulary.** Omeprazole Web Commentary. *Neonatal Formulary*.

[http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/OMEPRAZOLE-\(commentary\).pdf](http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/OMEPRAZOLE-(commentary).pdf). Published 2014. Accessed June 24, 2016.

### Item 79

**Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed.**

### Start / stop

Do not offer acid-suppressing drugs, such as proton-pump inhibitors or H2-receptor antagonists, to treat overt regurgitation in infants with isolated symptoms. In severe cases of GERD, omeprazole should be administered orally at an initial dose of 0.7 mg/kg once a day. It can be raised to a maximum dose of 1.4 mg/kg once a day after 7-14 days if this does not inhibit gastric acid production. IV use: Give 0.5 mg/kg once a day over 5 min. Recommended dose of ranitidine is 1.5 mg/kg 3x/day for term infants and 0.5 mg/kg 3x/day for preterm infants. Treatment should be reassessed regularly.

#### **Grade of recommendations: D**

**National Institute For Health and Care Excellence.** Managing gastro-oesophageal reflux and reflux disease in infants. *NICE Pathways*. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-disease>. Published 2016. Accessed June 24, 2016.

**Neonatal Formulary.** Omeprazole Web Commentary. *Neonatal Formulary*.

[http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/OMEPRAZOLE-\(commentary\).pdf](http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/OMEPRAZOLE-(commentary).pdf). Published 2014. Accessed June 24, 2016.

**Czinn SJ, Blanchard S.** Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs*. 2013;15:19-27. doi:10.1007/s40272-012-0004-2.

All

Gastroenterology/Gastroesophageal reflux

Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists

**Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.**

Pro-kinetics such as metoclopramide and domperidone are not recommended for the treatment of GER due to lack of evidence and concerns regarding adverse effects. Erythromycin has limited benefit, may facilitate bacterial resistance and should not be routinely prescribed.

**Grade of recommendations:**

**Stop**

**Chakraborty M, Damodaran K, Barr S.** Guidelines for the management of gastro-oesophageal reflux disease ( GORD ) in neonates. *UHW Cardiff NICU*. <http://www.cardiffnicu.com/Portal/Nutrition/GORD.pdf>. Published 2013. Accessed June 24, 2016.

**National Institute For Health and Care Excellence.** Managing gastro-oesophageal reflux and reflux disease in infants. *NICE Pathways*. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-disease>. Published 2016. Accessed June 24, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network*. <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Gastroenterology/Gastroesophageal reflux  
Metoclopramide, domperidone, erythromycin

## 7. NEUROLOGY

### Seizures

#### Definition

**A seizure** is defined clinically as a paroxysmal alteration in neurologic function. This definition includes:

1. Epileptic seizures: phenomena associated with corresponding EEG seizure activity e.g. clonic seizures
2. Non-epileptic seizures: clinical seizures without corresponding EEG correlate e.g. subtle and generalized tonic seizures
3. EEG seizures: abnormal EEG activity with no clinical correlation.

**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org*. [http://www.newbornwhocc.org/2014\\_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf](http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal%20seizures%202014.pdf). Published 2014. Accessed May 11, 2016.

#### Item 81

**Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.**

#### Start

Phenobarbital should be used as the first line agent (at a loading dose of 20 mg/kg IV over 10-15 min and a maintenance dose of 2.5-5 mg/kg IV, IM or oral, once daily beginning 12-24h after loading dose) in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged (greater than 3 minutes), frequent (greater than 3 per hour). Phenobarbital is recommended as first-line treatment given its inclusion in the only RCT of first-line treatment of neonatal seizure, the fact that it is the most studied anti-epileptic medication in animals, and its historical precedence as the first-line antiepileptic drug for neonates. Use phenobarbital with caution since there is extremely limited evidence on its effect on long-term neonatal neurodevelopment.

**Grade of recommendations: D**

**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org*. [http://www.newbornwhocc.org/2014\\_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf](http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal%20seizures%202014.pdf). Published 2014. Accessed May 11, 2016.

**Slaughter LA, Patel AD, Slaughter J.** Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2013;28(3):351-364. doi:10.1177/0883073812470734.

All

Neurology/Seizures

Item 82

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p><b>Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistent seizures, despite adequate phenobarbital treatment.</b></p>   |
| <b>Start</b> | <p>In neonates who continue to have seizures despite administration of the maximal tolerated dose of phenobarbital, either phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine may be used as the second-line agent for the control of seizures. <b>The use of phenytoin or lidocaine requires cardiac monitoring facilities.</b></p>          |
|              | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p>   |
|              | <p><b>WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.</b> Management of neonatal seizures. <i>Newbornwhocc.org</i>. <a href="http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal%20seizures%202014.pdf">http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf</a>. Published 2014. Accessed May 11, 2016.</p> |
| All          | <p>Neurology/Seizures<br/>Phenobarbital</p>   |

Item 83

|             |   |
|-------------|---|
|             | <p><b>Stop antiepileptic drugs if seizure-free for &gt;72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography.</b></p>  |
| <b>Stop</b> | <p>In neonates in whom seizure control is achieved with a single antiepileptic drug, the drug can be discontinued abruptly without any tapering of doses. In neonates requiring more than one antiepileptic drugs for seizure control, the drugs may be stopped one by one, with phenobarbital being the last drug to be withdrawn.</p> |
|             | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p>   |
|             | <p><b>WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.</b> Management of neonatal seizures. <i>Newbornwhocc.org</i>. <a href="http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal%20seizures%202014.pdf">http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf</a>. Published 2014. Accessed May 11, 2016.</p>   |
| All         | <p>Neurology/Seizures<br/>Phenobarbital, phenytoin, lidocaine, benzodiazepines</p>  |

Item 84

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p><b>Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause.</b></p>   |
| <b>Start</b> | <p>If there are recurrent seizures with no obvious cause consider pyridoxine dependency. A therapeutic trial of <b>pyridoxine IV 50 -100 mg</b> may be helpful (this may be considered during EEG).</p>   |
|              | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p>   |
|              | <p><b>WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.</b> Management of neonatal seizures. <i>Newbornwhocc.org</i>. <a href="http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal%20seizures%202014.pdf">http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf</a>. Published 2014. Accessed May 11, 2016.</p> |
| All          | <p>Neurology/Seizures<br/>Pyridoxine</p>  |

## 8. PAIN, SEDATION & NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME

### Pain, Analgesia & Sedation

#### Item 85

|             |  |
|-------------|--|
| <b>Stop</b> | <p><b>Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if appropriate.</b></p>  |
|             | <p>If moderate-severe pain is evident (including post-surgery, severe illness, major injury, congenital malformations or palliative care), progress to pharmacological agents.</p>   |
|             | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i>. <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.</p> |
| All         | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Analgesics   |

#### Item 86

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Start / stop</b> | <p><b>Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions.</b></p>  |
|                     | <p>Recommended doses are 10–15 mg/kg orally or 20–25 mg/kg rectally administered every 6–8 hours. Recommendations for intravenous paracetamol, are a loading dose of 20 mg/kg, followed by 10 mg/kg every 6–8 hours. Maximum doses should not exceed 40 mg/kg/day for infants at 26–32 weeks PMA and 60 mg/kg/day for infants at 32–42 weeks PMA. Hepatotoxicity occurs very rarely, if ever, following routine administration of paracetamol in neonates. Priority to the oral route.</p> |
|                     | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Barrington K, Batton D, Finley G, Wallman C, Canadian Paediatric Society.</b> Prevention and Management of Pain in the Neonate : An Update. <i>Paediatr Child Heal</i>. 2007;12(2):137-138. doi:10.1542/peds.2006-2277.</p> <p><b>Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.</b> Acute Pain Management in Newborn Infants. <i>Pain Clin Updat</i>. 2011;19(6):1-6.</p>  |
| All                 | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Paracetamol, opioids   |

Item 87

**Do not use nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAID) as analgesics.**

NSAIDs are not recommended for neonatal analgesia, as safer and more effective agents are available. Treatment should be switched to other pharmacologic classes.

**Stop**

**Grade of recommendations: D**

**Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.** Acute Pain Management in Newborn Infants. *Pain Clin Updat.* 2011;19(6):1-6.

**Batton DG, Barrington KJ, Wallman C, American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society.** Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231-2241. doi:10.1542/peds.2006-2277.

All Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation  
NSAID

Item 88

**Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment.**

Morphine is recommended as the first-line strong opioid for the treatment of persistent moderate to severe pain in children with medical illnesses. There is insufficient evidence to recommend any alternative opioid in preference to morphine as the opioid of first choice. Intermittent dose 50-100 µg/kg IV every 4-8 hours, Infusion dose 10-30 µg/kg/h (for opioid naive patients). Start at the lower dose and titrate carefully to effect using small incremental doses. When opioids are administered for greater than 4 days, physical dependence and tolerance may develop. This means that higher opioid doses are required in order to maintain patient comfort and that treatment should be weaned over a period of days at the rate of 10% of the prescribed dose per day, based on the clinical assessment of the neonate. Caution should be taken when treating newborns with opioids, especially preterm neonates, as they are more sensitive to opioids and are at risk for respiratory depression, apnea, hypotension and urinary retention.

**Start / stop**

**Grade of recommendations: D**

**World Health Organization.** WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2012.

**Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal.** Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-180.

**Lexicomp.** Morphine : Pediatric drug information. *UpToDate.com.* [http://www.uptodate.com/contents/morphine-pediatric-drug-information?source=search\\_result&search=morphine&selectedTitle=2~150#F11443893](http://www.uptodate.com/contents/morphine-pediatric-drug-information?source=search_result&search=morphine&selectedTitle=2~150#F11443893). Published 2016. Accessed June 22, 2016.

**Australian and New Zealand Neonatal Network.** Assessment and Management of Neonatal Pain. *Best Pract Clin Guidel Assess.* 2007;(September):1-14. <http://www.acnn.org.au/acnn-resources/clinical-guidelines/newborn-pain-practice-guideline-2007.pdf>.

All Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation  
Paracetamol, opioids

**Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary.**

Morphine dosage: intermittent dose 50-100 µg/kg IV every 4-8 hours, Infusion dose 10-30 µg/kg/h (for opioid naive patients). Clinical titration using small incremental doses (5–20 µg/kg) may be required. When opioid are administered for greater than 4 days, physical dependence and tolerance may develop. This means that higher opioid doses are required in order to maintain patient comfort and that treatment should be weaned over a period of days at the rate of 10% of the prescribed dose per day, based on the clinical assessment of the neonate. Caution should be taken when treating newborns with opioids, especially preterm neonates, as they are more sensitive to opioids and are at risk for respiratory depression, apnea, hypotension and urinary retention.

### Start

**Grade of recommendations: D**

**Barrington K, Batton D, Finley G, Wallman C, Canadian Paediatric Society.** Prevention and Management of Pain in the Neonate : An Update. *Paediatr Child Heal.* 2007;12(2):137-138. doi:10.1542/peds.2006-2277.

**Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal.** Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-180.

**Lexicomp.** Morphine : Pediatric drug information. *UpToDate.com.* [http://www.uptodate.com/contents/morphine-pediatric-drug-information?source=search\\_result&search=morphine&selectedTitle=2~150#F11443893](http://www.uptodate.com/contents/morphine-pediatric-drug-information?source=search_result&search=morphine&selectedTitle=2~150#F11443893). Published 2016. Accessed June 22, 2016.

**Australian and New Zealand Neonatal Network.** Assessment and Management of Neonatal Pain. *Best Pract Clin Guidel Assess.* 2007;(September):1-14. <http://www.acnn.org.au/acnn-resources/clinical-guidelines/newborn-pain-practice-guideline-2007.pdf>.

All

Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/Pain & analgesia



Item 90

|             |   |
|-------------|---|
| <b>Stop</b> | <b>Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain.</b>   |
|             | <p>In the absence of pain, discomfort or difficulties for improving gas exchange, use of continuous infusions of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates is not recommended. There is insufficient evidence to recommend routine use of opioids in mechanically ventilated newborns. Opioids should be used selectively, when indicated by clinical judgment and evaluation of pain indicators. If sedation is required, morphine is safer than midazolam. Newborns, especially preterm neonates, are more sensitive to opioids and are at risk for respiratory depression, apnea, hypotension, and urinary retention</p> |
|             | <p><b>Grade of recommendations: FRN</b></p> <p><b>Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.</b> Acute Pain Management in Newborn Infants. <i>Pain Clin Updat.</i> 2011;19(6):1-6.</p> <p><b>Bellù R, de Waal K, Zanini R.</b> Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 2010;95:F241-51. doi:10.1136/adc.2008.150318.</p>  |

|         |   |
|---------|---|
| <37w GA | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Morphine, fentanyl, opioids |
|---------|---|

Item 91

|             |  |
|-------------|--|
| <b>Stop</b> | <b>Do not use ketamine treatment for routine management of pain.</b>   |
|             | <p>In spite of its theoretical advantages, ketamine is a potent anesthetic that has received minimal study in neonates. As such, it should only be used for surgery or highly invasive procedures.</p>   |
|             | <p><b>Grade of recommendations: FRN</b></p> <p><b>Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.</b> Acute Pain Management in Newborn Infants. <i>Pain Clin Updat.</i> 2011;19(6):1-6.</p> <p><b>Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H.</b> A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. <i>Curr Emerg Hosp Med Rep.</i> 2016;4:1-10. doi:10.1007/s40138-016-0089-y.</p> |

|     |  |
|-----|--|
| All | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Ketamine |
|-----|--|

## Neonatal Abstinence Syndrome (NAS)

### Item 92

|             |  |
|-------------|--|
|             | <p><b>Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing NAS. This may mitigate the need for medication.</b></p>                          |
| <b>Stop</b> |  |
|             | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p>  |
|             | <p><b>Wiles JR, Isemann B, Ward LP, et al.</b> Current management of neonatal abstinence syndrome secondary to intrauterine opioid exposure. <i>J Pediatr.</i> 2014;165(3):440-446. doi:10.1016/j.jpeds.2014.05.010.</p> |
| All         | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS<br>Opioids  |

### Item 93

|              |  |
|--------------|--|
|              | <p><b>Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed.</b></p>   |
| <b>Start</b> | <p>Morphine is indicated when the average of three Modified Finnegan Scores is <math>\geq 8</math> on the scoring tool or when the average of two scores is <math>\geq 12</math>. Recommended doses for oral morphine are variable. Try 0.05 mg/kg every 3–4 h, then 10% or 0.5mg increments to a maximum dose of 1.3 mg/kg/day. Phenobarbital should be considered at this point.</p> |
|              | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p>  |
|              | <p><b>Kocherlakota P, American Academy of Pediatrics.</b> Neonatal Abstinence Syndrome. <i>Pediatrics.</i> 2014;134(2):e547-61. doi:10.1542/peds.2013-3524.</p>  |
|              | <p><b>Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Dow K, Ordean A, et al.</b> Neonatal Abstinence Syndrome: Clinical Practice Guidelines For Ontario. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol.</i> 2012;19(3):e488-e506.</p>   |
| All          | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS   |

