

# **Amélioration de la Qualité et de la Sécurité du Processus des Injections Intraveineuses Continues**

## **aux Soins Intensifs de Néonatalogie et de Pédiatrie :**

### **Avantage des Concentrations Standards sur les Concentrations Variables?**

#### **Éléments de réponse par une étude pilote de simulation**

par  
Salim SENHAJI

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

Genève, janvier 2014

---

#### **Supervision**

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

Prof. Peter Rimensberger, Médecin-chef, Service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques, HUG

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

## Résumé

Ce travail s'intéresse à la comparaison de deux méthodes de préparation des perfusions intraveineuses continues dans l'unité de soins intensifs médico-chirurgicale pédiatrique des HUG et à leur impact sur la prescription médicale et la précision de la dose administrée. La méthode actuellement employée découle d'une règle mathématique (« règle des 6 ») qui permet de corrélérer un débit à une dose en faisant varier les concentrations des médicaments. Les recommandations actuelles de la littérature et d'institutions actives dans le domaine de la sécurité des patients préconisent l'utilisation de concentrations standards en raison des risques liés à la « règle des 6 » notamment sur les étapes de calcul et de dilutions qui sont des sources de défaillances potentielles et à préjudices graves.

Le premier objectif du travail était d'évaluer les pratiques en matière de préparation des perfusions IV continues dans d'autres hôpitaux européens. L'enquête a laquelle près de 100 hôpitaux dans 22 pays ont répondu a montré qu'un quart des unités affirmait utiliser les concentrations standards dans plus de 80% des cas. Les médicaments utilisés étaient principalement des médicaments à haut risque et l'emploi de concentrations standards était considéré comme une stratégie d'amélioration de la sécurité.

Une étude en environnement de simulation a été conduite dans un second temps et a permis de comparer la fiabilité du processus actuel et de le comparer à un processus redessiné, basé sur la prescription et la préparation de solutions à concentration fixe et standardisée. Les résultats de cette étude ont permis de montrer que la prescription avec « la règle des 6 » était un processus à haute fréquence d'erreur avec une détectabilité *in process* peu fiable, notamment au niveau du calcul de la concentration. Le processus basé sur les concentrations standards permettrait de sécuriser la prescription en supprimant toutes les étapes de calculs par sélection d'une concentration programmée dans le système de prescription. En revanche, l'étude a montré une grande hétérogénéité dans le choix des concentrations standards par les médecins. Concernant les étapes de préparation et d'administration, l'étude a permis de montrer que les concentrations standards permettaient d'économiser du temps, d'être plus précis dans la concentration préparée et d'éviter des erreurs importantes. Par contre, les concentrations standards n'ont pas amélioré la sécurité quant à la dose administrée en raison d'imprécisions importantes sur le débit. Ces écarts découlaient de facteurs inhérents à la méthode (arrondis de débit) et de facteurs humains (mauvaise utilisation de la formule de calcul).

L'utilisation d'un plus grand nombre de concentrations standards, la réduction de la dépendance au facteur humain et le recours aux technologies de l'information et de la communication (smart-pumps) seraient des pistes à envisager avant l'implémentation des concentrations standards.

# Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>i</b>
<b>Table des matières</b>	<b>ii</b>
<b>Liste des symboles, abréviations et acronymes</b>	<b>iv</b>
<b>Remerciements</b>	<b>vi</b>
<b>1. CONTEXTE</b>	<b>1</b>
<b>2. ELEMENTS DE THEORIE</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Médicaments injectables par voie parentérale</b>	<b>7</b>
2.1.1 Historique de l'injection parentérale	7
2.1.2 Administration de médicaments par voie parentérale	8
2.1.3 Administration par voie intraveineuse	8
2.1.4 Matériels d'administration	9
2.1.4.1 La technologie smart-pump	10
<b>2.2 Les soins intensifs de pédiatrie</b>	<b>11</b>
2.2.1 La mission du service de néonatalogie et soins intensifs pédiatriques des HUG <sup>23</sup>	11
2.2.2 L'unité de néonatalogie	11
2.2.3 L'unité de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie	12
<b>2.3 La sécurité médicamenteuse en pédiatrie</b>	<b>13</b>
2.3.1 L'erreur médicamenteuse	13
2.3.2 Etiologie des erreurs médicamenteuses	15
2.3.3 Epidémiologie de l'erreur médicamenteuse	17
2.3.4 Incidence des erreurs chez l'enfant	18
2.3.5 Facteurs de risque chez l'enfant	18
<b>2.4 Méthodes de préparation des perfusions continues</b>	<b>21</b>
2.4.1 Concentrations variables des perfusions	21
2.4.2 Concentrations standards des perfusions	29
<b>2.5 Conclusion</b>	<b>38</b>
<b>2.6 Objectif du travail</b>	<b>38</b>
<b>3. ENQUÊTE EUROPEENNE SUR LES PRATIQUES DE PREPARATION ET D'ADMINISTRATION DES PERFUSIONS CONTINUES INTRAVEINEUSES</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Introduction</b>	<b>40</b>
<b>3.2 Objectifs</b>	<b>40</b>
<b>3.3 Méthodologie</b>	<b>40</b>
3.3.1 Outil pour la réalisation de l'enquête	40
3.3.2 Mode de diffusion	41
3.3.3 Architecture de l'enquête	42
<b>3.4 Résultats</b>	<b>43</b>
3.4.1 Généralités	43
3.4.2 Niveau d'utilisation des concentrations standards	44
3.4.3 Types de médicaments utilisés en concentration standard	47
3.4.4 Implémentation des technologies de l'information et de la communication	48
3.4.5 Concentration standard : stratégie pour diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses ?	49
3.4.6 Facteurs contributifs au succès ou à l'échec de l'implémentation des concentrations standards	49

<b>3.5 Discussion</b>	<b>49</b>
<b>3.6 Conclusion</b>	<b>51</b>
<b>4. ETUDE DE SIMULATION DE L'UTILISATION DE CONCENTRATIONS STANDARDS EN COMPARAISON AVEC LA « REGLE DES 6 »</b>	<b>52</b>
<b>4.1 Introduction</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Méthodologie</b>	<b>53</b>
4.2.1 Design de l'étude	53
4.2.2 Cas pour l'étude de simulation	54
4.2.3 Protocole d'étude expérimentale sur la prescription	57
4.2.4 Protocole d'étude expérimentale sur la préparation & l'administration	64
4.2.5 Recrutement, rémunération	72
4.2.6 Confidentialité	72
<b>4.3 Résultats</b>	<b>73</b>
4.3.1 Partie #1: prescription (médecins USI-PED)	73
4.3.2 Partie #2: préparation & administration	81
<b>4.4 Discussion</b>	<b>92</b>
4.4.1 Expériences de prescription	92
4.4.2 Expériences de préparation et d'administration	96
4.4.3 Biais de l'étude	100
<b>4.5 Conclusion</b>	<b>101</b>
<b>5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b>	<b>102</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>108</b>
<b>7. ANNEXES</b>	<b>112</b>

## Liste des symboles, abréviations et acronymes

ADE	Adverse Drug Event (Evénement indésirable médicamenteux)
ADR	Adverse Drug Reaction (Effet indésirable médicamenteux)
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
CIVAS	Centralized IntraVenous Additive Service
CPAP	Continuous Positive Air Pressure
CQFD	Ce qu'il fallait démontrer
CYP	Cytochrome
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
ECMO	EtraCorporeal Membrane Oxygenation (Oxygénation par membrane extra-corporelle)
ESPNIC	European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care
DEA	Département de l'Enfant et de l'Adolescent (Pédiatrie – HUG)
GSASA	Association Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des Hôpitaux
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
IM	Intra-musculaire
IV	Intraveineux
IVD	Intraveineux direct (push)
IVL	Intraveineux lent
IVC	Intraveineux continu
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
IQR	Interquartile range (écart interquartile)
JCAHO	The Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations
ME	Medication Error (Erreur médicamenteuse)
NCC MERP	The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
Néonate	Néonatalogie
NPSA	National Patient Safety Agency
n.s.	Non significatif
PC	Poids Corporel (kg)
PICU	Pediatric Intensive Care Unit (Unité de soins intensifs de pédiatrie)
PPAG	Pediatric Pharmacy Advocacy Group
s	Seconde
SIA	Service des Soins intensifs adultes (HUG)
STD	Standard
USA	United States of America
USIPED	Unité de Soins Intensifs Médico-chirurgicale Pédiatrique (HUG)
VAR	Variable

“Ce qui compte, ce n’est pas la force des coups que tu donnes,  
c’est le nombre de coups que tu encaisses tout en continuant  
d’avancer”

*Rocky Balboa*

## Remerciements

Mes sincères remerciements s'adressent en premier lieu au Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef de la pharmacie des HUG et responsable de ce travail de mémoire et de la formation MAS, que ce soit pour ses nombreuses idées originales dans l'élaboration de l'étude de simulation, pour son entière disponibilité ainsi que pour la confiance qu'il m'accorde. Un immense merci également au Docteur Caroline Fonzo-Christe, pharmacienne responsable du secteur d'assistance pharmaceutique et superviseuse de ce travail, pour sa grande rigueur, son précieux sens critique et son entière disponibilité. Je la remercie également infiniment de m'avoir soutenue moralement tout au long de ce travail et pour son partage de son expérience en pédiatrie. Merci à vous !

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. Merci aux Docteurs Caroline Luhmann-Lunt et Regula Corbelli pour leur aide dans l'élaboration du questionnaire de l'enquête européenne et pour la mise en place de l'étude de simulation sur la prescription. Merci au Docteur Oliver Karam, médecin adjoint du service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques, pour avoir testé « en pilote » l'expérience de prescription et m'avoir aidé pour le recrutement des médecins.

Merci à Valérie Gardaz, infirmière assistante à la responsable des soins du service APSI, pour son accord et son aide dans le recrutement des infirmiers(-ères) des soins intensifs adultes.

Je tiens à remercier maintenant un certain nombre de personnes sans qui cette étude n'aurait jamais pu être réalisée. Dans un premier temps, un grand merci aux infirmiers(-ères) et aux médecins qui ont eu l'amabilité de participer à l'étude de simulation ! Merci au Docteur Sandrine Fleury, pharmacienne responsable du laboratoire contrôle qualité de la pharmacie des HUG, pour avoir réalisé l'analyse des préparations (plus de 1000 préparations d'échantillons!). Merci également à toutes les personnes qui ont pu participer à la préparation des échantillons: Jean-Frédéric et Marco. Je tiens à remercier infiniment Véronique Launoy, infirmière responsable de l'unité de soins intensifs médico-chirurgicale pédiatrique, pour son entière disponibilité et pour son aide dans le recrutement des infirmières de son unité. Merci à Nathalie Bochaton, infirmière spécialiste clinique, pour avoir partagé son expérience dans le domaine de la préparation des médicaments aux USI. Un grand merci à Yann Levy-Jamet, référant applicatif SISIF, pour toute la partie informatique de l'expérience de prescription et la mise à disposition de son bureau pour le déroulement de l'expérience.

Un grand merci au Dr Christophe Combescure, bio-statisticien aux HUG, pour son aide précieuse dans l'analyse des données de l'étude de simulation.

Je tiens à remercier tous mes collègues de la pharmacie des HUG et plus particulièrement mes collègues MAS (ou ex-MAS), Doctorants (et ex-Doctorants) et collègues du local MAS: Christel,

Laurent, Cécilia, Marco, Mapi, Lucie, Delphine, Liliane, Thérèse, Olivia, Stéphanie, Sandrine, Anne-Laure, Bertrand, Claude et Laure-Zoé, merci pour les moments partagés durant ces trois années riches en émotions et expériences!

Un merci à Stéphanie Martignoni, pharmacienne au CHUV, pour avoir été ma binôme MAS durant ces trois années de formation. Je lui souhaite plein de succès et de bonheur dans sa vie professionnelle et privée !

Pour terminer, je tiens à remercier chaleureusement ma famille et mes amis pour leur soutien tout au long de ces trois années. Merci à Floriane pour son soutien inconditionnel depuis des années et aussi pour m'avoir donné le plus beau des cadeaux cet été !

Je tiens à dédicacer ce mémoire à mes parents, Verena et Latif Senhaji. Après plus de 40 ans dans le monde du travail, ils peuvent désormais profiter des belles années qui s'offrent à eux ! Je leur souhaite une très belle retraite, en bonne santé et remplie de beaux projets !

Je tiens également à dédicacer ce mémoire à Sebastien Waller, mon ami qui nous a fait une terrible frayeur ce printemps. Je te souhaite de tout cœur la meilleure des récupérations!