Item 94

|                    |   |
|--------------------|---|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are &lt;8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS.</b></p>  |
|                    | <p>Initiate weaning of morphine when Modified Finnegan scores are &lt;8 for 24 to 48 hours by a 10% decrease of the total daily dose with each wean occurring no more frequently than every 48 to 72 hours. Morphine can be discontinued when scores are stable for 48 to 72 hours on a dose of 0.05 to 0.1 mg/kg/day.</p>  |
| <p>All</p>         | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Provincial Council for Maternal and Child Health.</b> Neonatal Abstinence Syndrome (NAS). <i>Perinatal Quality Collaborative of North Carolina</i>. <a href="http://www.pqcnc.org/documents/nas/nasresources/NASGuidelines.pdf">http://www.pqcnc.org/documents/nas/nasresources/NASGuidelines.pdf</a>. Published 2012. Accessed June 21, 2016.</p> <p>Pain, analgesia &amp; neonatal abstinence syndrome/NAS<br/>Morphine</p> |

Item 95

|                     |  |
|---------------------|--|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Start phenobarbital as the first line pharmacological treatment for NAS when non-opioids, multiple or unknown consumption are used by the mother and supportive measures failed.</b></p>   |
|                     | <p>Phenobarbital recommended doses are variable. An oral loading dose of 20 mg/kg or 10 mg/kg every 12 hours for 2 or 3 doses followed by 5-10 mg/kg/day of alcohol-free compounded phenobarbital has been reported.</p>   |
| <p>All</p>          | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Kocherlakota P, American Academy of Pediatrics.</b> Neonatal Abstinence Syndrome. <i>Pediatrics</i>. 2014;134(2):e547-61. doi:10.1542/peds.2013-3524.</p> <p><b>Wiles JR, Isemann B, Ward LP, et al.</b> Current management of neonatal abstinence syndrome secondary to intrauterine opioid exposure. <i>J Pediatr</i>. 2014;165(3):440-446. doi:10.1016/j.jpeds.2014.05.010.</p> <p><b>Mental Health and Drug and Alcohol Office.</b> Neonatal Abstinence Syndrome Guidelines. <i>Ministry of Health, New South Wales, Australia</i>. <a href="http://www0.health.nsw.gov.au/policies/gl/2013/pdf/GL2013_008.pdf">http://www0.health.nsw.gov.au/policies/gl/2013/pdf/GL2013_008.pdf</a>. Published 2010. Accessed June 21, 2016.</p> <p>Pain, analgesia &amp; neonatal abstinence syndrome/NAS</p> |

Item 96

|             |  |
|-------------|--|
| <b>Stop</b> | <b>Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids.</b> |
|             | If needed, use phenobarbital (see phenobarbital recommendations).                                  |
|             | <b>Grade of recommendations: D</b><br>-  |
| All         | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS<br>Morphine, opioids                            |

**09. INFECTIOLOGY**

**Meningitis**

Item 97

|              |   |
|--------------|---|
| <b>Start</b> | <b>Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.</b>   |
|              | Follow your institution guidelines for dosage.  |
|              | <b>Grade of recommendations: D</b><br><br><b>Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.</b> Cahier de l'interne. <i>Hôpitaux Univ Genève</i> . 2015;(Décembre).<br><b>Edwards MS, Baker CJ.</b> Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. <i>UpToDate.com</i> . <a href="http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-treatment-and-outcome#H26">http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-treatment-and-outcome#H26</a> . Published 2016. Accessed May 30, 2016. |
| All          | Infectiology/Meningitis   |

## Item 98

**Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics.**

If low clinical suspicion of meningitis, stop antibiotics after 48 hr if:

- CSF glucose >2/3 simultaneous blood glucose and
- CSF protein <1 g/L, culture results are negative and baby remains well.

**Other**

**Grade of recommendations: D**

**Polin RA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics.** Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015. doi:10.1542/peds.2012-0541.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network*. <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All Infectiology/Meningitis  
Antibiotics

## Item 99

**Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.**

At present, there is insufficient data to make a recommendation on the use of adjunctive corticosteroids in neonates with bacterial meningitis. Very low-quality data from two randomised controlled trials suggest that some reduction in death and hearing loss may result from use of adjunctive steroids alongside standard antibiotic therapy for treatment of patients with neonatal meningitis. Benefits are not yet seen with regards to a reduction in neurological consequences.

**Stop**

**Grade of recommendations: FRN**

**Ogunlesi TA, Odigwe CC, Oladapo OT.** Adjuvant corticosteroids for reducing death in neonatal bacterial meningitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;11(11):CD010435. doi:10.1002/14651858.CD010435.pub2.

**National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.** Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. *NICE Clin Guidel* 102. 2010;(September):271. doi:10.1136/bmj.c3209.

**Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al.** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *ClinInfectDis*. 2004;39(9):1267-1284. doi:10.1086/425368.

All Infectiology/Meningitis  
Corticosteroids

**Sepsis:** According to the onset of age, neonatal sepsis is divided into early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS). EOS reflects transplacental or, more frequently, ascending infections from the maternal genital tract, whereas LOS is associated with the postnatal nosocomial or community environment, with the peak incidence reported to be between the 10th and 22nd day of life. The onset of LOS is most frequently defined at 72 h after birth, a cut-off time point considered to adequately differentiate LOS from EOS in terms of the spectrum of causative pathogens

**Early-Onset Sepsis (EOS):** Onset of sepsis symptoms during the first 72 hours of life.

Risk factors of EOS:

- Maternal group B Streptococcus colonisation;
- Signs of chorioamnionitis (maternal fever  $>38^{\circ}\text{C}$  plus at least two of the following symptoms: maternal leucocytosis ( $>15\text{ G/l}$ ), foetal tachycardia ( $>160/\text{min}$ ), uterine tenderness, foul-smelling amniotic fluid);
- Prolonged rupture of membranes ( $>18$  hours before delivery),
- Preterm birth  $<37$  weeks,
- Previous neonate with an invasive group B streptococcus infection;
- Suspected infection in a sibling in the case of a multiple pregnancy.

### Definition

**Late-Onset Sepsis:** Onset of sepsis symptoms at 72 hours of life or later.

Risk factors of LOS:

- Risk of infection is inversely related to gestational age and birth weight and directly related to severity of illness at birth, reflecting need for invasive interventions e.g. prolonged ventilation, central venous access and parenteral nutrition.
- Delayed introduction of enteral feeds is associated with higher infection rates
- Increased risk of sepsis after gut surgery especially if enteral feeds slow to establish e.g. post-gastroschisis or necrotising enterocolitis (NEC) with stoma

**Symptoms of sepsis:**

- Tachypnoea, respiratory distress, apnoea;
- Tachycardia/bradycardia, poor peripheral perfusion (i.e. capillary refill time  $>3$  seconds), mottling;
- Temperature instability (hyperthermia  $>38.0^{\circ}\text{C}$  or hypothermia  $<36.0^{\circ}\text{C}$ );
- Lethargy, irritability, altered muscular tone or floppiness;
- Vomiting, poor feeding.

**Dong Y, Speer CP.** Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257-63. doi:10.1136/archdischild-2014-306213.

**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

Item 100

|                    |  |
|--------------------|--|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). Indication of treatment should be reassessed.</b></p>   |
|                    | <p>Only close observation for the first 48 hours is advised.</p> <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.</b> Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.</p> <p><b>National Institute For Health and Care Excellence.</b> Neonatal infection : antibiotics for prevention and treatment. <i>NICE Clin Guidel</i> 149. nice.org.uk/guidance/cg149. Published 2012. Accessed May 26, 2016.</p> <p><b>Brady MT, Polin RA.</b> Prevention and Management of Infants With Suspected or Proven Neonatal Sepsis. <i>Pediatrics.</i> 2013;132(1):166-168. doi:10.1542/peds.2013-1310.</p> |
| <p>All</p>         | <p>Infectiology/Sepsis<br/>Antibiotics</p>   |

Item 101

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.</b></p>   |
|                     | <p>Use amoxicillin and gentamicin at doses recommended by your institution. There is a need for therapeutic drug monitoring for aminoglycoside therapy (aiming for a residual gentamicine blood concentration of 0.5-2 mg/L before 3rd dose).</p> <p><b>Grade of recommendations: B</b></p> <p><b>Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.</b> Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.</p> <p><b>Barrington KJ, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee.</b> Management of the infant at increased risk for sepsis. <i>Paediatr Child Health.</i> 2007;12(10):893-905.</p> |
| <p>All</p>          | <p>Infectiology/Sepsis</p>  |

Item 102

**Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.**

**Stop**

This is important since clinical and laboratory signs of neonatal infection are nonspecific and symptomatic neonates are treated empirically. In most cases, based on the clinical course, negative culture results and laboratory parameters, a decision can be made to stop safely antibiotic therapy after this time (C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) have a high negative predictive value and can be used to stop empirically started antibiotic therapy early). Frequently, prolonged antibiotic therapy (>5 days) causes an increased mortality and a higher incidence of necrotising enterocolitis in preterm infants. This emphasises the need to stop empirical treatment in the absence of proven infection as early as possible and at the latest after 48–72 hours.

**Grade of recommendations: D**

**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.

**National Institute For Health and Care Excellence.** Antibiotics for neonatal infection. *NICE quality standard 75.* guidance.nice.org.uk/qs75. Published 2014. Accessed May 26, 2016.

**Brady MT, Polin RA.** Prevention and Management of Infants With Suspected or Proven Neonatal Sepsis. *Pediatrics.* 2013;132(1):166-168. doi:10.1542/peds.2013-1310.

All Infectiology/Sepsis

Item 103

**Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases**

**Stop**

**Grade of recommendations: D**

**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.

All Infectiology/Sepsis  
Cephalosporins



Item 104

|             |   |
|-------------|---|
| <b>Stop</b> | <b>Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis.</b>   |
|             | Therapy with intravenous immunoglobulin had no effect on the outcomes of suspected or proven neonatal sepsis and should be discontinued.                                    |
|             | <b>Grade of recommendations: A</b>  |
|             | <b>The INIS Collaborative Group.</b> Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. <i>N Engl J Med.</i> 2011;365(13):1201-1211. doi:10.1056/NEJMoa1100441. |
| All         | Infectiology/Sepsis<br>Intravenous immunoglobulin (IVIG)  |

Item 105

|             |  |
|-------------|--|
| <b>Stop</b> | <b>Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates.</b>  |
|             | Vancomycin prophylaxis should not be undertaken in preterm infants with additional risk factors for infection such as a birth weight less than 1500 grams, use of central venous catheters, and administration of intravenous hyperalimentation. |
|             | <b>Grade of recommendations: FRN</b>   |
|             | <b>Ap C, Finer N, Kj B, Craft AP, Finer N, Barrington KJ.</b> Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2000;(1). doi:10.1002/14651858.CD001971.   |
| <37w GA     | Infectiology/Sepsis OR Prevention/Sepsis<br>Vancomycin   |

## Hepatitis

### Item 106

**Give an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Give Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.**

The later HBIG is administered after exposure, the less it is effective. The interval of effectiveness is unlikely to exceed 7 days. For infants who weigh less than 2000g at birth, the initial vaccine dose should not be counted in the required 3-dose schedule. Give low-birth-weight and premature babies full neonatal dose of hepatitis B vaccine. Monitor infants born <28 weeks of gestational age for 72h after HBIG.

#### Start

**Grade of recommendations: D**

**Groupe de travail “Prévention de la transmission mère-enfant de l’hépatite B”; Commission fédérale pour les vaccinations; Office de la santé publique., Anderau R, Bachmann G, et al.** Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l’hépatite B. *Paediatrica*. 2007;18(2):20-26.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

**Brook G, Soriano V, Bergin C.** European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS*. 2010;21:669-678. doi:10.1258/ijsa.2010.010234.

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, Richards CL, Iademarco MF.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports*. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

All Infectiology/Hepatitis

### Item 107

**Do not use early hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection).**

#### Stop

They should receive three hepatitis-B vaccine doses at 2, 3 and 4 months of life along with other recommended vaccines (DTPa-IPV-Hib).

**Grade of recommendations: D**

**Département de l’enfant et de l’adolescent - HUG.** Cahier de l’interne. *Hôpitaux Univ Genève*. 2015;(Décembre).

All Infectiology/Hepatitis

## Human Immunodeficiency Virus (HIV)

### Item 108

**Stop antiretroviral treatment in neonates born to HIV-infected mothers who have received antiretroviral therapy since the second trimester at the latest and are stable (undetectable viremia).**

Antiretroviral treatment is not indicated and should be reassessed in neonates born to HIV-infected mothers who have received antiretroviral therapy since the second trimester at the latest and are stable (undetectable viremia).

#### Stop

**Grade of recommendations: D**

**Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant.** Maladies transmissibles : Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant. *Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP)*, Suisse. 2016;4:80-81.

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève*. 2015;(Décembre).

All | Infectiology/HIV  
Antiretroviral agents

### Item 109

**Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable.**

Follow your institution guidelines for doses.

**Grade of recommendations: D**

#### Start

**Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant.** Maladies transmissibles : Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant. *Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP)*, Suisse. 2016;4:80-81.

**AIDSinfo.** Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. *U.S. Department of Health and Human Services (HHS)*. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/peri\\_recommendations.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/peri_recommendations.pdf). Published 2015. Accessed June 6, 2016.

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève*. 2015;(Décembre).