---

# 1. CONTEXTE

Novembre 2012, j'effectue mon stage au sein du secteur d'assistance pharmaceutique de la pharmacie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). La mission principale de ce secteur est d'optimiser le bon usage du médicament à l'hôpital durant toutes les étapes de son circuit, en particulier celle de l'administration. Afin d'y parvenir, un service de renseignements pharmaceutiques par téléphone et sur site est proposé afin de répondre aux questions du corps médical et soignant.

J'assure le service de renseignement téléphonique lorsque l'unité de soins intensifs médico-chirurgicale pédiatrique (USI-PED) nous demande de revoir les dilutions des médicaments injectables qui sont administrés à un nourrisson de 7 kg. En restriction hydrique sévère suite à une intervention chirurgicale cardiaque, l'apport d'eau amené par les multiples perfusions doit être diminué. On nous demande de vérifier si les dilutions des injectables utilisés sont au maximum de leur concentration. Le but est de diminuer le volume de perfusion pour augmenter les apports caloriques en nutrition parentérale. L'enfant est équipé d'un cathéter central à triple lumières (trois voies physiquement séparées dans un seul et unique cathéter) et de deux cathéters périphériques, un veineux et un artériel. En plus des divers branchements permettant de surveiller les fonctions vitales comme la fonction respiratoire et cardiaque, un ventilateur mécanique assure le support respiratoire de l'enfant.

Les médicaments suivants sont perfusés aux doses et débits suivants :

- *adrénaline 0.05 ug/kg/min ; débit 0.3 mL/h*
- *milrinone 0.5 ug/kg/min ; débit 0.5 mL/h*
- *kétamine 1 à 10 ug/kg/min ; débit 0.2 à 2 mL/h*
- *dexmédétomidine 0.2 à 1 ug/kg/h ; débit 0.2 à 1 mL/h*
- *fentanyl 0.5 ug/kg/h ; débit 0.5 mL/h*

Les médicaments injectables suivants sont également administrés par intermittence aux posologies suivantes :

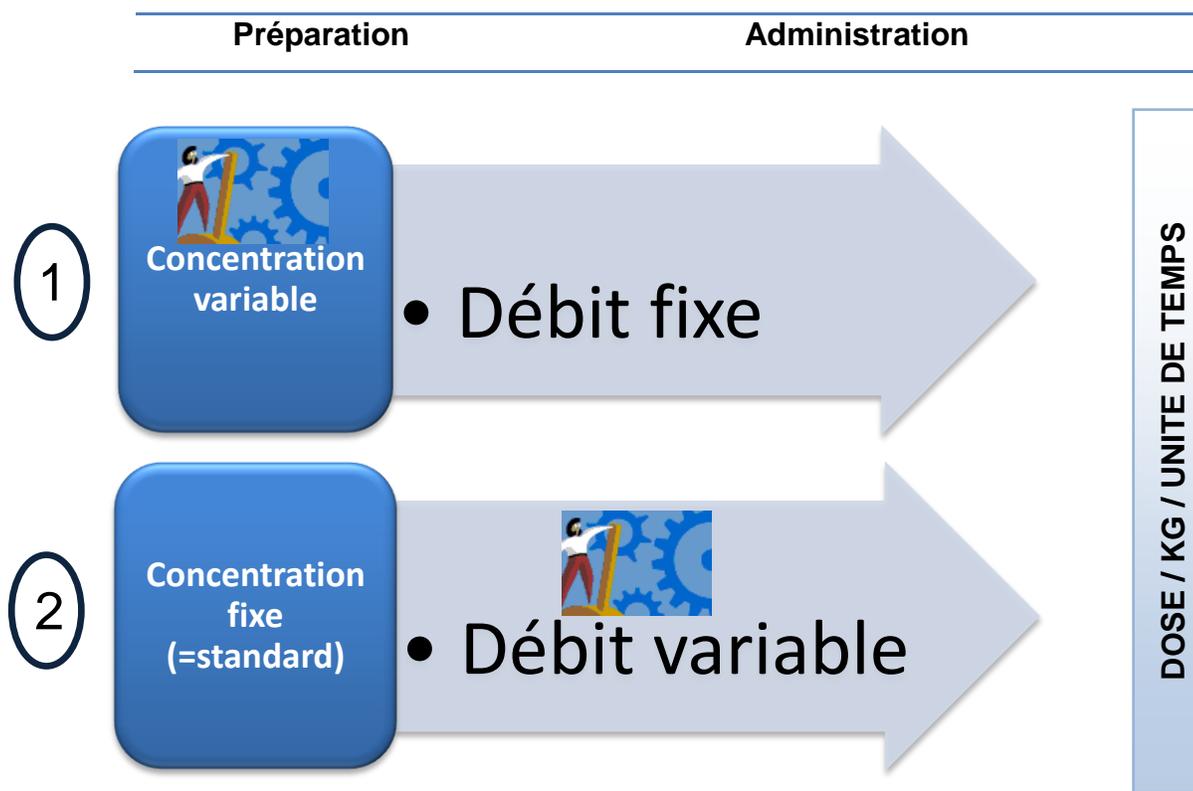
- *caspofungine 18 mg 1 fois par 24h*
- *métronidazole 50 mg 1 fois toutes les 6 h*
- *imipénème + cilastatine 150 mg 1 fois toutes les 6 h*
- *vancomycine 67 mg aux 32 h*
- *esoméprazole 10 mg 1 fois par jour*
- *atracurium 3.5 mg aux 12 h*

Si j'ai décidé de vous présenter ce cas en guise d'introduction, c'est pour deux raisons :

- premièrement, c'est pour illustrer le type de patients et la complexité des pathologies et des traitements médicamenteux rencontrés en majorité dans une unité de soins intensifs ;
- deuxièmement, c'est pour présenter la méthode utilisée dans l'unité pour doser un médicament injectable administré de façon continue en fonction du poids corporel.

Deux méthodes sont possibles et reposent sur des philosophies de travail différentes qui consistent (Figure 1):

- 1) à **adapter les concentrations** des perfusions en fonction du poids corporel et d'une valeur de débit que l'on veut standardiser ; *(concentration variable)*
- 2) ou à **adapter les débits** en fonction du poids corporel à partir d'une concentration fixe. *(concentration standard)*



**Figure 1** : illustration des deux méthodes d'administration des perfusions continues chez l'enfant.

1.

Concentration variable (variable = concentration) ; 2. Concentration fixe : (variable = débit). Le personnage aux commandes de la barre représente « le bras de levier », soit le paramètre qui varie pour adapter la dose à administrer.

Aux USI-PED, la méthode utilisée est celle des concentrations variables (méthode 1). Elle consiste à utiliser une règle de calcul basée sur le poids appelée « règle des 6 ». Une formule simplifiée permet de calculer le nombre de milligrammes du médicament X à diluer dans un certain volume de solvant Y pour obtenir un ratio 1:1 entre le débit en mL/h et la dose en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Ainsi, la dose est numériquement corrélée à une valeur de débit et l'étape d'administration se trouve ainsi simplifiée. Chaque préparation est adaptée au poids corporel de l'enfant et la quantité de principe actif par unité de volume (concentration) est par conséquent différente d'un patient à l'autre (concentrations variables). A titre d'exemple, les médicaments administrés de façon continue chez l'enfant de 7 kg sont préparés à l'aide de la « règle des 6 » en utilisant les règles de calculs suivants :

<b>Médicament</b>	<b>Préparation</b>	<b>Administration</b>
<i>adrénaline</i>	1 mL/h=0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → 0.12 mg X PC ad 10 mL ( <b>84 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math></b> )	0.2 mL/h = 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
<i>milrinone</i>	1 mL/h=1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → 0.6 mg X PC ad 10 mL ( <b>0.2 mg/mL</b> )	0.5 mL/h = 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
<i>kétamine</i>	1 mL/h=5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → 6mg X PC ad 20 mL ( <b>1.73 mg/mL</b> )	0.2 à 2 mL/h = 1 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
<i>dexmédéto.</i>	1 mL/h=1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ → 0.02 X PC ad 20 mL ( <b>4 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math></b> )	0.2 à 1 mL/h = 0.2 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
<i>fentanyl</i>	1 mL/h= 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ → 0.01 mg X PC ad 10 mL ( <b>7 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math></b> )	0.5 mL/h = 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

Depuis une dizaine d'années, plusieurs organisations (Institute for Safe Medication Practices (USA), Pediatric Pharmacy Advocacy Group (USA), The Joint Commission (USA), National Patient Safety Agency en Angleterre (UK)) promouvant la sécurité des patients ont publié des alertes sur les risques inhérents à cette méthode, en insistant particulièrement sur les étapes de calcul et de dilutions qui sont des sources de défaillances potentielles. Ces organisations préconisent d'utiliser des concentrations standards en arguant sur le fait que l'utilisation de concentrations fixes permettrait de supprimer les étapes de calcul, faciliterait la prescription et la préparation en utilisant des solutions du commerce, et augmenterait ainsi la sécurité du processus de préparation du médicament injectable<sup>1-4</sup>.

La pharmacie des HUG déploie depuis plus de 10 ans des activités de routine sur site et conduit divers projets de recherche en pédiatrie et plus particulièrement en néonatalogie et aux soins intensifs pédiatriques. Une analyse prospective des risques AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité) réalisée sur le processus d'utilisation des médicaments injectables aux USI-PED avait permis de percevoir et quantifier les risques à toutes les étapes, de la prescription à l'administration<sup>5</sup>. Le but d'une telle méthode était d'identifier les modes de défaillance (identifier ce qui pourrait mal se passer) et de quantifier leur criticité. Comme attendu, les étapes de préparation et d'administration des médicaments injectables ont révélé une forte probabilité de défaillances préjudiciables pour le patient. Le top 5 des modes de défaillance comprenait par ordre décroissant la contamination microbienne durant la préparation (indice de criticité (IC)=432, sur un maximum de 810), l'erreur de dosage durant la préparation (IC=343), un débit erroné (IC=317), les incompatibilités physico-chimiques durant l'administration (IC=314) et les erreurs de dilution lors de la préparation

(IC= 312). Pour sécuriser les étapes de préparation, des mesures ont été implémentées dans le service. Il s'agit par exemple, pour n'en citer que quelques-unes, de la mise à disposition de fioles de dilution pour éviter les prélèvements de faibles volumes et de la constitution d'un tableau sur les incompatibilités médicamenteuses lors de l'administration.

De plus, le service a fait l'acquisition de smart-pumps, appareils de perfusion dit intelligents, pour augmenter la sécurité d'administration des médicaments. Ces appareils sont équipés d'une bibliothèque de médicaments avec des limites minimales et maximales de concentration et de débit et un système d'alerte si les limites sont transgressées. La gestion centralisée informatisée permet également de supprimer des calculs, de faciliter la sélection du médicament et d'intégrer des messages à but informatif à l'attention du soignant<sup>6</sup>. Malheureusement, le déploiement de cette technologie n'a pas été optimal, en raison en particulier des difficultés d'utilisation dans certaines situations cliniques<sup>7</sup>. De plus, il est intéressant de rajouter que lorsqu'elle est utilisée avec des dilutions variables, cette technologie ne permet pas de sécuriser pleinement le processus d'administration. En effet, les données de dilution doivent être rentrées manuellement pour chaque préparation, augmentant alors certainement le risque d'erreur de programmation<sup>8</sup>.

Avant d'aborder les aspects pratiques de mon travail, le chapitre suivant aura pour mission d'apporter quelques éléments de théorie. Il débutera par une brève présentation de l'injection des médicaments par voie parentérale et de la médecine intensive pédiatrique. Suivra une partie sur la sécurité médicamenteuse et les facteurs de risques dans la population pédiatrique. Seront ensuite abordées les méthodes de préparation des médicaments injectables administrés de façon continue (perfusions intraveineuses continues) en milieu de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie. La méthode actuelle des USI-PED (« règle des 6 ») sera décrite dans son processus global. Une revue des études ayant évalué son utilisation sera réalisée, de même que celles ayant évalué l'utilisation de concentration standard.