All | Infectiology/HIV

## Item 110

|              |   |
|--------------|---|
|              | <b>Start tritherapy immediately in the neonate aged &lt;72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection.</b>   |
|              | Follow your institution guidelines for the choice of molecule and doses.  |
| <b>Start</b> | <b>Grade of recommendations: D</b><br><br><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i> . <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a> . Published 2015. Accessed January 1, 2016. |
| All          | Infectiology/HIV  |

## Respiratory Syncytial Virus (RSV)

## Item 111

|                     |   |
|---------------------|---|
|                     | <b>Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD).</b>   |
| <b>Start / Stop</b> | Use palivizumab 15 mg/kg/dose IM once a month during RSV season (~october till february). In those with moderate BPD, consider palivizumab prophylaxis. Palivizumab is not indicated for neonates with mild BPD.  |
|                     | <b>Grade of recommendations: D</b><br><br><b>Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.</b> Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). <i>Paediatrica</i> . 2004;15(6):17-19. |
| All                 | Infectiology/RSV AND Pneumology/BPD<br>Palivizumab  |

## Item112

|                     |   |
|---------------------|---|
|                     | <b>Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors.</b>   |
| <b>Start / stop</b> | Use palivizumab 15 mg/kg/dose once every month during RSV season (~october till february). It is not advised to administer such prophylaxis in infants solely with haemodynamically significant congenital heart disease. Associated risk factors: cyanotic heart disease, severe pulmonary hypertension and overt heart failure. |
|                     | <b>Grade of recommendations: D</b><br><br><b>Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.</b> Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). <i>Paediatrica</i> . 2004;15(6):17-19.                       |
| All                 | Infectiology/RSV AND Cardiology/congenital heart failure<br>Palivizumab   |

Item 113

|                    |   |
|--------------------|---|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Do not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates.</b></p>  |
|                    | <p>This statement was made considering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The modest efficacy of palivizumab;</li> <li>- That in Switzerland the outcomes of hospitalization due to RSV infection in former preterm neonates without additional risk factors did not differ substantially from those of term neonates;</li> <li>- The high cost of palivizumab.</li> </ul> |
|                    | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.</b> Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). <i>Paediatrica</i>. 2004;15(6):17-19.</p>   |
| <p>All</p>         | <p>Infectiology/RSV AND Prevention/RSV<br/>Palivizumab</p>  |

Item 114

|                    |   |
|--------------------|---|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.</b></p>   |
|                    | <p></p>   |
|                    | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.</b> Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). <i>Paediatrica</i>. 2004;15(6):17-19.</p> <p><b>American Academy of Pediatrics.</b> Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. <i>Pediatrics</i>. 2014;134(2):415-420. doi:10.1542/peds.2014-1665.</p> <p><b>Robinson JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society.</b> Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. <i>Paediatr Child Health</i>. 2015;20(6):321-333.</p> |
| <p>All</p>         | <p>Infectiology/RSV<br/>Palivizumab</p>   |

## Toxoplasmosis

**Confirmed Case:**

> Clinical illness in a child with laboratory evidence of *Toxoplasma gondii* infection born to a mother with documented seroconversion during pregnancy (post-conceptually)

OR

> Laboratory confirmation of infection in the neonate with or without clinical illness:

- Detection of IgA and/or IgM antibodies to *T. gondii* from a single peripheral blood specimen from the neonate OR

- Demonstration of rising *T. gondii* IgG titres in sequential sera from the neonate OR

- Detection of *T. gondii* nucleic acid (e.g., PCR) in amniotic fluid, placental tissue, fetal or neonatal tissue, blood or CSF OR

**Definition**

- Isolation of *T. gondii* from blood or body fluid of the neonate by mouse inoculation OR

- Microscopic demonstration of *T. gondii* in an appropriate neonatal clinical specimen.

**Clinical illness:** Fetal infection early in pregnancy may manifest as fetal death, chorioretinitis, brain damage with intracerebral calcifications, hydrocephaly, microcephaly, fever, jaundice, rash, hepatosplenomegaly or convulsions. Fetal infection later in pregnancy results in mild or subclinical disease with delayed manifestations (recurrent or chronic chorioretinitis, developmental delay, hearing loss or blindness).

**Probable Case:**

> Clinical illness in a child with laboratory evidence of *T. gondii* infection born to a seropositive mother OR

> Clinical illness in a neonate born to a female with reactivated toxoplasma infection (rare).

**Alberta Health and Wellness.** Public Health Notifiable Disease Management Guidelines: Congenital Toxoplasmosis. *Government of Alberta*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761154>. Published 2011.

Item 115

**Neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable, should be treated with a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during their first year of life.**

Follow your institution guideline for dosage.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Guerina NG, Lee J, Lynfield R.** Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention>. Published 2015. Accessed June 9, 2016.

**Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, et al.** Toxoplasmosis during pregnancy and infancy a new approach for Switzerland Swiss Working Group on congenital Toxoplasmosis. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(49-50 SUPPL. 168):1-8.

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève*. 2015;(Décembre).

All

Infectiology/Toxoplasmosis

|                    |  |
|--------------------|--|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.</b></p>   |
|                    | <p>Spiramycin is no longer used in suspected toxoplasmosis. It was indicated in the past while waiting for a conclusive diagnosis, but no benefit has ever been demonstrated and it can cause cardiac toxicity (QT prolongation).</p>  |
|                    | <p><b>Grade of recommendations:</b></p> <p><b>Tomasoni LR, Meroni V, Bonfanti C, et al.</b> Multidisciplinary approach to congenital Toxoplasma infection: An Italian nationwide survey. <i>New Microbiol.</i> 2014;37(3):347-354.</p> |
| <p>All</p>         | <p>Infectiology/Toxoplasmosis<br/>Spiramycin</p>   |

## Cytomegalovirus (CMV)

### Definition

**Life-threatening disease:**

- Viral sepsis-like syndrome
- Pneumonitis
- Myocarditis
- Severe hepatitis
- Enterocolitis
- Severe and refractory thrombocytopenia
- Sight-threatening retinitis
- Severe neurologic disease
- Underlying primary immune disorder (eg, severe combined immunodeficiency [SCID]) regardless of degree of symptoms

**Severe focal disease** is defined as severe hepatitis, severe bone marrow suppression, colitis or pneumonia.

**Demmler-Harrison GJ.** Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome>. Published 2015. Accessed June 13, 2016.

**D’Oronzio U, Arlettaz MR, Hagmann C, Swiss Society of Neonatology.** Congenital cytomegalovirus infection. *Swiss Soc Neonatol*. 2015;(May):1-22.

### Item 117

**Start antiviral treatment within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening.**

Treatment can be considered in symptomatic newborns with severe focal disease. IV ganciclovir and oral valganciclovir can be used, depending on the severity of the disease. Follow your institution guideline for dosage. Monitor full blood count, liver function tests, creatinine, urea and electrolytes. Suspend treatment if absolute neutrophil count < 500 $\mu$ L or platelet count < 25 000 $\mu$ L. Asymptomatically infected or mild/moderate symptomatic neonates should not be treated with antiviral agents.

### Start / Stop

**Grade of recommendations: D**

**D’Oronzio U, Arlettaz MR, Hagmann C, Swiss Society of Neonatology.** Congenital cytomegalovirus infection. *Swiss Soc Neonatol*. 2015;(May):1-22.

**Swanson EC, Schleiss MR.** Congenital Cytomegalovirus Infection : New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):1-17. doi:10.1016/j.pcl.2012.12.008.

**Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al.** Congenital cytomegalovirus infection: Current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(7):919-935.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/CMV



|     |  |
|-----|--|
|     | <p><b>Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection</b></p> <p>Antiviral therapy is not recommended routinely in neonates and young infants because of possible toxicities, including neutropenia in a significant proportion of recipients.</p> <p><b>Stop</b>      <b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.</b> Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.</p> <p><b>Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al.</b> Congenital cytomegalovirus infection: Current strategies and future perspectives. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2012;16(7):919-935.</p> <p><b>Coll O, Benoist G, Ville Y, et al.</b> Guidelines on CMV congenital infection. <i>J Perinat Med.</i> 2009;37(5):433-445. doi:10.1515/JPM.2009.127.</p> |
| All | Infectiology/CMV<br>Antiviral agents   |

## Herpes Simplex Virus (HSV)

### Definition

#### Clinical suspicion of neonatal herpes infection:

Since most neonatal herpes infections occur where the mother has no history of genital herpes, an HSV infection must be suspected immediately if the neonate exhibits suspicious symptoms (B).

The possibility of neonatal herpes infection must be especially considered in case of:

- characteristic skin or mucosal lesions
- conjunctivitis, particularly if there is injection of the conjunctiva, bulbi, or keratitis
- seizures and/or lethargy without any other explanation
- fever or other systemic symptoms without any other explanation.

**Swiss Herpes Management Forum.** Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in neonate. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:205-2014.

### Item 119

#### Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV.

Localised HSV infections (skin, eyes and mouth) are treated for 14 days with parenteral aciclovir and CNS forms or disseminated infection for 21 day (C). Follow your institution guideline for dosage. For infants with CNS disease, CSF should be sampled near the end of a 21-day course of therapy. If the PCR remains positive, treatment should be extended with weekly CSF sampling and aciclovir stopped when a negative result is obtained (D). After acute HSV treatment, suppressive therapy with oral aciclovir should be given for six months to infants with CNS disease (D). Do not treat acute HSV infection with oral aciclovir because this leads to non-therapeutic drug levels (D).

### Start

#### Grade of recommendations: A

**Swiss Herpes Management Forum.** Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in neonate. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:205-2014.

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Allen UD, Robinson JL, Canadian Paediatric Society.** Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Heal.* 2014;19(4):201-206.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/HSV

## Item 120

**Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvement.**

An ophtalmological consultation should be advised.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Swiss Herpes Management Forum.** Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in neonate. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:205-2014.

**Allen UD, Robinson JL, Canadian Paediatric Society.** Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Heal.* 2014;19(4):201-206.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/HSV

### Varicella-Zoster Virus (VZV)

## Item 121

**Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV).**

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Swiss Herpes Management Forum, Meylan P, Kempf W, et al.** Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Forum Med Suisse.* 2007;7:895-905.

**Centers for Disease Control and Prevention.** Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States, 2013. *Morbidity and Mortality Weeekly Report (MMWR)*. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm>. Published 2013. Accessed June 29, 2016.

**Cobelli-Kett J.** Perinatal varicella. *Pediatr Rev.* 2013;34(1). doi:10.1542/pir.34-1-49.

<28w GA or  
<1000g BW

Infectiology/VZV

## Item 122

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
|                                    | <p><b>Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates <math>\geq 28</math>w GA or <math>\geq 1000</math>g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), <u>only</u> if born to mother who has no or unknown history of varicella.</b></p>   |
|                                    | <p>VZIG must be administered as soon as exposure is known and within a 72 hour period.</p>   |
| <b>Start / stop</b>                | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Swiss Herpes Management Forum, Meylan P, Kempf W, et al.</b> Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. <i>Forum Med Suisse</i>. 2007;7:895-905.</p> <p><b>Centers for Disease Control and Prevention.</b> Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States, 2013. <i>Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)</i>. <a href="https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm">https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm</a>. Published 2013. Accessed June 29, 2016.</p> <p><b>Cobelli-Kett J.</b> Perinatal varicella. <i>Pediatr Rev</i>. 2013;34(1). doi:10.1542/pir.34-1-49.</p> |
| $\geq 28$ w GA or $\geq 1000$ g BW | Infectiology/VZV   |

## Item 123

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p><b>Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease seven days prior to or 2 days after delivery.</b></p>  |
| <b>Start</b> | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Wilson L, Bowers L.</b> Chicken Pox (Varicella Zoster Virus) VZ Immunoglobulin (VZIG) Information. <i>Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board</i>. <a href="http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Infection/Varicella/VZIGInformation.htm">http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Infection/Varicella/VZIGInformation.htm</a>. Published 2009. Accessed June 29, 2016.</p> <p><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i>. <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.</p> <p><b>Cobelli-Kett J.</b> Perinatal varicella. <i>Pediatr Rev</i>. 2013;34(1). doi:10.1542/pir.34-1-49.</p> |
| All          | Infectiology/VZV  |

Item 124

|  |  |
|--|--|
| <b>Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection.</b>  |  |
| <p>Infants at high risk of infection are those who did not receive Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) as indicated, and/or are immunocompromised, and/or are &lt;28 weeks' GA at birth. Do not give oral aciclovir as absorption is unpredictable in neonates.</p> |  |
| <b>Start</b>   | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Swiss Herpes Management Forum, Meylan P, Kempf W, et al.</b> Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. <i>Forum Med Suisse</i>. 2007;7:895-905.</p> <p><b>Royal Berkshire, Boden J.</b> Varicella Infection in the Neonate GL366. <i>NHS Found Trust</i>. 2009;(October).</p> <p><b>Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.</b> Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.</p> |
| All  | Infectiology/VZV   |

Item 125

|   |  |
|---|--|
| <b>Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG)if neonatal chickenpox has developed.</b>   |  |
| <p>Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) is of no benefit once neonatal chickenpox has developed and treatment should be discontinued.</p> |  |
| <b>Stop</b>   | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire &amp; Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.</b> Neonatal Guidelines 2015-17. <i>NHS network</i>. <a href="https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines">https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines</a>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.</p> |
| All   | Infectiology/VZV<br>Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG)   |

## Chlamydia

### Item 126

**Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia).**

#### Stop

Neonates born to mothers who have untreated chlamydia are at high risk of infection; however, prophylactic antibiotic treatment is not indicated, as the efficacy of such treatment is unknown. Infants should be monitored to ensure appropriate treatment if symptoms develop.

**Grade of recommendations: D**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports*. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

All Infectiology/Chlamydia OR Prevention/Chlamydia  
Antibiotics

### Item 127

**Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.**

#### Start

Follow your institution guideline for dosage. Because the efficacy of erythromycin therapy is approximately 80%, a second course may be required, and a follow-up of infants is recommended. Neonates treated with erythromycin or azithromycin should be observed for signs and symptoms of hypertrophic pyloric stenosis.

**Grade of recommendations: D**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports*. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All Infectiology/Chlamydia

Item 128

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <b>Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not available in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.</b>   |                                    |
| Azithromycin suspension should be administered for 3 days. Neonates treated with erythromycin or azithromycin should be observed for signs and symptoms of hypertrophic pyloric stenosis.   |                                    |
| <b>Start</b>  | <b>Grade of recommendations: D</b> |
| <p><b>Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.</b> Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. <i>MMWR Recomm Reports</i>. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.</p> <p><b>Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.</b> Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.</p> |                                    |
| All   | Infectiology/Chlamydia             |

Item 129

|   |   |
|---|---|
| <b>Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates.</b>   |   |
| Topical antibiotic therapy alone is inadequate for the treatment of ophthalmia neonatorum caused by chlamydia and is unnecessary when systemic treatment is administered.   |   |
| <b>Stop</b>   | <b>Grade of recommendations: D</b>            |
| <p><b>Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.</b> Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. <i>MMWR Recomm Reports</i>. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.</p> <p><b>Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.</b> Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.</p> |   |
| All   | Infectiology/Chlamydia<br>Topical antibiotics |

## Gonorrhea

**Definition** **Suspicion of Gonorrhea infection:** Gonococcal ophthalmia is strongly suspected when intracellular gram-negative diplococci are identified on Gram stain of conjunctival exudate.

Frieden, T. R., Jaffe, H. W., Cono, J., Richards, C. L., & Iademarco, M. F. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and Reports*, 64(RR-3), 1–140. <http://doi.org/10.1097/00008480-200308000-00006>

### Item 130

**Give 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhea.**

Follow your institution guideline for dosage. Treatment must be preceded by testing the infant for gonorrhea at exposed sites. Avoid giving ceftriaxone or administer it with great caution to premature infants till 41 weeks total age, hyperbilirubinemic infants and those receiving calcium-containing intravenous fluids.

### Start

**Grade of recommendations: D**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports*. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All Infectiology/Gonorrhea OR Prevention/Gonorrhea

### Item 131

**Give 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophthalmia neonatorum or other localized gonococcal infection.**

Follow your institution guideline for dosage. Infant should receive eye irrigations with saline solution immediately and at frequent intervals until discharge is eliminated. Avoid giving ceftriaxone or administer it with great caution to premature infants till 41 weeks total age, hyperbilirubinemic infants and those receiving calcium-containing intravenous fluids.

### Start

**Grade of recommendations: D**

**Speer ME.** Gonococcal infection in the newborn. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/gonococcal-infection-in-the-newborn#H19>. Published 2015. Accessed May 31, 2016.

All Infectiology/Gonorrhea



Item 132

|                    |   |
|--------------------|---|
| <p><b>Stop</b></p> | <p><b>Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophthalmia neonatorum.</b></p>  |
|                    | <p>They should receive IV antimicrobial therapy and eye irrigations with saline solution immediately and at frequent intervals until discharge is eliminated. Topical antimicrobial treatment alone is inadequate and unnecessary when recommended systemic antimicrobial treatment is given. This statement does not apply to gonococcal ophthalmia neonatorum prophylaxis, which is practiced in certain medical centers by giving topical treatment at birth to all newborn infants.</p> |
|                    | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.</b> Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.</p>   |
| <p>All</p>         | <p>Infectiology/Gonorrhea</p>   |

Item 133

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p><b>Start</b></p> | <p><b>Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection.</b></p>  |
|                     | <p>Follow your institution guideline for dosage. Avoid giving ceftriaxone or administer it with great caution to premature infants till 41 weeks total age, hyperbilirubinemic infants and those receiving calcium-containing intravenous fluids.</p>   |
|                     | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.</b> Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. <i>MMWR Recomm Reports</i>. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.</p> <p><b>Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.</b> Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.</p> |
| <p>All</p>          | <p>Infectiology/Gonorrhea</p>   |

## Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections

Item 134

**Start vancomycin IV until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates.**

**Start**

**Grade of recommendations: C**

**Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al.** Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3). doi:10.1093/cid/ciq146.

<37w GA

Infectiology/MRSA infections

### Definition

**Confirmed congenital infection:**

Treponema pallidum demonstrated by darkfield examination (DFE) or polymerase chain reaction (PCR) in placenta or autopsy material, exudate from suspicious lesions or body fluids, e.g. nasal discharge.

**Presumed congenital infection:**

- Children with a positive treponemal test for syphilis in combination with one or several of the following:
  - persistent rhinitis, condylomata lata, osteitis, periostitis, osteochondritis, ascites, cutaneous and mucous membrane lesions, hepatitis, hepatosplenomegaly, glomerulonephritis, haemolytic anaemia;
  - radiological abnormalities of the long bones suggestive of congenital syphilis;
  - a positive Rapid Plasma Reagin (RPR) test / Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) test in the cerebrospinal fluid;
  - a fourfold increase or more of the T. pallidum Passive Particle Agglutination (TPPA) / T. pallidum Haemagglutination (TPHA) titre in the child's as opposed to the mother's serum (both obtained simultaneously at birth);
  - a fourfold increase or more of the titre of a non-treponemal test in the child's as opposed to the mother's serum (both obtained simultaneously at birth);
  - a fourfold increase or more of the titre of a non-treponemal test within 3 months after birth;
  - a positive anti-treponemal IgM EIA, 19S-IgM-FTA-abs test and/or IgM- immunoblot for T. pallidum in the child's serum;
  - a mother, in whom syphilis was confirmed during pregnancy, but who was not adequately treated either before or during pregnancy.

**Carlin E, Ziza J, Keat A, Janier M.** 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS*. 2014;25(13):901-912. doi:10.1177/0956462414540617.

### Item 135

**In neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery, give benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin.**

Follow your institution guideline for dosage.

### Start

**Grade of recommendations: D**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports*. 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All | Infectiology/Syphilis

**Give 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery.**

Follow your institution guideline for dosage. If mother's nontreponemal serologic titer remained low and stable before and during pregnancy and at delivery (Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) slide test <1:2; rapid plasma reagin (RPR) test <1:4), no treatment is required. If follow-up is uncertain, a single dose of benzathin penicillin G IM can be considered.

### Start

**Grade of recommendations: D**

**Meyer Sauter PM, Trück J, Bosshard PP, et al.** Congenital syphilis in Switzerland: gone, forgotten, on the return. *Swiss Med Wkly.* 2012;141(w13325):1-6. doi:10.4414/smw.2011.13325.

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All Infectiology/Syphilis

## Ureaplasma Urealyticum Infection

**Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates.**

Despite in vitro susceptibility of Ureaplasma spp. to erythromycin and favorable pharmacokinetic activity, trials of erythromycin therapy in ureaplasma-colonized preterm infants have failed to demonstrated efficacy to prevent BPD or to eradicate respiratory tract colonization (C). The efficacy of azithromycin and related macrolide, clarithromycin, to prevent BPD has been assessed in single center studies of at-risk preterm infants, but the safety and optimal dosing regimens for these antibiotics have not been determined in appropriate pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. It is currently unknown whether eradicating Ureaplasma spp. from the preterm respiratory tract with appropriate antibiotic therapy will prevent ureaplasma infection-mediated lung injury (FRN).

### Stop

**Grade of recommendations: D**

**Viscardi RM.** Ureaplasma species: Role in Neonatal Morbidities and Outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):1-14. doi:10.1136/archdischild-2012-303351.

All Infectiology/Ureaplasma Urealyticum Infection  
Macrolides

## Urinary Tract Infection (UTI)

### Urinary tract infection is defined here as:

1. Pyuria as determined with an “enhanced urinalysis” (hemocytometer counting chamber) of  $\geq 10$  WBC/ $\mu$ L;
2. A urine culture colony count of  $\geq 10\,000$  CFU/mL for a single organism.

### Definition Vesico-ureteric reflux (VUR):

Grade I: urine refluxes into the ureter only;

Grade II: urine refluxes into the ureter and up to the kidney without dilation;

Grade III: urine refluxes into the ureter and kidney and causes mild dilation;

Grade IV: urine refluxes into ureter and kidney and causes dilation without twisting of the ureter;

Grade V: urine refluxes into ureter and kidney and causes significant dilation with twisting of the ureter.

**Santoro JD, Carroll VG, Steele RW.** Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Neonates and Young Infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;52(2):111-114. doi:10.1177/0009922812471713.

**UCSF Department of Urology.** Vesicoureteral Reflux (VUR). *Urology care foundation*.

<https://urology.ucsf.edu/patient-care/children/additional/vesicoureteral-reflux>. Published 2016. Accessed June 30, 2016.

Item 138

**Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.**

Follow your institution guidelines for dosage and choice of antibiotic agents.

**Start**

### Grade of recommendations: D

**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Edition. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.

**O'Donovan DJ.** Urinary tract infections in neonates. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-neonates#H776291741>. Published 2015. Accessed June 30, 2016.

**European Association of Urology, Stein R, Dogan HS, et al.** Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007.

All

Infectiology/UTI

Item 139

|             |   |
|-------------|---|
| <b>Stop</b> | <b>Do not use antibiotics for the treatment of neonates with asymptomatic bacteriuria.</b>  |
|             | <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>European Association of Urology, Stein R, Dogan HS, et al.</b> Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. <i>Eur Urol.</i> 2015;67:546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007.</p> |
| All         | Infectiology/UTI<br>Antibiotics   |

Item 140

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Start / stop</b> | <b>Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux.</b>  |
|                     | <p>Antibiotic prophylaxis in order to avoid recurrent UTI is no longer routinely recommended after a UTI but may still be considered when a child is known to have a grade IV or V VUR, or a significant urological anomaly. Grade IV-V are defined as urine refluxes into ureter and kidney and causes dilatation with or without twisting of the ureter.</p> <p><b>Grade of recommendations: D</b></p> <p><b>Canadian Paediatric Society, Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R.</b> Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. <i>Paediatr Child Heal.</i> 2015;20(1):45-47. doi:10.1093/jac/25.4.505.</p> <p><b>European Association of Urology, Stein R, Dogan HS, et al.</b> Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. <i>Eur Urol.</i> 2015;67:546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007.</p> <p><b>Bradley JS, Nelson JD.</b> Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Edition. (<i>American Academy of Pediatrics, ed.</i>). San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.</p> |
| All                 | Infectiology/UTI<br>Antibiotics   |

**Definition**

**Suspicion of Pertussis infection:**  
 Pertussis should be suspected (regardless of vaccination status or wheezing) in the following patients (see 'Clinical suspicion' above):

- Infants <4 months with a cough illness, usually without significant fever, who have:
  - Cough that is not improving (of any duration); the cough may or may not be paroxysmal (movie 1)
  - Rhinorrhea in which the nasal discharge remains watery
  - Apnea, seizures, cyanosis, vomiting, or poor weight gain
  - Leukocytosis with lymphocytosis (WBC count  $\geq 20,000$  cells/microL with  $\geq 50$  percent lymphocytes)
  - Pneumonia

**Yeh S, Mink CM.** Bordetella pertussis infection in infants and children: Clinical features and diagnosis. *UpToDate.com*. [http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis?source=see_link). Published 2016. Accessed August 30, 2016.

Item 141

**Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis.**

Follow your institution guideline for dosage. A person is contagious when < 21 days of cough and < 5 days effective antibiotics. Neonates on macrolide should be monitored for infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS).

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**The Royal Children’s Hospital Melbourne.** Whooping Cough ( Pertussis ). *The Royal Children’s Hospital Melbourne*. [http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Whooping\\_Cough\\_Pertussis/](http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Whooping_Cough_Pertussis/). Published 2016. Accessed June 30, 2016.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

**Amirthalingam G, Pertussis Guidelines Group.** HPA guidelines for the public health management of pertussis. *Heal Prot Agency*. 2012;(October):1-45. [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1287142671506](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1287142671506).

All Infectiology/Pertussis

## Tuberculosis

Item 142

**Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment.**

Prophylaxis for babies born to mothers with active TB is 9 months, and 2-3 months in those born to mothers with inactive TB, if the infant remains asymptomatic. Infants exposed postnatally should be treated 2-3 months after last exposure, if the infant remains asymptomatic. Follow your institution guideline for dosage.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Centre for Communicable Diseases and Infection Control.** Pediatric Tuberculosis. In: Public Health Agency of Canada, ed. *Canadian Tuberculosis Standards*. 7th Editio. Public Health Agency of Canada; 2007. [http://www.lung.ca/cts-sct/pdf/tbstand07\\_e.pdf](http://www.lung.ca/cts-sct/pdf/tbstand07_e.pdf).

**National Institute For Health and Care Excellence.** Tuberculosis. *NICE Clin Guidel*. 2016;33. [nice.org.uk/guidance/ng33](http://nice.org.uk/guidance/ng33).

**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.

All Infectiology/Tuberculosis OR Prevention/Tuberculosis

Item 143

**Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease.**

Follow your institution guideline for dosage.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.

**Mittal H, Das S, Faridi MMA.** Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res*. 2014;140:32-39.

All Infectiology/Tuberculosis



## 10. ENDOCRINOLOGY

### Metabolic Bone Disorder (MBD)

**Definition** **Metabolic Bone Disorder**  
Decreased bone mineral content relative to the expected level of mineralization for a fetus or infant of comparable size or gestational age seen in conjunction with biochemical and/or radiographic changes.

**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.

#### **Risk factors for Metabolic Bone Disorder**

- <32 weeks' gestation or <1500 g birth-weight
- Male gender
- Inadequate nutrition
  - Suboptimal intake
  - Enteral feeds with low mineral content/bioavailability (unfortified expressed breast milk, term formula given to a preterm infant)

**Definition**

- Phosphorus deficiency (primary nutritional reason)
- Vitamin D deficiency
- Prolonged total parenteral nutrition
- Chronic use of drugs that increase mineral excretion (diuretics, dexamethasone, sodium bicarbonate)
- Lack of mechanical stimulation e.g. sedation/paralysis
- Bronchopulmonary dysplasia
- Cholestatic jaundice
- Short gut syndrome (malabsorption of vitamin D and Ca)

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

**Give calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.**

When receiving enteral feed, neonates should be given a fortifier (in breastfed infants) or preterm formula with calcium (3.5-5.5 mmol/kg/day) and phosphate (2.5-4.5 mmol/kg/day).  
 If parenteral nutrition is needed, use parenteral nutrition with optimised calcium and phosphate content (Ca 1.8 mmol/kg/day and PO<sub>4</sub> 1.4 mmol/kg/day) and vitamin D 160-400 IU/kg/day. Maximal mineral accretion rates have been reported with Ca/PO<sub>4</sub> (mol/mol) ratio 1:1.3.  
 In neonates with biochemical features found in metabolic bone disease, aim for the upper end of the recommended range of calcium and phosphate intake to prevent fractures.

**Start**

**Grade of recommendations: D**

**Royal Prince Alfred Hospital Care Newborn.** Metabolic bone disease. *Sydney Local Health District - New South Wales government*. <http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/content/pdf/guidelines/metabolicBD.pdf>. Published 2016. Accessed June 24, 2016.

**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.

**Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al.** Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):203-209. doi:10.1097/MPG.0b013e3181f8b295.

All Prevention/Prevention of MBD OR Endocrinology/MBD

## Item 145

**Give the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease.**

Recommended range are:

When receiving enteral feed, neonate should be given fortifier (for breastfed infant) or preterm formula with calcium (3.5-5.5 mmol/kg/day) and phosphate (2.5-4.5 mmol/kg/day). Do not give Ca and PO<sub>4</sub> at the same time because they may precipitate; so give at alternate feeds.

If parenteral nutrition is needed, use parenteral nutrition with optimised calcium and phosphate content (Ca 1.8 mmol/kg/day and PO<sub>4</sub> 1.4 mmol/kg/day) and vitamin D 160-400 IU/kg/day. Maximal mineral accretion rates have been reported with Ca/PO<sub>4</sub> (mol/mol) ratio 1:1.3.

**Start****Grade of recommendations: D**

**Royal Prince Alfred Hospital Care Newborn.** Metabolic bone disease. *Sydney Local Health District - New South Wales government.* <http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/content/pdf/guidelines/metabolicBD.pdf>. Published 2016. Accessed June 24, 2016.

**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.

**Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al.** Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):203-209. doi:10.1097/MPG.0b013e3181f8b295.

All

Endocrinology/MBD

## Item 146

**Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder.**

In the primary prevention and treatment strategy for MBD, limiting the prolonged exposure to commonly prescribed medications that further reduce mineral stores (e.g. loop diuretics and methylxanthines) or increase bone resorption (e.g. glucocorticoids) is equally important to optimizing nutrition.

**Stop****Grade of recommendations: D**

**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.

**Abrams SA, Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics.** Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676-83. doi:10.1542/peds.2013-0420.

All

Prevention/Prevention of MBD OR Endocrinology/MBD

## Thyroid Disorders (OR Hypothyroidism)

Item 147

**Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a venous TSH concentration > 20 mIU/L.**

**Start**

TFT is normally performed when capillary TSH concentration from blood obtained on neonatal screening was elevated; therefore this recommendation assumes a high capillary TSH value. Imaging should never be allowed to delay the initiation of treatment. Recommended treatment is levothyroxine (L-T4), given at an initial oral dose of 10 –15 µg/kg/day. Infants with very low total T4 or free T4 should be treated with the highest initial dose. Any change in source of the L-T4 (brand) or in formulation (liquid vs tablets) requires retitration of the dose. If intravenous treatment is necessary the dose should be no more than 80% of the oral dose. The dose should then be adjusted according to TSH and FT4 levels.

**Grade of recommendations: D**

**Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al.** European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363–384. doi:10.1159/000358198.

**Rose SR, Brown RS, American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.** Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-2303. doi:10.1542/peds.2006-0915.