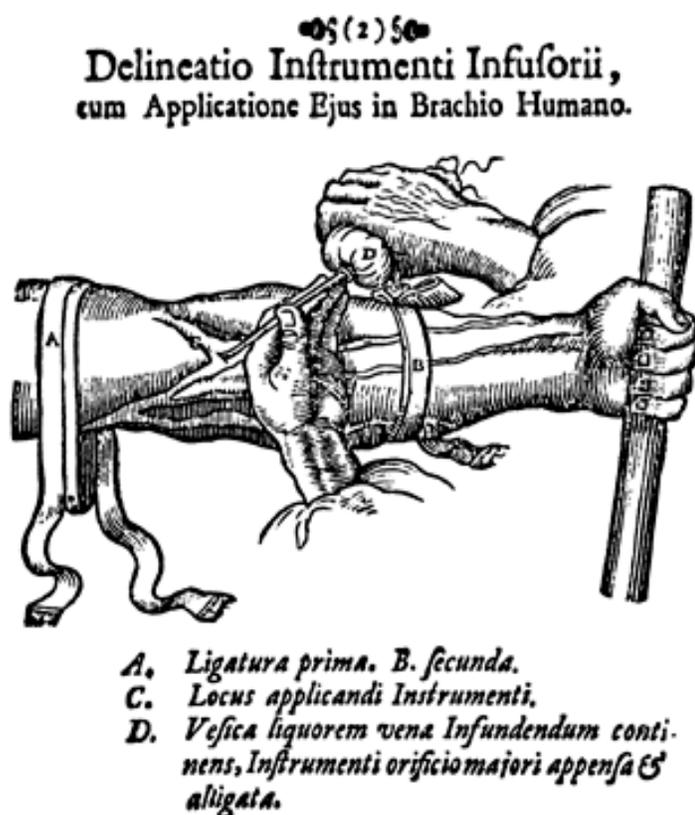
---

## 2. ELEMENTS DE THEORIE

## 2.1 Médicaments injectables par voie parentérale

### 2.1.1 Historique de l'injection parentérale<sup>9, 10</sup>

Bien que les saignées, les clystères et les canules fussent déjà connues depuis l'Antiquité, il faut attendre l'année 1689, moins de cinquante ans après la description de la circulation sanguine par William Harvey, pour que l'injection intraveineuse soit citée dans un livre. L'ouvrage « Nouvelle chirurgie médicale et raisonnée » décrit la *chirurgia infusoria*, opération « pour infuser des liqueurs médicamenteuses immédiatement dans les veines » et rapporte le succès d'une anesthésie pratiquée chez un chien par injection « dans les vaisseaux » d'un extrait liquide d'opium. A cette époque, le dispositif d'injection utilisé consistait en une tige creuse à laquelle était fixée une vessie d'origine animale.



**Image 1** : représentation de la "seringue" comme une vessie fixée soigneusement à une tige creuse (MAJOR, *Chirurgia Infusoria placidis* (1668))<sup>11</sup>

Des injections intraveineuses étaient administrées au XVIIIème siècle dans des essais physiologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à des fins thérapeutiques, sans toutefois obtenir une réelle importance sur le plan médical. Les effets indésirables, provoqués très certainement par le manque de qualité pharmacologique et microbiologique des préparations et du matériel d'injection, étaient dans la plupart des cas trop dissuasifs pour compenser les rares succès. Une autre difficulté était d'introduire un liquide dans la veine à travers la peau. Il faut attendre 1853 pour que Karl Pravaz développe le système que

l'on utilise encore aujourd'hui : une seringue (en verre) avec une aiguille creuse fixée dessus et un piston propulsé en avant à l'aide d'un filetage. Wood publia en 1858 un rapport sur une seringue graduée en verre sur laquelle était fixée une fine aiguille creuse. Luer, dont la technologie est toujours utilisée actuellement, inventa la première seringue en verre à piston munie d'un cône pour y fixer l'aiguille (système d'aiguille amovible). En 1860, Pasteur développe les techniques de stérilisation par immersion dans l'eau bouillante.

En 1881, Landerer introduit en clinique les injections intraveineuses pour des traitements postopératoires par perfusion au moyen de seringues. Il était le premier à utiliser une nouvelle technique qui consistait à mettre un garrot pour permettre une ponction de la veine directement à travers la peau. Auparavant, une incision de la peau était pratiquée avant chaque injection afin d'exposer la veine au piqueur.

La découverte des groupes sanguins en 1901 par Karl Landsteiner est à la base des transfusions sanguines modernes. Il faut toutefois attendre l'introduction de deux substances, la strophantine (un cardiotonique) par Albert Fränkel et l'arsphénamine (un agent chimiothérapeutique) par Paul Ehrlich au début du XX<sup>ème</sup> siècle pour que l'injection intraveineuse trouve réellement son utilité.

Après la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, du matériel à usage unique de grande qualité technique et microbiologique a progressivement remplacé les produits réutilisables pour des raisons d'hygiène et de rationalisation. Le traitement parentéral et notamment la voie intraveineuse joue aujourd'hui un rôle considérable dans la médecine intensive : apport de substances médicamenteuses, apport d'eau, d'électrolytes, de sang ou de substrats. L'administration parentérale de médicaments est devenue une forme de traitement courante dans le cadre des traitements cliniques.

### *2.1.2 Administration de médicaments par voie parentérale* <sup>12</sup>

L'administration parentérale d'un médicament signifie qu'il s'agit d'une administration autre que par la voie entérale (parentéral du grec «para enteron » signifie « qui évite l'intestin »). En d'autres termes, elle implique une administration autre que par la voie digestive et se traduit en pratique par une effraction des tissus : voies intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire ou sous-cutanée pour parler des voies d'administration les plus fréquentes. Citons aussi les injections intra-péritonéales, intra-pleurales, intra-articulaires, intra-rachidiennes et épidurales.

### *2.1.3 Administration par voie intraveineuse*

L'administration parentérale par voie intraveineuse (IV) des médicaments est une pratique très courante en milieu hospitalier et la voie IV est la plus utilisée surtout chez les patients nécessitant des traitements en phase aigue comme aux soins intensifs.

Elle présente des avantages non négligeables par rapport à la voie orale : une réponse physiologique plus rapide, une absence de dégradation du principe actif que se soit par les sécrétions gastro-

intestinales ou par un effet de premier passage hépatique et une facilité d'administration chez des patients peu coopératifs, nauséux ou inconscients. Cependant, elle nécessite d'avoir du personnel formé pour l'injection, d'utiliser du matériel stérile et des procédures aseptiques. Les complications peuvent être de nature infectieuse ou consister en des accidents locaux telle que les phlébites (irritation de la veine) jusqu'à l'extravasation du médicament dans l'espace extravasculaire.

D'un point de vue pharmaceutique, des critères de qualité tels que la stérilité, l'absence de particule et de pyrogène, une stabilité du principe actif durant toute la durée d'administration doivent être garantis.