All

Endocrinology/Congenital hypothyroidism OR Endocrinology/Thyroid disorders

## Hyperglycemia

### Definition

#### Hyperglycemia

There is no established definition of hyperglycemia. However, start management if:

- two blood sugars are  $\geq 14$  on 2 occasions measured at least 2 hr apart
- or
- blood sugars are  $\geq 12$  on 2 occasions measured at least 2 hr apart with evidence of significant glycosuria (positive on the urine dipstick).

The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, & Southern West Midlands Maternity and Newborn Network. (2015). Neonatal Guidelines 2015-17. Retrieved January 1, 2016, from <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>

### Item 148

**Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia.**

If glucose delivery rate  $> 10$  mg/kg/min, decrease glucose in increments to 6–10 mg/kg/min. If on TPN, 8–10 mg/kg/min is acceptable. Medications that can worsen hyperglycemia include corticosteroids and phenytoin.

### Stop

**Grade of recommendations: D**

**Stark AR, Simmons R.** Neonatal hyperglycemia. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia?> Published 2015. Accessed July 5, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network*. <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Endocrinology/Hyperglycemia

**Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed.**

Other methods of glucose control include decrease of glucose infusion rates, stop of medications predisposing patients to hyperglycemia, and correction of underlying causes of hyperglycemia (i.e., sepsis). Starting dose of insulin is usually 0.05 units/kg/hr, then adjusted according to requirements. Do not include insulin in the total daily fluid intake - it should be titrated on top of the prescribed fluid intake. Monitor the blood glucose concentration, initially once every 2 hours, and once stable at least once every 8 hours.

Aim for a blood glucose concentration between 6 and 10 mmol/L.

To prevent hypoglycaemia in neonate on insulin:

- 6-8 mmol/L and stable -> maintain insulin infusion
- 6-8 mmol/L with a moderate decrease: reduce insulin infusion rate to 50% of present rate
- <6 mmol/L or 6-8 mmol/L with a rapid decrease: stop infusion

**Start /  
stop**

**Grade of recommendations: D**

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network*. <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

**Stark AR, Simmons R.** Neonatal hyperglycemia. *UpToDate.com*. <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia?> Published 2015. Accessed July 5, 2016.

**Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980.

**Alsweiler J.** Hyperglycaemia Causes of Hyperglycaemia Complications of Hyperglycaemia Management of Hyperglycaemia Management of Insulin Infusion. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board*. <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Nutrition/Hyperglycaemia.htm>. Published 2013. Accessed July 4, 2016.

All Endocrinology/Hyperglycemia

**Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition.**

Excess glucose delivery should be avoided to maintain optimal blood glucose concentrations in neonates receiving parenteral nutrition as this may lead to hyperglycemia.

**Stop**

**Grade of recommendations: D**

**Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980.

All Prevention/Prevention of hyperglycemia OR Endocrinology/Hyperglycemia  
Total Parenteral Nutrition (TPN)

|             |  |
|-------------|--|
| <b>Stop</b> | <p><b>Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.</b></p> <p>The use of early insulin therapy to prevent hyperglycemia is not recommended. There has been substantial research regarding the use of early, continuous insulin infusion to prevent hyperglycemia in the neonate. While a number of small studies suggest a benefit, other larger studies have raised significant concerns regarding this practice. Specifically, a large RCT was terminated early due to increased incidence of hypoglycemia and mortality in the early continuous insulin infusion group. A recent Cochrane review also determined that there is insufficient evidence to recommend early, continuous insulin infusion.</p> |
|             | <p><b>Grade of recommendations: A</b></p> <p><b>Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.</b> A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. <i>J Parenter Enter Nutr.</i> 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980.</p>  |
| All         | Prevention/Prevention of hyperglycemia OR Endocrinology/Hyperglycemia OR Prevention/Prevention of hypoglycemia OR Endocrinology/Hypoglycemia<br>Insulin  |

## Hypoglycemia

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Definition</b> | <p><b>Symptoms of hypoglycemia in newborns include:</b> Irritability, tremors, jitteriness, exaggerated Moro reflex, high-pitched cry, seizures, lethargy, floppiness, cyanosis, apnea, poor feeding.</p> <p><b>Neonates at increased risk of hypoglycemia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Symptoms of hypoglycemia</li> <li>2. Large for gestational age (even without maternal diabetes)</li> <li>3. Perinatal stress       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Birth asphyxia/ischemia; cesarean delivery for fetal distress</li> <li>b. Maternal preeclampsia/eclampsia or hypertension</li> <li>c. Intrauterine growth restriction (small for gestational age)</li> <li>d. Meconium aspiration syndrome, erythroblastosis fetalis, polycythemia, hypothermia</li> </ol> </li> <li>4. Premature or postmature delivery</li> <li>5. Infant of diabetic mother</li> <li>6. Family history of a genetic form of hypoglycemia</li> <li>7. Congenital syndromes (eg, Beckwith-Wiedemann), abnormal physical features (eg, midline facial malformations, microphallus)</li> </ol> <p><b>Persistent hypoglycemia</b><br/>Hypoglycemia that persists or occurs for the first time beyond the first 3 days of life.</p> <p><b>Adamkin DH.</b> Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Clinical Report—Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. <i>Pediatrics.</i> 2013;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851.</p> <p><b>Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.</b> Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. <i>J Pediatr.</i> 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.</p> |
|-------------------|--|

**Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective.**

Start with an initial glucose infusion regime of 5.5 mg/kg/min (C). Infants with very low glucose levels, particularly those with levels less than 1.8 mmol/L, should be managed with some expedience, confirming response to intervention in a timely fashion (a response to intravenous interventions should occur within 30 min). Breastfeeding may be continued without risk of overhydration because the volume of colostrum is small. Blood glucose levels should be checked frequently until interventions result in stable glucose levels of 2.6 mmol/L or higher. In neonates with persistent hypoglycemia, consider investigation, consultation and pharmacological intervention if target blood glucose levels are not achieved by intravenous glucose.

### Start

**Grade of recommendations: D**

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Aziz K, Dancey P.** Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Heal.* 2004;(March 2004, reaffirmed in 2016):1-7.

**Queensland Clinical Guidelines Queensland Health.** Maternity and Neonatal Clinical Guideline Induction of labour. *Queensl Gov Dep Heal.* 2015;(April). [www.health.qld.gov.au/qcg](http://www.health.qld.gov.au/qcg).

**Weston P, Harris D, Battin M, Brown J, Hegarty J, Harding J.** Oral dextrose gel for the prevention of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5). doi:10.1002/14651858.CD011027.pub2.

**Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

All

Endocrinology/Hypoglycemia



**Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L.**

Because severe, prolonged, symptomatic hypoglycemia may result in neuronal injury, prompt intervention is necessary for infants who manifest clinical signs and symptoms. At-risk infants with glucose levels less than 1.8 mmol/L on one occasion (assuming one effective feed), or repeatedly less than 2.6 mmol/L, require intervention (C). There should be concurrent investigation and management of the underlying cause. Breastfeeding may be continued without risk of overhydration because the volume of colostrum is small. Blood glucose levels should be checked frequently until interventions result in stable glucose levels of 2.6 mmol/L or higher. In neonates with persistent hypoglycemia, consider investigation, consultation and pharmacological intervention if target blood glucose levels are not achieved by intravenous glucose.

**Start****Grade of recommendations: C**

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Aziz K, Dancey P.** Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Heal.* 2004;(March 2004, reaffirmed in 2016):1-7.

**Adamkin DH, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Clinical Report—Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics.* 2013;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851.

**Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

All | Endocrinology/Hypoglycemia

**11. PHARMACOLOGY****Drug & Breast-Feeding****Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects.**

Different references can be consulted or refer to a specialist (clinical pharmacist or pharmacologist). For example, several reported cases of codeine toxicity, in breastfed neonates (including death) have been published. Keep in mind that drugs given to the breastfeeding mother can also interact with the treatment of the neonate. Here are examples of common sources of information about drugs and lactation:

**Other**

- **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 9th Edition. (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, ed.). California; 2012.

- **Swiss teratogen information service:** <http://www.swisstis.ch/>

- **Centre de référence sur les agents tératogènes** (in french): [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)

**Grade of recommendations: D**All | Pharmacology/Drug & Breast-Feeding  
All

**Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein.**

Although difficult to predict, modification of plasma concentration may occur when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein. Examples of strong inhibitors and inducers used in neonates are:

**Inhibitors:** erythromycine, fluconazole.

**Inducers:** phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Keep in mind that drugs given to the breastfeeding mother can also interact with the treatment of the neonate, if transfer to milk occurs.

Here are examples of common sources of information about drug interactions:

- Lexicomp's Lexi-Interact: <http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp>

- HUG pocket's card, Drug interaction, cytochrome and P-glycoprotein (validated for adult patient):

[http://www.hug-](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf)

[ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/interactions\\_medicamenteuses\\_et\\_cyp450.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf)

- Theriaque: <http://www.theriaque.org/>

Other

**Grade of recommendations: D**

**de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS.** Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1137-1142. doi:10.1136/archdischild-2013-305212.

**Tayman C, Rayyan M, Allegaert K.** Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2011;16(3):170-184. doi:10.5863/1551-6776-16.3.170.

**Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance.** Interactions Medicamenteuses, Cytochromes P450 et p-Glycoproteine (pgp). *Hôpitaux Universitaires de Genève.* [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/interactions\\_medicamenteuses\\_et\\_cyp450.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf). Published 2016. Accessed September 16, 2016.

All

Pharmacology/Drug-drug Interactions

Erythromycine, fluconazole, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

## Various

### Item 156

**Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate)**

Precipitation may occur even when the two products are administered in different tubes and could be potentially lethal. Ceftriaxone can also induce kernicterus in the neonate by displacing bilirubin from plasmatic proteins, and its use should be avoided when possible.

**Stop**

**Grade of recommendations: D / M**

**Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S.** Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. 2009;123(4):e609-13. doi:10.1542/peds.2008-3080.

**Ainsworth SBA.** Neonatal Formulary. 7th ed. (*John Wiley & Sons, ed.*). Chichester, UK; 2015.

**Choonara I, Sammons H.** Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1143-1146. doi:10.1136/archdischild-2014-306853.

**Roche Laboratories Inc.** Product Information: Rocephin IV, IM injection, powder for solution. *Swissmedicinfo.ch*. Swissmedic.ch. Published 2010. Accessed July 25, 2016.

All | Pharmacology/Various  
Calcium, ceftriaxone

### Item 157

**Do not use trimethoprim - sulfamethoxazole in neonates.**

Trimethoprim-sulfamethoxazole is contra-indicated in neonates. Sulphonamides can induce kernicterus in the neonate by displacing bilirubin from plasmatic proteins.

**Stop**

**Grade of recommendations: D**

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. (*American Academy of Pediatrics, ed.*). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

**Choonara I, Sammons H.** Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1143-1146. doi:10.1136/archdischild-2014-306853.

All | Pharmacology/Various  
Trimethoprim - sulfamethoxazole, Co-trimoxazole

**Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism.**

Benzyl alcohol must not be given to premature babies or neonates due to risks of serious adverse effects (gaspings syndrome and deaths have been reported).

Propylenglycol must not be administrated to neonates at a dose higher than 1 mg/kg/day because it could lead to metabolic acidosis.

Excipients identified as known to be harmful to neonates should be avoided as much as possible. The sum of methyl-, ethyl- and propylparaben should not be >10mg/kg/day in oral drugs and propylparaben oral daily intake should not be >2mg/kg/day.

Other excipients known to be harmful in neonates are: polysorbate 80, sodium benzoate, benzalkonium chloride, saccharin sodium, sorbitol and ethanol. High dose and long term use should be avoided when possible.

#### Grade of recommendations: D

Stop

**European Commission.** Guidelines Medicinal products for human use Safety , environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. *Pharm Regul Framew Mark Auth.* 2003.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf).

**Lass J, Naelapää K, Shah U, et al.** Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr.* 2012;12:136. doi:10.1186/1471-2431-12-136.

**Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM.** Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):256-259. doi:10.1097/PCC.0b013e31819a383c.

**Souza A, Santos D, Fonseca S, et al.** Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):935-945. doi:10.1007/s00431-014-2272-z.

**Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al.** Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child.* 2015;100(7):694-699. doi:10.1136/archdischild-2014-307793.

**Committee for Human Medicinal Products (CHMP).** Background review for the excipient propylene glycol. *Eur Med Agency.* 2014;44(EMA/CHMP/334655/2013):1-96.

**Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. *Eur Med Agency.* 2015;44(EMA/CHMP/SWP/272921/2012):1-3.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143139.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143139.pdf).

**Kozarewicz P, European Medicines Agency (EMA).** Preservatives: Are they safe? *Eur Med Agency.* 2010;(May).

**European Food Safety Authority (EFSA).** Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E 214-219). *EFSA J.* 2006;965(October 2000):1-7. doi:10.2903/j.efsa.2007.428.

All

Pharmacology/Various

All

## Annexe 12 : Niveau d'accord avec les items, par chapitre

Tableau 1: Niveau d'accord avec les items, par chapitre. Tout à fait d'accord =1, A peu près d'accord = 2, ni d'accord ni pas d'accord =3, plutôt pas d'accord = 4, Pas du tout d'accord = 5.

| Chapitre (nombre d'item)          | Item avec médiane ≤ 2.6 |            | Item avec >65% de 1 ou 2 |            | Item avec une médiane ≤ 2.6 OU >65% de 1 ou 2 |            | Taux de réponse moyen | Min-max        |
|-----------------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|------------|---|------------|-----------------------|----------------|
|                                   | Nb                      | %          | Nb                       | %          | Nb  | %          | %                     | %              |
| <b>Soins de base (17)</b>         | 16                      | 94%        | 15                       | 88%        | 15  | 88%        | 97%                   | 78-100%        |
| <b>Cardiologie (10)</b>           | 9                       | 90%        | 8                        | 80%        | 8   | 80%        | 98%                   | 89-100%        |
| <b>Hématologie (14)</b>           | 14                      | 100%       | 11                       | 79%        | 11  | 79%        | 90%                   | 67-100%        |
| <b>Pneumologie (20)</b>           | 18                      | 90%        | 15                       | 75%        | 15  | 75%        | 94%                   | 78-100%        |
| <b>Néphrologie (3)</b>            | 3                       | 100%       | 3                        | 100%       | 3   | 100%       | 100%                  | 100-100%       |
| <b>Gastroentérologie (16)</b>     | 13                      | 81%        | 11                       | 85%        | 11  | 85%        | 88%                   | 56-100%        |
| <b>Neurologie (4)</b>             | 4                       | 100%       | 4                        | 100%       | 4   | 100%       | 97%                   | 89-100%        |
| <b>Douleur &amp; Sevrage (12)</b> | 12                      | 100%       | 12                       | 100%       | 12  | 100%       | 92%                   | 67-100%        |
| <b>Infectiologie (47)</b>         | 47                      | 100%       | 47                       | 100%       | 47  | 100%       | 85%                   | 56-100%        |
| <b>Endocrinologie (10)</b>        | 10                      | 100%       | 10                       | 100%       | 10  | 100%       | 94%                   | 78-100%        |
| <b>Pharmacologie (5)</b>          | 5                       | 100%       | 5                        | 100%       | 5   | 100%       | 91%                   | 78-100%        |
| <b>Total (158)</b>                | <b>151</b>              | <b>96%</b> | <b>141</b>               | <b>89%</b> | <b>141</b>                                    | <b>89%</b> | <b>93%</b>            | <b>56-100%</b> |