Certains médicaments peuvent être administrés directement dans la circulation veineuse dans un volume relativement petit et sur une période d'injection généralement inférieure à 5 minutes (avec un débit de 1 mL par minute environ). Cette méthode d'administration est appelée injection intraveineuse directe (IVD) ou en bolus. Les injections intraveineuses (en opposition aux perfusions intraveineuses qui consistent en une injection continue) sont dans la majorité des cas utilisées lorsque l'on a besoin d'une administration urgente dans un temps limité. Elles permettent également d'administrer des médicaments concentrés dans un petit volume (souvent sans être dilué) pour les patients en restriction hydrique par exemple.

Lors d'une injection unique d'une quantité de principe actif en IVD, le médicament apparaît immédiatement dans le sang puis s'élimine et disparaît graduellement du plasma en fonction de sa demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ). La durée d'action de certaines molécules comme les amines étant très brève, un mode d'injection continue sera privilégié pour obtenir l'effet pharmacologique prolongé souhaité. De plus, des effets brutaux peuvent apparaître avec ces substances si elles sont administrées en bolus.

La perfusion intraveineuse est une technique d'injection qui consiste à administrer une préparation parentérale par voie intraveineuse sur une période continue allant de 20 minutes à 24 heures sur 24. Lors d'une perfusion intraveineuse sans dose de charge, la concentration plasmatique s'élève progressivement au fur et à mesure des doses et en fonction de la fréquence d'administration. A partir d'un certain temps, qui dépend de la demi-vie d'élimination du médicament, la quantité de médicament qui entre dans le flux sanguin, c'est-à-dire la quantité de principe actif perfusé, deviendra égale, par unité de temps, à la quantité éliminée du sang. Cet état est plus connu sous le nom d'état d'équilibre (ou steady-state en anglais).

#### *2.1.4 Matériels d'administration*

Des dispositifs médicaux tels que des pompes volumétriques ou des pousse-seringues sont employés pour permettre l'administration continue ou intermittente de médicaments par perfusion IV. La continuité du débit et sa précision sont des critères très importants, qui dépendent des domaines d'utilisation du dispositif sélectionné. Un appareillage très performant sera nécessaire dans un milieu de soins intensifs et de néonatalogie, étant donné que les médicaments administrés sont dans la majorité des médicaments à hauts risques et à marge thérapeutique étroite.

Les pompes volumétriques sont des appareils dans lesquels l'écoulement du liquide est produit par une force mécanique de type péristaltique. Dans l'idéal, les pompes sont réservées à la nutrition, aux dérivés sanguins et aux médicaments injectés dans un volume supérieur à 60 mL, volume maximal des seringues.

Les pousse-seringues sont des dispositifs actifs de perfusion avec un moteur assurant l'entraînement du piston. Différents critères les différencient sur le marché à savoir le coût, l'échelle de débit, la précision du débit, la présence d'alarmes, la facilité d'utilisation, le poids et l'ergonomie d'utilisation. La vitesse d'avancée du piston doit être fixée à  $\pm 1\%$ , avec une limite d'erreur tolérée sur le débit délivré de  $\pm 3\%$  lors de l'utilisation avec des seringues recommandées par le fabricant du pousse-seringue. Lors du réglage d'un débit, notamment à des valeurs faibles ( $< 1$  mL/h), un temps de latence est nécessaire pour obtenir le débit attendu. Ces retards sont le résultat de lacunes mécaniques entre le piston de la seringue et la zone d'enclenchement du piston sur le pousse-seringue, du jeu dans les engrenages et de contrôle interne du pousse-seringue. Il a été montré dans trois études *in vitro* que la taille de la seringue employée impacte le débit<sup>13-15</sup>, notamment pour de très faibles débits, comme ceux employés aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie. Ces trois études *in vitro* concluent que la variabilité autour du débit désiré était proportionnelle au volume de la seringue.

#### **2.1.4.1 La technologie smart-pump**

Depuis une quinzaine d'années, des systèmes de « pompes intelligentes » ont été développés pour augmenter la sécurité d'administration des médicaments injectables. Ces systèmes combinent une gestion centralisée des pousse-seringues et pompes volumétriques et une bibliothèque de médicaments avec pour chacune des substances des limites minimales et maximales de dose et de débit et un système d'alerte si les limites sont transgressées. La gestion informatisée permet également de supprimer les calculs et d'intégrer des messages à but informatif à l'attention du soignant.

Des limites inférieures et supérieures sont programmées, afin de prévenir respectivement des sous-dosages et des sur-dosages. Il existe deux types d'alarmes, les « soft limits » et les « hard limits ». Les premières ont pour rôle d'informer l'utilisateur lorsque celui-ci s'est trompé dans la programmation du dosage ou du débit. L'utilisateur a le choix de contourner l'alarme ou de reprogrammer sa saisie. En revanche, les hard limits sont strictes et ne peuvent être transgressées. L'utilisateur est obligé d'annuler sa saisie et doit reprogrammer l'administration.

Certains centres utilisent les deux modes, d'autres ne fonctionnent qu'avec des hard limits.

L'ISMP, l'ASHP et d'autres organismes américains recommandent d'utiliser cette technologie comme stratégie pour sécuriser l'étape d'administration des médicaments en pédiatrie<sup>6, 16-18</sup>. Les données de la littérature sont peu nombreuses et contradictoires quant à une réelle augmentation de la sécurité d'administration à l'aide des smart-pumps. Selon Husch, cette technologie n'aurait permis d'éviter qu'une seule erreur sur 389 observées lors de l'administration<sup>19</sup>. L'étude met en évidence que les erreurs d'administration sont très variées et n'impliquent pas seulement l'administration en tant que telle

mais tout un processus. Pour augmenter le potentiel de sécurité, cette technologie devrait être intégrée avec d'autres systèmes de sécurité, tels qu'un système de prescription informatisée et la technologie des codes barres. Dans ce sens, un essai contrôlé n'a pas retrouvé de diminution du nombre d'erreur d'administration avec ces pompes, comparativement à des pompes classiques<sup>8</sup>. A l'opposé, l'implémentation des smart-pumps et d'une bibliothèque de médicaments alimentés avec des concentrations standards dans un centre de soins intensifs pédiatriques européen a permis d'intercepter 92 erreurs de programmation (dont 19 ont été jugées comme pouvant conduire à un préjudice sévère)<sup>20</sup>.

## 2.2 Les soins intensifs de pédiatrie

Du point de vue de la sécurité, vouloir administrer le bon médicament, à la bonne dose, au bon patient, au bon moment et par la bonne voie d'administration n'est pas une pratique dénuée de risque. Le processus se compose d'une succession d'étapes englobant notamment la prescription, la retranscription, la dispensation, la préparation et l'administration du médicament. Chacune de ces étapes peut constituer une source d'erreur susceptible d'affecter la sécurité du patient<sup>21</sup>. Le risque est plus important dans certains services comme les soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie, où les patients sont particulièrement fragilisés et doivent recevoir des traitements complexes et à haut risque<sup>22</sup>.

### 2.2.1 *La mission du service de néonatalogie et soins intensifs pédiatriques des HUG*<sup>23</sup>

La mission du service de néonatalogie et soins intensifs pédiatriques des HUG est de prendre en charge 24h/24, tout nouveau-né, nourrisson ou enfant dont les fonctions vitales sont menacées et qui nécessite une surveillance ou un geste thérapeutique relevant de la médecine intensive. Le service assure cette prise en charge à la population du canton de Genève, comme à celle de la Suisse romande en cas de surcharge d'autres centres suisses et de la France voisine selon une convention transfrontalière. Le service a pour mission de promouvoir la réflexion éthique dans la prise en charge et de contribuer au soutien psychologique des patients et de leurs proches dans ces situations de crise. Le service se compose d'une unité de néonatalogie et d'une unité de soins intensifs.

### 2.2.2 *L'unité de néonatalogie*

La néonatalogie s'intéresse à la médecine du nouveau-né à terme ou prématuré jusqu'à l'âge d'un mois. La population la plus représentée sont les prématurés, bien que des nouveau-nés à terme peuvent aussi nécessiter des soins rapprochés.

L'unité se situe dans le bâtiment de la maternité et est séparée physiquement des soins intensifs pédiatriques. Elle a pour mission d'entreprendre tout ce qui est nécessaire et possible pour améliorer la qualité de vie et la survie de ces enfants nécessitant une surveillance ou un traitement spécialisé, ceci en collaboration étroite avec son entourage familial intime. Composée de 15 lits de soins

intermédiaires, 253 patients y ont séjourné en 2012 pour une durée moyenne de 9,2 jours. L'unité a connu un taux d'occupation des lits de 79 %.

### *2.2.3 L'unité de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie*

L'unité de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie se compose de 7 lits de soins intensifs de néonatalogie et 10 lits de soins intensifs de pédiatrie. Le service accueille un large panel d'enfants en termes d'âges (naissance à 16 ans), de poids (350 g à 80 kg) et de pathologies, tels que des prématurés et des nouveau-nés avec des malformations anatomiques et physiologiques majeures, des patients aux infections menaçant leur vie, des enfants polytraumatisés suite à des accidents, des prises en charges post-opératoires (environ 45 % sont des opérés cardiaques) et post-greffes. Des supports respiratoires sont souvent utilisés comme des ventilateurs mécaniques. Un suivi des données (monitoring) de la fonction cardiaque et respiratoire est en place chez chaque patient afin d'évaluer en permanence ses fonctions vitales. Diverses voies sont placées sur les patients pour administrer des médicaments ou prélever du sang, apporter l'alimentation, récolter les urines ou drainer des liquides thoraciques. L'équipement comprend également des circuits extracorporels comme pour la dialyse ou l'ECMO.

Les traitements médicamenteux sont nombreux et complexes et sont administrés la plupart du temps par voie parentérale périphérique, centrale ou ombilicale, veineuse ou artérielle. Les accès veineux étant plutôt rares, l'administration concomitante de plusieurs médicaments sur une même voie est courante. Les petits poids et les pathologies rencontrées demandent dans la majorité des cas de limiter au maximum les apports hydriques et obligent de ce fait à concentrer au maximum les solutions. Les débits programmés se trouvent être par conséquent souvent inférieurs à 1 mL/h. Il n'est pas rare d'utiliser des médicaments à faible marge thérapeutique comme des traitements analgésiques et sédatifs ou encore des substances vaso- et cardio-actives. De par leur mode d'action et leur profil pharmacocinétique particulier, ces substances puissantes nécessitent pour la plupart d'entre elles d'être administrées de manière continue (perfusion continue). Le métabolisme des médicaments étant encore très variable et en pleine évolution chez l'enfant, la quantité de médicament (dose) à administrer nécessite d'être individualisée et notamment adaptée au poids corporel de sorte que chaque enfant recevra une dose de médicament différente. Pour administrer les médicaments, ces dispositifs médicaux à haute précision tels que les pompes volumétriques ou les pousse-seringues sont utilisés fréquemment.

## 2.3 La sécurité médicamenteuse en pédiatrie

Le développement de la médecine moderne et les nouvelles technologies permettent de traiter des pathologies de plus en plus compliquées et avec des molécules de plus en plus puissantes. En parallèle, les risques liés aux traitements ont augmenté avec un potentiel de préjudice de plus en plus élevé.

A la fin du XXème siècle, deux études américaines incontournables ont démontré l'envergure des conséquences liées aux erreurs médicales. Ces erreurs seraient responsables de 44'000 à 98'000 décès chaque année dans les hôpitaux américains. Même en considérant l'estimation la plus optimiste, ces erreurs tuent plus que le cancer du sein, le sida et les accidents de la route. Concernant les erreurs médicamenteuses, elles seraient responsables de plus de 7'000 décès par an<sup>24</sup>. Le fameux rapport « To Err is human » a eu un impact profond sur l'organisation du système de santé américain. En touchant l'opinion publique jusqu'à la maison blanche, ce rapport a été le fondement d'un courant de contestation et de remise en question de la sécurité des soins. Depuis, l'amélioration de la sécurité des patients est devenu un thème prioritaire de santé publique avec la volonté d'améliorer la fiabilité des processus et d'avoir un fonctionnement plus transparent.