## Annexe 13 : Résultats intermédiaires du premier tour du Delphi, par item

Tableau 1: Résultats intermédiaires du premier tour du Delphi, par item

| N°                          | Message principal de l'item   | Niv. de rec. | Delphi          |              |         |         |         |                   | Correspondance avec les pratiques |              |            |                    |
|-----------------------------|---|--------------|-----------------|--------------|---------|---------|---------|-------------------|-----------------------------------|--------------|------------|--------------------|
|                             |   |              | Accord          |              | Utilité |         |         | Statut provisoire | Médiane Q1-Q3                     | Tx de 1 et 2 | Opposition | Concordance totale |
|                             |   |              | Médiane Q1 - Q3 | Tx de 1 et 2 | Tx de 1 | Tx de 2 | Tx de 3 |                   |                                   |              |            |                    |
| <b>BASIC MANAGEMENT</b>     |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| <b>Body Care</b>            |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 1                           | Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.   | D / -        | 1<br>1 2        | 89%          | 0%      | 88%     | 13%     | Accepté           | 1<br>1 2                          | 89%          | Non        | Non                |
| 2                           | Stop the use of antiseptics on the uncomplicated umbilical cord in hospitalized neonates.   | A / A-       | 4<br>1 4        | 44%          | 44%     | 44%     | 11%     | Refusé            | 3<br>1 4                          | 44%          | Oui        | Non                |
| <b>Vaccination</b>          |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 3                           | Give a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.  | D            | 1<br>1 1        | 89%          | 89%     | 11%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 89%          | Oui        | Non                |
| 4                           | Recommend vaccine before discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life.   | D            | 1.5<br>1 2      | 100%         | 44%     | 56%     | 0%      | Accepté           | 2<br>1.75<br>2.25                 | 75%          | Oui        | Non                |
| 5                           | Check / give Pertussis vaccination to close contacts of neonates.   | D            | 1<br>1 2        | 89%          | 67%     | 22%     | 11%     | Accepté           | 1.5<br>1 2                        | 88%          | Non        | Non                |
| 6                           | Check / give vaccination to close contacts of neonates.   | D            | 1<br>1 2        | 89%          | 56%     | 33%     | 11%     | Accepté           | 2<br>2 2                          | 88%          | Non        | Non                |
| <b>Parenteral nutrition</b> |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 7                           | Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon.  | A / B        | 1<br>1 1        | 89%          | 89%     | 11%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 100%         | Non        | Non                |
| 8                           | Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN. | B / C        | 1<br>1 1        | 89%          | 100%    | 0%      | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 100%         | Non        | Oui                |
| 9                           | Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition.   | B / C / D    | 1<br>1 2        | 89%          | 78%     | 22%     | 0%      | Accepté           | 2<br>1 2                          | 89%          | Oui        | Non                |
| 10                          | Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition.  | A            | 1<br>1 1        | 100%         | 78%     | 22%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 100%         | Non        | Non                |

| N°                                    | Message principal de l'item  | Niv. de rec. | Delphi          |              |         |         |         |                   | Correspondance avec les pratiques |              |            |                    |
|---------------------------------------|--|--------------|-----------------|--------------|---------|---------|---------|-------------------|-----------------------------------|--------------|------------|--------------------|
|                                       |  |              | Accord          |              | Utilité |         |         | Statut provisoire | Médiane Q1-Q3                     | Tx de 1 et 2 | Opposition | Concordance totale |
|                                       |  |              | Médiane Q1 - Q3 | Tx de 1 et 2 | Tx de 1 | Tx de 2 | Tx de 3 |                   |                                   |              |            |                    |
| 11                                    | Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition.  | A / FRN      | 1<br>1 1        | 100%         | 78%     | 22%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 100%         | Non        | Non                |
| 12                                    | Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates.  | B / C / D    | 1<br>1 1        | 100%         | 67%     | 33%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 100%         | Non        | Non                |
| 13                                    | Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition.   | D            | 1<br>1 2        | 88%          | 33%     | 67%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2.25                       | 75%          | Oui        | Non                |
| 14                                    | Monitor serum triglyceride concentrations and consider a reduction of parenteral lipid dosage in patients with severe unexplained thrombocytopenia.  | D            | 2<br>1.75 3.25  | 63%          | 11%     | 67%     | 22%     | Refusé            | 3<br>2 4                          | 33%          | Non        | Non                |
| 15                                    | Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis.  | C            | 2<br>1 2        | 89%          | 56%     | 44%     | 0%      | Accepté           | 2<br>1 2                          | 78%          | Oui        | Non                |
| 16                                    | Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition.  | D            | 1<br>1 2        | 100%         | 56%     | 44%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 100%         | Non        | Non                |
| 17                                    | Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.   | D            | 1<br>1 3        | 67%          | 67%     | 22%     | 11%     | Accepté           | 1<br>1 2                          | 89%          | Oui        | Non                |
| <b>CARDIOLOGY</b>                     |  |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| <b>Congenital Heart Disease</b>       |  |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 18                                    | Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease. | A            | 1<br>1 1        | 89%          | 100%    | 0%      | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 78%          | Non        | Non                |
| 19                                    | Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment.  | D            | 1<br>1 1        | 78%          | 78%     | 11%     | 11%     | Accepté           | 1<br>1 1                          | 88%          | Non        | Non                |
| 20                                    | Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease.   | M            | 1<br>1 1.25     | 100%         | 89%     | 0%      | 11%     | Accepté           | 1<br>1 2                          | 100%         | Non        | Non                |
| <b>Patent Ductus Arteriosus (PDA)</b> |  |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 21                                    | Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.  | A            | 2<br>1 2        | 78%          | 89%     | 11%     | 0%      | Accepté           | 3<br>2 4                          | 33%          | Oui        | Non                |

| N°   | Message principal de l'item   | Niv. de rec. | Delphi          |              |         |         |         | Statut provisoire | Correspondance avec les pratiques |              |            |                    |
|--|---|--------------|-----------------|--------------|---------|---------|---------|-------------------|-----------------------------------|--------------|------------|--------------------|
|  |   |              | Accord          |              | Utilité |         |         |                   | Médiane Q1-Q3                     | Tx de 1 et 2 | Opposition | Concordance totale |
|  |   |              | Médiane Q1 - Q3 | Tx de 1 et 2 | Tx de 1 | Tx de 2 | Tx de 3 |                   |                                   |              |            |                    |
| 22   | Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA). | A            | 1<br>1 3        | 67%          | 67%     | 22%     | 11%     | Accepté           | 2<br>1 3                          | 63%          | Oui        | Non                |
| 23   | Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA).  | D            | 2<br>1 3        | 56%          | 33%     | 44%     | 22%     | Refusé            | 2<br>1 2.5                        | 75%          | Oui        | Non                |
| 24   | Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.  | FRN          | 1<br>1 2        | 78%          | 67%     | 33%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 78%          | Oui        | Non                |
| 25   | Start digoxin and furosemide in patients < 5 kg with large patent ductus arteriosus (PDA) and symptomatic left-to-right shunt resulting in heart failure.             | D            | 4<br>4 5        | 0%           | 29%     | 57%     | 14%     | Refusé            | 4<br>3.75 4                       | 0%           | Non        | Non                |
| <b>Hypotension</b>                               |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 26   | Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW<1500g) with hypotension.  | A            | 2<br>1 3        | 67%          | 100%    | 0%      | 0%      | Accepté           | 3<br>2 3                          | 33%          | Non        | Non                |
| 27   | Consider dopamin as first line treatment in VLBW infant (BW <1500g) with hypotension of unknown cause.  | A            | 2<br>2 3        | 67%          | 78%     | 11%     | 11%     | Accepté           | 2.5<br>2 3.25                     | 50%          | Oui        | Non                |
| <b>HEMATOLOGY</b>                                |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| <b>Anemia</b>                                    |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 28   | Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed.                    | A / D        | 2<br>1 4        | 56%          | 67%     | 22%     | 11%     | Refusé            | 4<br>1 4                          | 44%          | Oui        | Non                |
| 29   | Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk at 2 months of life.   | A / D / FRN  | 2<br>2 2        | 78%          | 56%     | 44%     | 0%      | Accepté           | 2<br>2 4                          | 67%          | Non        | Non                |
| <b>Coagulation disorders</b>                     |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 30   | Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumon.  | D            | 1.5<br>1 2      | 88%          | 25%     | 75%     | 0%      | Accepté           | 1.5<br>1 2                        | 83%          | Non        | Non                |
| 31   | Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.  | D            | 1<br>1 1        | 100%         | 89%     | 11%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 100%         | Non        | Oui                |
| <b>Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction</b> |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 32   | Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of <30x109/L.  | D            | 2<br>1 3        | 71%          | 78%     | 22%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 88%          | Non        | Non                |



| N°                                    | Message principal de l'item   | Niv. de rec. | Delphi          |              |         |         |         | Statut provisoire | Correspondance avec les pratiques |              |            |                    |
|---------------------------------------|---|--------------|-----------------|--------------|---------|---------|---------|-------------------|-----------------------------------|--------------|------------|--------------------|
|                                       |   |              | Accord          |              | Utilité |         |         |                   | Médiane Q1-Q3                     | Tx de 1 et 2 | Opposition | Concordance totale |
|                                       |   |              | Médiane Q1 - Q3 | Tx de 1 et 2 | Tx de 1 | Tx de 2 | Tx de 3 |                   |                                   |              |            |                    |
| 33                                    | Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x10 <sup>9</sup> /L and minor bleeding or those at risk for major bleeding.  | D            | 1<br>1 1        | 100%         | 89%     | 11%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 1                          | 100%         | Non        | Non                |
| 34                                    | Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count 50-99x10 <sup>9</sup> /L only if bleeding is present.   | D            | 1<br>1 2        | 89%          | 67%     | 33%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 89%          | Non        | Non                |
| 35                                    | Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count 100-150x10 <sup>9</sup> /L) even if bleeding.  | D            | 1<br>1 2        | 88%          | 67%     | 33%     | 0%      | Accepté           | 1<br>1 2                          | 88%          | Oui        | Non                |
| 36                                    | Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x10 <sup>9</sup> /L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT). | D            | 1<br>1 2        | 100%         | 50%     | 38%     | 13%     | Accepté           | 1<br>1 1.5                        | 100%         | Non        | Non                |
| 37                                    | Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of 30x10 <sup>9</sup> /L or clinical bleeding is present.                                   | D            | 2<br>1.25 2     | 100%         | 67%     | 33%     | 0%      | Accepté           | 2<br>1.25 2                       | 100%         | Non        | Non                |
| <b>Vasospasms and Thromboembolism</b> |   |              |                 |              |         |         |         |                   |                                   |              |            |                    |
| 38                                    | Start continuous infusion of low dose unfractionned heparin (UFH) in neonates with central venous access devices (CVAD), umbilical arterial catheter (UAC) or arterial catheters to prevent occlusion.  | A            | 2<br>1 3        | 67%          | 67%     | 33%     | 0%      | Accepté           | 2<br>1 3                          | 67%          | Oui        | Non                |
| 39                                    | Consider alteplase or urokinase to restore catheter permeability only after appropriate clinical assessment of neonates with central venous catheter occlusion.   | D            | 2.5<br>1 4.25   | 50%          | 13%     | 50%     | 38%     | Refusé            | 3.5<br>1 4                        | 38%          | Oui        | Non                |
| 40                                    | Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.  | B / -        | 1<br>1 2        | 100%         | 75%     | 13%     | 13%     | Accepté           | 2<br>1 2                          | 88%          | Oui        | Non                |
| 41                                    | Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism.  | D            | 1.5<br>1 3      | 63%          | 22%     | 56%     | 22%     | Refusé            | 2<br>1 2.5                        | 71%          | Oui        | Non                |

| PNEUMOLOGY   |   |         |               |      |      |     |     |         |             |      |     |     |
|--|---|---------|---------------|------|------|-----|-----|---------|-------------|------|-----|-----|
| Pneumothorax   |   |         |               |      |      |     |     |         |             |      |     |     |
| 42   | Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax.  | B / D   | 1<br>1 1      | 100% | 78%  | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2    | 100% | Non | Non |
| Apnea of Prematurity                                       |   |         |               |      |      |     |     |         |             |      |     |     |
| 43   | Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.                 | A       | 1<br>1 1      | 89%  | 89%  | 0%  | 11% | Accepté | 1<br>1 1    | 89%  | Non | Non |
| 44   | Reassess the indication of caffeine citrate in neonates >28 weeks of gestational age who do not require positive pressure support. Await the occurrence of apnea before initiating therapy. | A       | 3<br>2 4      | 50%  | 44%  | 44% | 11% | Refusé  | 3<br>2 4    | 44%  | Oui | Non |
| 45   | Reassess the need for caffeine citrate treatment.   | A       | 1<br>1 3      | 56%  | 56%  | 22% | 22% | Refusé  | 2<br>1 3    | 67%  | Non | Non |
| 46   | Reassess the indication of doxapram treatment.  | FRN     | 2<br>1.75 2.5 | 75%  | 22%  | 67% | 11% | Accepté | 2<br>1.75 3 | 63%  | Oui | Non |
| 47   | Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea.   | C       | 1<br>1 1      | 100% | 63%  | 25% | 13% | Accepté | 1.5<br>1 2  | 88%  | Non | Non |
| Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)                           |   |         |               |      |      |     |     |         |             |      |     |     |
| 48   | Consider Vitamin A treatment intramuscularly in all infants <1000 grams.  | A       | 4<br>2.5 4    | 29%  | 25%  | 50% | 25% | Refusé  | 4<br>4 4    | 0%   | Non | Non |
| 49   | Start prophylactic low-dose of hydrocortisone in the first week of life in extremely preterm infants (<28w GA).   | A       | 2<br>2 4      | 67%  | 78%  | 11% | 11% | Accepté | 4<br>4 4    | 11%  | Oui | Non |
| 50   | Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia.  | A       | 1<br>1 1      | 78%  | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 1<br>1 2    | 78%  | Oui | Non |
| 51   | Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates.  | D / FRN | 1<br>1 1.25   | 88%  | 88%  | 13% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.25 | 100% | Non | Non |
| 52   | Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.  | D       | 1<br>1 2      | 89%  | 67%  | 22% | 11% | Accepté | 1<br>1 2    | 89%  | Oui | Non |
| Respiratory Distress Syndrome (= Hyaline Membrane Disease) |   |         |               |      |      |     |     |         |             |      |     |     |
| 53   | Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.30.  | B       | 2<br>1 2      | 100% | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 2<br>1 2    | 89%  | Oui | Non |
| 54   | Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40.  | B       | 2<br>1 2      | 89%  | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 2<br>2 2    | 89%  | Oui | Non |
| Meconium Aspiration Syndrome (MAS)                         |   |         |               |      |      |     |     |         |             |      |     |     |
| 55   | Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to MAS.  | D       | 1.5<br>1 2    | 88%  | 56%  | 33% | 11% | Accepté | 1<br>1 2    | 89%  | Non | Non |

|  |   |       |               |      |     |     |     |         |                |      |     |     |
|--|---|-------|---------------|------|-----|-----|-----|---------|----------------|------|-----|-----|
| 56   | Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone.   | D     | 1<br>1 2      | 89%  | 78% | 22% | 0%  | Accepté | 2<br>1 3       | 56%  | Oui | Non |
| 57   | Give a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen.   | A     | 2<br>1.75 3   | 63%  | 50% | 25% | 25% | Refusé  | 3<br>2 3       | 38%  | Non | Non |
| <b>Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)</b>   |   |       |               |      |     |     |     |         |                |      |     |     |
| 58   | Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.  | A     | 1<br>1 1      | 100% | 89% | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2       | 100% | Non | Non |
| 59   | Start dobutamine in neonates with PPHN.   | D     | 1.5<br>1 2.25 | 75%  | 67% | 33% | 0%  | Accepté | 2<br>1.75 3    | 63%  | Oui | Non |
| 60   | Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN.  | FRN   | 1<br>1 1      | 100% | 78% | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1       | 100% | Non | Oui |
| 61   | Do not use milrinone in the management of PPHN.   | FRN   | 2<br>1 3      | 56%  | 33% | 67% | 0%  | Refusé  | 1<br>1 2       | 78%  | Non | Non |
| <b>NEPHROLOGY</b>  |   |       |               |      |     |     |     |         |                |      |     |     |
| <b>Acute Kidney Injury (AKI)</b>                                 |   |       |               |      |     |     |     |         |                |      |     |     |
| 62   | Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants.  | D     | 2<br>1 3      | 67%  | 63% | 0%  | 38% | Accepté | 3<br>2 3       | 44%  | Oui | Non |
| 63   | Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with AKI (stage 1-3).  | D     | 2<br>1 2      | 78%  | 56% | 33% | 11% | Accepté | 2<br>1 2       | 78%  | Oui | Non |
| 64   | Consider dosage adjustment for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist. | D     | 1<br>1 1      | 100% | 67% | 33% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2       | 100% | Non | Non |
| <b>GASTROENTEROLOGY</b>  |   |       |               |      |     |     |     |         |                |      |     |     |
| <b>Direct hyperbilirubinemia (Conjugated Hyperbilirubinemia)</b> |   |       |               |      |     |     |     |         |                |      |     |     |
| 65   | Give a caloric intake of approximately 125% more of the recommended dietary intake in neonates with cholestasis.                                | D     | 2<br>2 3      | 57%  | 29% | 43% | 29% | Refusé  | 3<br>2.25 3.75 | 33%  | Non | Non |
| 66   | Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition. | C     | 1.5<br>1 2    | 100% | 44% | 56% | 0%  | Accepté | 2<br>1 2       | 100% | Non | Non |
| 67   | Give adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia.   | D     | 1<br>1 1      | 100% | 57% | 43% | 0%  | Accepté | 2<br>1 2       | 100% | Non | Non |
| 68   | Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis.   | D     | 1<br>1 1      | 100% | 75% | 25% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.5     | 100% | Non | Non |
| 69   | Consider erythromycin in preterm neonates on parenteral nutrition who fail to establish adequate enteral nutrition.                             | A     | 3.5<br>2.75 4 | 25%  | 14% | 57% | 29% | Refusé  | 3<br>3 4       | 11%  | Non | Non |
| 70   | Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia.   | C / D | 1<br>1 1      | 100% | 44% | 44% | 11% | Accepté | 1<br>1 1       | 88%  | Oui | Non |

|  |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
|--|--|-------|---------------|------|-----|-----|-----|---------|------------------|------|-----|-----|
| 71   | Consider measuring ammonia levels and trace elements levels (Zn, Cr, Cu) in infants who develop conjugated hyperbilirubinemia while on Total Parenteral Nutrition (TPN).                                     | D     | 3<br>2 3.25   | 38%  | 17% | 50% | 33% | Refusé  | 3.5<br>2.75 4    | 25%  | Non | Non |
| <b>Indirect hyperbilirubinemia (Unconjugated Hyperbilirubinemia)</b> |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
| 72   | Give supplemental fluids only in infants receiving intensive phototherapy.   | A / B | 3<br>1 4      | 43%  | 38% | 50% | 13% | Refusé  | 2.5<br>1 3       | 50%  | Oui | Non |
| 73   | Give intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment.         | D     | 1<br>1 2      | 88%  | 38% | 50% | 13% | Accepté | 1<br>1 1.25      | 88%  | Oui | Non |
| <b>Necrotizing Enterocolitis (NEC)</b>                               |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
| 74   | Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.   | A     | 2<br>1.75 3   | 63%  | 71% | 29% | 0%  | Refusé  | 1<br>1 3         | 67%  | Oui | Non |
| 75   | Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC.  | D     | 1<br>1 1      | 89%  | 89% | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1         | 89%  | Non | Non |
| 76   | Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC.  | A     | 1<br>1 1      | 89%  | 67% | 11% | 22% | Accepté | 1<br>1 1         | 100% | Non | Oui |
| 77   | Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC.   | B / D | 1<br>1 2      | 89%  | 89% | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2         | 89%  | Non | Non |
| <b>Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract</b>                |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
| 78   | Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic.   | D     | 1<br>1 1      | 89%  | 56% | 22% | 22% | Accepté | 1<br>1 1         | 100% | Non | Non |
| <b>Gastroesophageal Reflux</b>                                       |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
| 79   | Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed. | D     | 1<br>1 4      | 67%  | 56% | 44% | 0%  | Accepté | 2<br>2 3         | 56%  | Oui | Non |
| 80   | Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.  | -     | 1<br>1 1      | 89%  | 56% | 44% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2         | 78%  | Oui | Non |
| <b>NEUROLOGY</b>   |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
| <b>Seizures</b>  |  |       |               |      |     |     |     |         |                  |      |     |     |
| 81   | Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.  | D     | 1<br>1 1      | 89%  | 89% | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1         | 89%  | Oui | Non |
| 82   | Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistent seizures, despite adequate phenobarbital treatment.  | D     | 2<br>1 2      | 78%  | 67% | 22% | 11% | Accepté | 2<br>1 2         | 78%  | Oui | Non |
| 83   | Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography.  | D     | 1.5<br>1 2.25 | 75%  | 44% | 56% | 0%  | Accepté | 2.5<br>1.75 3.25 | 50%  | Oui | Non |
| 84   | Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause.  | D     | 1<br>1 2      | 100% | 33% | 67% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2         | 88%  | Non | Non |

**PAIN, SEDATION & NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME**

**Pain, Analgesia & Sedation**

|    |   |     |          |      |      |     |     |         |          |      |     |     |
|----|---|-----|----------|------|------|-----|-----|---------|----------|------|-----|-----|
| 85 | Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if appropriate.   | D   | 1<br>1 1 | 89%  | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1 | 89%  | Oui | Non |
| 86 | Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions.   | D   | 1<br>1 2 | 78%  | 78%  | 22% | 0%  | Accepté | 11 2     | 89%  | Non | Non |
| 87 | Do not use nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAID) as analgesics.  | D   | 1<br>1 1 | 100% | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1 | 100% | Non | Non |
| 88 | Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment. | D   | 1<br>1 1 | 100% | 78%  | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1 | 100% | Non | Non |
| 89 | Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary.                                   | D   | 1<br>1 1 | 100% | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1 | 100% | Non | Non |
| 90 | Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain.  | FRN | 1<br>1 1 | 89%  | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 1<br>1 1 | 89%  | Non | Non |
| 91 | Do not use ketamine treatment for routine management of pain.   | FRN | 1<br>1 3 | 67%  | 56%  | 33% | 11% | Accepté | 1<br>1 2 | 78%  | Non | Non |

**Neonatal Abstinence Syndrome (NAS)**

|    |   |   |            |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
|----|---|---|------------|------|-----|-----|-----|---------|-------------|------|-----|-----|
| 92 | Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing NAS. This may mitigate the need for medication. | D | 1<br>1 1.5 | 75%  | 78% | 22% | 0%  | Accepté | 2<br>1 3    | 67%  | Oui | Non |
| 93 | Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed.  | D | 1<br>1 1   | 100% | 78% | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| 94 | Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS.   | D | 1<br>1 1.5 | 100% | 63% | 38% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.5  | 100% | Non | Non |
| 95 | Start phenobarbital as the first line pharmacological treatment for NAS when non-opioids, multiple or unknown consumption are used by the mother and supportive measures failed.  | D | 1.5<br>1 2 | 83%  | 50% | 38% | 13% | Accepté | 2<br>1 4    | 57%  | Oui | Non |
| 96 | Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids.   | D | 1<br>1 1.5 | 86%  | 63% | 38% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2.25 | 75%  | Oui | Non |

**INFECTIOLOGY**

**Meningitis**

|    |  |   |          |     |      |    |    |         |          |      |     |     |
|----|--|---|----------|-----|------|----|----|---------|----------|------|-----|-----|
| 97 | Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis. | D | 1<br>1 1 | 89% | 100% | 0% | 0% | Accepté | 1<br>1 1 | 100% | Non | Non |
|----|--|---|----------|-----|------|----|----|---------|----------|------|-----|-----|

|   |  |     |              |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
|---|--|-----|--------------|------|------|-----|-----|---------|--------------|------|-----|-----|
| 98  | Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics.           | D   | 1<br>1 1     | 100% | 78%  | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2     | 78%  | Non | Non |
| 99  | Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.   | FRN | 1<br>1 2     | 89%  | 56%  | 33% | 11% | Accepté | 1<br>1 1     | 89%  | Oui | Non |
| <b>Sepsis</b>                             |  |     |              |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 100                                       | Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). Indication of treatment should be reassessed.       | D   | 1<br>1 2     | 89%  | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 1<br>1 2     | 78%  | Oui | Non |
| 101                                       | Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.  | B   | 1<br>1 1     | 78%  | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 89%  | Oui | Non |
| 102                                       | Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.  | D   | 1<br>1 1     | 100% | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 89%  | Non | Non |
| 103                                       | Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases   | D   | 1<br>1 2     | 88%  | 56%  | 44% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 100% | Non | Non |
| 104                                       | Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis.   | A   | 1<br>1 1     | 100% | 44%  | 56% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 100% | Non | Oui |
| 105                                       | Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates.   | FRN | 1<br>1 1     | 100% | 44%  | 44% | 11% | Accepté | 1<br>1 1     | 89%  | Non | Non |
| <b>Hepatitis</b>                          |  |     |              |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 106                                       | Give an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Give Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site. | D   | 1<br>1 1     | 100% | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 89%  | Oui | Non |
| 107                                       | Do not use <u>early</u> hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection).   | D   | 1<br>1 1     | 88%  | 56%  | 22% | 22% | Accepté | 1<br>1 1     | 88%  | Oui | Non |
| <b>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</b> |  |     |              |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 108                                       | Stop antiretroviral treatment in neonates born to HIV-infected mothers who have received antiretroviral therapy since the second trimester at the latest and are stable (undetectable viremia).  | D   | 1.5<br>1 3.5 | 67%  | 75%  | 25% | 0%  | Accepté | 1.5<br>1 3.5 | 67%  | Oui | Non |

|  |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
|--|---|---|-------------|------|-----|-----|-----|---------|-------------|------|-----|-----|
| 109                                      | Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable. | D | 1<br>1 1    | 100% | 89% | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Oui |
| 110                                      | Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection.   | D | 1<br>1 1    | 100% | 75% | 25% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Oui |
| <b>Respiratory Syncytial Virus (RSV)</b> |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
| 111                                      | Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD).  | D | 1<br>1 2    | 89%  | 67% | 33% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Oui |
| 112                                      | Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors.  | D | 1<br>1 1    | 89%  | 67% | 33% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| 113                                      | Do not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates.  | D | 1<br>1 2.25 | 75%  | 50% | 50% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| 114                                      | Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.   | D | 1<br>1 1    | 88%  | 50% | 38% | 13% | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Oui |
| <b>Toxoplasmosis</b>                     |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
| 115                                      | Neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable, should be treated with a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during their first year of life.                                     | D | 1<br>1 1.25 | 88%  | 44% | 56% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2    | 88%  | Non | Non |
| 116                                      | Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.  | - | 1<br>1 1    | 100% | 29% | 71% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| <b>Cytomegalovirus (CMV)</b>             |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
| 117                                      | Start antiviral treatment within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening.   | D | 1<br>1 2    | 89%  | 78% | 11% | 11% | Accepté | 1<br>1 1.25 | 88%  | Oui | Non |
| 118                                      | Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection  | D | 1<br>1 2.25 | 75%  | 56% | 44% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2    | 88%  | Non | Non |
| <b>Herpes Simplex Virus (HSV)</b>        |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
| 119                                      | Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV.  | A | 1<br>1 1    | 100% | 89% | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| 120                                      | Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvement.   | D | 1<br>1 1.75 | 83%  | 71% | 29% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Oui |

| Varicella-Zoster Virus (VZV) |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
|------------------------------|---|---|-------------|------|-----|-----|-----|---------|-------------|------|-----|-----|
| 121                          | Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV). | D | 1<br>1 1.25 | 100% | 78% | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.25 | 100% | Non | Non |
| 122                          | Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates ≥28w GA or ≥1000g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), <u>only</u> if born to mother who has no or unknown history of varicella.  | D | 1.5<br>1 2  | 88%  | 67% | 33% | 0%  | Accepté | 2<br>1 2    | 88%  | Oui | Non |
| 123                          | Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease seven days prior to or 2 days after delivery.  | D | 1<br>1 1    | 100% | 71% | 29% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Oui |
| 124                          | Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection.  | D | 1<br>1 1    | 89%  | 78% | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 88%  | Oui | Non |
| 125                          | Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) if neonatal chickenpox has developed.   | D | 1<br>1 1    | 83%  | 71% | 29% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| Chlamydia                    |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
| 126                          | Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia).   | D | 1<br>1 1    | 100% | 43% | 57% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1    | 100% | Non | Non |
| 127                          | Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.   | D | 1<br>1 1.5  | 86%  | 57% | 43% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.75 | 100% | Non | Non |
| 128                          | Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not available in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.  | D | 1<br>1 1.75 | 100% | 50% | 50% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.75 | 100% | Non | Non |
| 129                          | Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates.  | D | 1<br>1 1    | 80%  | 43% | 57% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.75 | 100% | Non | Non |
| Gonorrhea                    |   |   |             |      |     |     |     |         |             |      |     |     |
| 130                          | Give 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhea.   | D | 1<br>1 2.25 | 75%  | 33% | 56% | 11% | Accepté | 2<br>1 3    | 63%  | Oui | Non |
| 131                          | Give 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophthalmia neonatorum or other localized gonococcal infection.   | D | 1<br>1 2    | 88%  | 50% | 50% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.5  | 86%  | Oui | Non |
| 132                          | Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophthalmia neonatorum.  | D | 1<br>1 1.75 | 100% | 57% | 29% | 14% | Accepté | 1<br>1 2    | 100% | Non | Non |



|  |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
|--|---|---|-------------|------|------|-----|-----|---------|--------------|------|-----|-----|
| 133  | Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection.  | D | 1<br>1 1    | 100% | 57%  | 43% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 100% | Non | Non |
| <b>Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections</b> |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 134  | Start vancomycin IV until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates. | C | 1<br>1 1    | 100% | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 100% | Non | Oui |
| <b>Syphilis</b>  |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 135  | In neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery, give benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin.                              | D | 1<br>1 1.25 | 100% | 56%  | 22% | 22% | Accepté | 1<br>1 1.25  | 100% | Non | Non |
| 136  | Give 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery.   | D | 1<br>1 2    | 100% | 63%  | 25% | 13% | Accepté | 1.5<br>1 2   | 100% | Non | Non |
| <b>Ureaplasma Urealyticum Infection</b>                              |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 137  | Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates.  | D | 1<br>1 3    | 67%  | 22%  | 56% | 22% | Accepté | 1<br>1 2     | 78%  | Oui | Non |
| <b>Urinary Tract Infection (UTI)</b>                                 |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 138  | Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.  | D | 11 1        | 88%  | 63%  | 38% | 0%  | Accepté | 11 1         | 88%  | Non | Non |
| 139  | Do not use antibiotics for the treatment of neonates with asymptomatic bacteriuria.   | D | 1.5<br>1 2  | 83%  | 50%  | 50% | 0%  | Accepté | 1.5<br>1 2   | 83%  | Oui | Non |
| 140  | Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux.   | D | 2<br>1.75 2 | 88%  | 56%  | 33% | 11% | Accepté | 1.5<br>1 2.5 | 75%  | Oui | Non |
| <b>Pertussis</b>   |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 141  | Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis.  | D | 1<br>1 2    | 100% | 67%  | 33% | 0%  | Accepté | 2<br>1.25 2  | 100% | Non | Non |
| <b>Tuberculosis</b>  |   |   |             |      |      |     |     |         |              |      |     |     |
| 142  | Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment.                    | D | 1.5<br>1 2  | 83%  | 63%  | 38% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1.25  | 100% | Non | Non |
| 143  | Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease.   | D | 1<br>1 1    | 100% | 50%  | 50% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1     | 100% | Non | Non |

| ENDOCRINOLOGY                         |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
|---------------------------------------|---|---|-------------|------|------|-----|-----|---------|---------------|------|-----|-----|
| Metabolic Bone Disorder (MBD)         |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| 144                                   | Give calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.   | D | 1<br>1 1    | 100% | 100% | 0%  | 0%  | Accepté | 1<br>1 1      | 100% | Non | Oui |
| 145                                   | Give the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease.  | D | 1<br>1 2    | 100% | 67%  | 22% | 11% | Accepté | 1.5<br>1 2    | 100% | Non | Non |
| 146                                   | Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder.  | D | 1<br>1 2    | 89%  | 33%  | 67% | 0%  | Accepté | 1<br>1 2      | 100% | Non | Non |
| Thyroid Disorders (OR Hypothyroidism) |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| 147                                   | Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a <u>venous</u> TSH concentration > 20 mIU/L. | D | 1<br>1 1.25 | 100% | 67%  | 33% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1      | 100% | Non | Non |
| Hyperglycemia                         |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| 148                                   | Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia.  | D | 1.5<br>1 2  | 88%  | 56%  | 22% | 22% | Accepté | 1.5<br>1 2    | 100% | Non | Non |
| 149                                   | Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed.   | D | 1<br>1 2    | 89%  | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1      | 100% | Non | Non |
| 150                                   | Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition.  | D | 1<br>1 2    | 100% | 38%  | 50% | 13% | Accepté | 1<br>1 1.5    | 100% | Non | Non |
| 151                                   | Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.  | A | 1<br>1 1    | 88%  | 63%  | 25% | 13% | Accepté | 1<br>1 1      | 100% | Non | Non |
| Hypoglycemia                          |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| 152                                   | Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective.  | D | 1<br>1 2    | 100% | 78%  | 11% | 11% | Accepté | 1<br>1 2      | 89%  | Non | Non |
| 153                                   | Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L.  | C | 1<br>1 1    | 89%  | 89%  | 11% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1      | 89%  | Non | Non |
| PHARMACOLOGY                          |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| Drug & Breast-Feeding                 |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| 154                                   | Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects.   | D | 1<br>1 1    | 100% | 78%  | 22% | 0%  | Accepté | 1<br>1 1      | 100% | Non | Non |
| Drug-drug Interactions                |   |   |             |      |      |     |     |         |               |      |     |     |
| 155                                   | Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein.  | D | 1<br>1 1    | 100% | 63%  | 38% | 0%  | Accepté | 1.5<br>1 2.25 | 75%  | Non | Non |

| Various |  |       |                    |      |     |     |     |         |                    |     |     |     |
|---------|--|-------|--------------------|------|-----|-----|-----|---------|--------------------|-----|-----|-----|
| 156     | Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate)   | D / M | <b>1</b><br>1 1.5  | 100% | 63% | 25% | 13% | Accepté | <b>1</b><br>1 2    | 86% | Oui | Non |
| 157     | Do not use trimethoprim - sulfamethoxazole in neonates.  | D     | <b>2</b><br>1 2.25 | 75%  | 44% | 44% | 11% | Accepté | <b>2</b><br>1 2.5  | 71% | Oui | Non |
| 158     | Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism. | D     | <b>2</b><br>1 2    | 100% | 38% | 63% | 0%  | Accepté | <b>2</b><br>1 2.25 | 75% | Non | Non |

## Annexe 14 : Niveau d'utilité des items, par chapitre

Tableau 1: Niveau d'utilité des items, par chapitre

| Chapitre (nombre d'item)          | Item jugés essentiels par >85% des experts |            | Item jugés essentiels ou utile par >85% des experts |            | Taux de réponse moyen par item | Min-max        |
|-----------------------------------|--|------------|---|------------|--------------------------------|----------------|
|                                   | Nb   | %          | Nb  | %          | %                              | %              |
| <b>Soins de base (17)</b>         | 3  | 18%        | 16  | 94%        | 99%                            | 89-100%        |
| <b>Cardiologie (10)</b>           | 4  | 40%        | 9   | 90%        | 98%                            | 78-100%        |
| <b>Hématologie (14)</b>           | 2  | 14%        | 12  | 86%        | 94%                            | 67-100%        |
| <b>Pneumologie (20)</b>           | 6  | 30%        | 17  | 85%        | 98%                            | 89-100%        |
| <b>Néphrologie (3)</b>            | 0  | 0%         | 2   | 67%        | 96%                            | 89-100%        |
| <b>Gastroentérologie (16)</b>     | 2  | 13%        | 11  | 69%        | 90%                            | 67-100%        |
| <b>Neurologie (4)</b>             | 1  | 25%        | 4   | 100%       | 100%                           | 100-100%       |
| <b>Douleur &amp; Sevrage (12)</b> | 4  | 33%        | 12  | 100%       | 97%                            | 89-100%        |
| <b>Infectiologie (47)</b>         | 8  | 17%        | 44  | 94%        | 92%                            | 67-100%        |
| <b>Endocrinologie (10)</b>        | 3  | 30%        | 9   | 90%        | 98%                            | 89-100%        |
| <b>Pharmacologie (5)</b>          | 0  | 0%         | 5   | 100%       | 93%                            | 89-100%        |
| <b>Total</b>                      | <b>33</b>                                  | <b>21%</b> | <b>141</b>  | <b>89%</b> | <b>95%</b>                     | <b>67-100%</b> |

## Annexe 15 : Classement des 53 premiers items selon le niveau d'utilité, par catégorie de priorité

Tableau 1: Classement des 53 premiers items selon le niveau d'utilité, par catégorie de priorité

| Priorité        | Item            | Définition de la catégorie de priorité               | Classement des items |
|-----------------|-----------------|--|----------------------|
| <b>A</b>        | <u>Item 8</u>   | 100% essentiel                                       | 1-11                 |
|                 | <u>Item 18</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 26</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 50</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 53</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 90</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 97</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 100</u> |  |                      |
|                 | <u>Item 106</u> |  |                      |
|                 | <u>Item 134</u> |  |                      |
|                 | <u>Item 144</u> |  |                      |
| <b>B</b>        | <u>Item 3</u>   | >85% mais <100% essentiel ET 100% essentiel ou utile | 12-31                |
|                 | <u>Item 7</u>   |  |                      |
|                 | <u>Item 21</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 31</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 33</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 51</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 54</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 58</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 75</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 77</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 81</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 85</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 87</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 89</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 101</u> |  |                      |
|                 | <u>Item 102</u> |  |                      |
| <u>Item 109</u> |                 |  |                      |
| <u>Item 119</u> |                 |  |                      |
| <u>Item 149</u> |                 |  |                      |
| <u>Item 153</u> |                 |  |                      |
| <b>C</b>        | <u>Item 20</u>  | >85% mais <100% essentiel ET >85% essentiel ou utile | 32-33                |
|                 | <u>Item 43</u>  |  |                      |
| <b>D</b>        | <u>Item 9</u>   | >75%-85% essentiel ET 100% essentiel ou utile        | 34-48                |
|                 | <u>Item 10</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 11</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 32</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 42</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 56</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 60</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 86</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 88</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 92</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 93</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 98</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 121</u> |  |                      |
| <u>Item 124</u> |                 |  |                      |
| <u>Item 154</u> |                 |  |                      |
| <b>E</b>        | <u>Item 19</u>  | >75%-85% essentiel ET >85% essentiel ou utile        | 49-53                |
|                 | <u>Item 27</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 49</u>  |  |                      |
|                 | <u>Item 117</u> |  |                      |
|                 | <u>Item 153</u> |  |                      |

## Annexe 16 : Niveau de concordance avec les pratiques des experts, par chapitre

Tableau 1: Niveau de concordance avec les pratiques des experts, par chapitre.

| Chapitre (nombre d'item)          | Items correspondant aux pratiques de tous les experts |           | Items correspondant ou presque aux pratiques de tous les experts |            | Items avec désaccord fort |            | Items avec accord fort |           | Taux de réponse moyen par item | Min-max        |
|-----------------------------------|---|-----------|--|------------|---------------------------|------------|------------------------|-----------|--------------------------------|----------------|
|                                   | Nb  | %         | Nb   | %          | Nb                        | %          | Nb                     | %         | %                              | %              |
| <b>Soins de base (17)</b>         | 1   | 6%        | 6  | 35%        | 7                         | 41%        | 1                      | 6%        | 97%                            | 89-100%        |
| <b>Cardiologie (10)</b>           | 0   | 0%        | 1  | 10%        | 5                         | 50%        | 0                      | 0%        | 94%                            | 89-100%        |
| <b>Hématologie (14)</b>           | 1   | 7%        | 4  | 29%        | 6                         | 43%        | 1                      | 7%        | 89%                            | 67-100%        |
| <b>Pneumologie (20)</b>           | 1   | 5%        | 4  | 20%        | 9                         | 45%        | 2                      | 10%       | 97%                            | 89-100%        |
| <b>Néphrologie (3)</b>            | 0   | 0%        | 1  | 33%        | 2                         | 67%        | 0                      | 0%        | 100%                           | 100-100%       |
| <b>Gastroentérologie (16)</b>     | 1   | 6%        | 5  | 31%        | 6                         | 38%        | 1                      | 6%        | 90%                            | 56-100%        |
| <b>Neurologie (4)</b>             | 0   | 0%        | 0  | 0%         | 3                         | 75%        | 0                      | 0%        | 94%                            | 89-100%        |
| <b>Douleur &amp; Sevrage (12)</b> | 0   | 0%        | 5  | 42%        | 4                         | 33%        | 0                      | 0%        | 95%                            | 78-100%        |
| <b>Infectiologie (47)</b>         | 8   | 17%       | 27   | 57%        | 14                        | 30%        | 8                      | 17%       | 82%                            | 44-100%        |
| <b>Endocrinologie (10)</b>        | 1   | 10%       | 8  | 80%        | 0                         | 0%         | 1                      | 10%       | 90%                            | 78-100%        |
| <b>Pharmacologie (5)</b>          | 0   | 0%        | 1  | 20%        | 2                         | 40%        | 0                      | 0%        | 94%                            | 78-100%        |
| <b>Total (158)</b>                | <b>13</b>   | <b>8%</b> | <b>62</b>  | <b>39%</b> | <b>58</b>                 | <b>37%</b> | <b>14</b>              | <b>9%</b> | <b>90%</b>                     | <b>44-100%</b> |

## Annexe 17 : Taux de réponse selon les questions, par chapitre

Tableau 1: Taux de réponse selon les questions, par chapitre.

| Chapitre (nombre d'item)          | Accord         |                | Utilité        |                | Correspondance avec les pratiques |                | Moyenne globale |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|-----------------|
|                                   | Taux moyen [%] | Min-max [%]    | Taux moyen [%] | Min-Max [%]    | Taux moyen [%]                    | Min-Max [%]    |                 |
| <b>Soins de base (17)</b>         | 97%            | 78-100%        | 99%            | 89-100%        | 97%                               | 89-100%        | <b>98%</b>      |
| <b>Cardiologie (10)</b>           | 98%            | 89-100%        | 98%            | 78-100%        | 94%                               | 89-100%        | <b>97%</b>      |
| <b>Hématologie (14)</b>           | 90%            | 67-100%        | 94%            | 67-100%        | 89%                               | 67-100%        | <b>91%</b>      |
| <b>Pneumologie (20)</b>           | 94%            | 78-100%        | 98%            | 89-100%        | 97%                               | 89-100%        | <b>96%</b>      |
| <b>Néphrologie (3)</b>            | 100%           | 100-100%       | 96%            | 89-100%        | 100%                              | 100-100%       | <b>99%</b>      |
| <b>Gastroentérologie (16)</b>     | 88%            | 56-100%        | 90%            | 67-100%        | 90%                               | 56-100%        | <b>89%</b>      |
| <b>Neurologie (4)</b>             | 97%            | 89-100%        | 100%           | 100-100%       | 94%                               | 89-100%        | <b>97%</b>      |
| <b>Douleur &amp; Sevrage (12)</b> | 92%            | 67-100%        | 97%            | 89-100%        | 95%                               | 78-100%        | <b>95%</b>      |
| <b>Infectiologie (47)</b>         | 85%            | 56-100%        | 92%            | 67-100%        | 82%                               | 44-100%        | <b>86%</b>      |
| <b>Endocrinologie (10)</b>        | 94%            | 78-100%        | 98%            | 89-100%        | 90%                               | 78-100%        | <b>94%</b>      |
| <b>Pharmacologie (5)</b>          | 91%            | 78-100%        | 93%            | 89-100%        | 94%                               | 78-100%        | <b>93%</b>      |
| <b>Total (158)</b>                | <b>91%</b>     | <b>56-100%</b> | <b>95%</b>     | <b>67-100%</b> | <b>90%</b>                        | <b>44-100%</b> | <b>92%</b>      |