### 2.3.1 L'erreur médicamenteuse

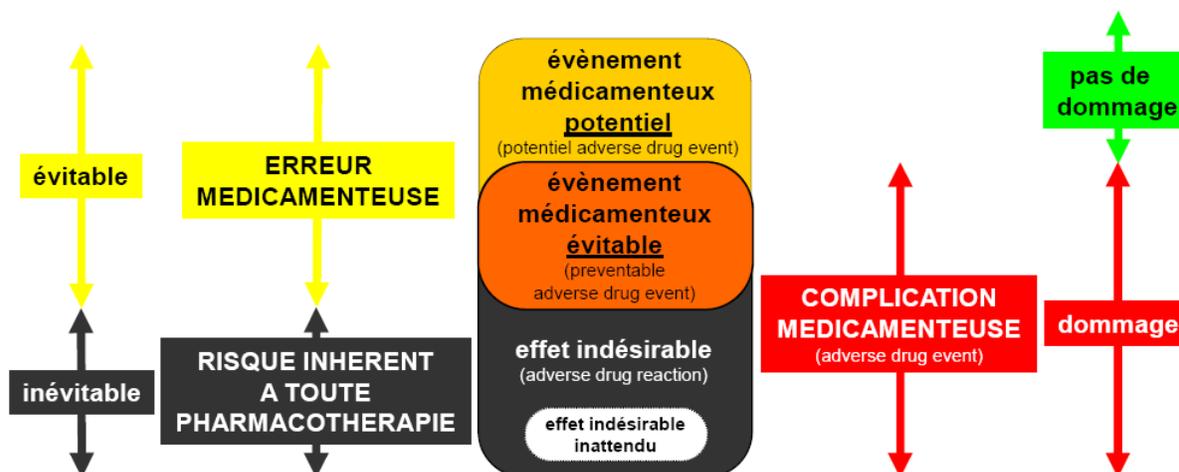
La plupart des études indiquent que les événements iatrogènes les plus fréquents en milieu hospitalier sont les infections nosocomiales, les complications opératoires et les incidents liés aux médicaments<sup>21, 24, 25</sup>. La sécurité des médicaments est un des axes majeurs de lutte pour la sécurité du patient.

Selon le *National Coordination Council for Medication error Prevention (NCC MERP)*<sup>26</sup>, l'erreur médicamenteuse est définie comme « tout événement indésirable qui peut causer ou mener à une utilisation inadéquate du médicament ou une lésion du patient pendant que le médicament est sous contrôle des professionnels de la santé, du patient ou du consommateur ». Cette institution rajoute que « ces événements peuvent être liés à la pratique professionnelle, aux produits, procédures et systèmes, y compris la prescription, communication des ordres, étiquetage, emballage, nomenclature, dispensation, distribution, administration, formation et suivi thérapeutique ».

Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable, car elle manifeste une déviation entre ce qui aurait dû être fait et ce qui a réellement eu lieu au cours du processus de prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. A contrario, l'effet indésirable d'un médicament est quant à lui inévitable puisqu'il est un risque inhérent à la pharmacothérapie. L'effet indésirable médicamenteux est une réaction nocive et non souhaitée du médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique<sup>27</sup>.

L'événement indésirable médicamenteux peut être classifié selon s'il se traduit en complication médicamenteuse ou non. On parlera d'événement médicamenteux évitable lorsqu'il se traduit par une complication (une erreur s'est effectivement produite et est parvenue jusqu'au patient sans avoir été

interceptée) et d'événement médicamenteux potentiel lorsqu'il ne se traduit pas par une complication (une erreur a été interceptée avant qu'elle n'atteigne le patient ou l'erreur atteint le patient, mais sans déclencher de conséquence) (Figure 2).



**Figure 2** : classification des événements iatrogènes médicamenteux (D'après P. Muff, 2005)

Les dommages engendrés par les événements indésirables évitables et les effets indésirables peuvent être classés en 9 catégories réparties en quatre groupes en fonction de la gravité du préjudice (Tableau 1).

**Tableau 1** : classification des complications selon la gravité clinique par ordre croissant de préjudice, selon NCC MERP<sup>28</sup>

Pas d'erreur	Cat A : circonstances ou événements susceptibles de provoquer une erreur
Erreur sans préjudice	Cat B : le médicament ne parvient pas jusqu'au patient
	Cat C : le médicament parvient jusqu'au patient, mais ne cause pas de préjudice pour lui
	Cat D : l'erreur provoque une surveillance accrue du patient sans aucun préjudice pour lui
Erreur avec préjudice	Cat E : l'erreur exige un traitement ou une intervention et provoque un préjudice temporaire pour le patient
	Cat F : l'erreur entraîne ou allonge un séjour hospitalier et provoque un préjudice temporaire pour le patient
	Cat G : l'erreur provoque un préjudice permanent pour le patient
	Cat H : l'erreur provoque un accident mettant en jeu le pronostic vital
Erreur avec décès	Cat I : l'erreur provoque le décès du patient

### 2.3.2 *Etiologie des erreurs médicamenteuses*

L'étiologie des erreurs médicamenteuses est multidisciplinaire et multifactorielle. Ainsi, l'omniprésence de l'erreur tout au long du processus médicamenteux peut s'expliquer principalement par deux facteurs : la faillibilité de l'être humain et la faillibilité des systèmes<sup>29</sup>.

#### 2.3.2.1 **Fiabilité humaine**

L'analyse de la faillibilité de l'être humain sous une perspective psychologique classe les erreurs commises par ce dernier en deux catégories : les erreurs de raisonnement et les erreurs d'attention<sup>30</sup>.

##### *Les erreurs de raisonnement*

Les erreurs de raisonnement peuvent elles-mêmes être le résultat de l'ignorance (knowledge-based), due au manque de formation ou de connaissances, ou d'une incapacité à appliquer un principe directeur (rule-based), notamment, l'utilisation erronée d'une règle ou encore l'omission d'appliquer une règle correcte<sup>31</sup>.

##### *Les erreurs d'attention*

Concernant les erreurs d'attention, elles comprennent les erreurs qui sont le résultat de la distraction (slips) et celles qui résultent de la défaillance mentale (lapses). Ces dernières peuvent être induites par toute une série de facteurs physiologiques, tels que la fatigue, le manque de sommeil, l'alcool, les médicaments et la maladie, ou psychologiques, touchant les aspects émotifs, tels que l'ennui, la frustration, la peur, l'anxiété ou la colère. Ces facteurs psychologiques peuvent à leur tour être déclenchés par d'autres facteurs externes comme la surcharge de travail, les relations interprofessionnelles ou d'autres sources potentielles de stress. Finalement, les facteurs environnementaux, comme le bruit, l'éclairage, la température ou les stimuli visuels peuvent également perturber l'attention des personnes et ainsi provoquer la survenue d'erreurs<sup>29</sup>.

En résumé, les erreurs font partie de la nature humaine, résultent de mécanismes cognitifs, et ont fréquemment leur source dans les distractions.

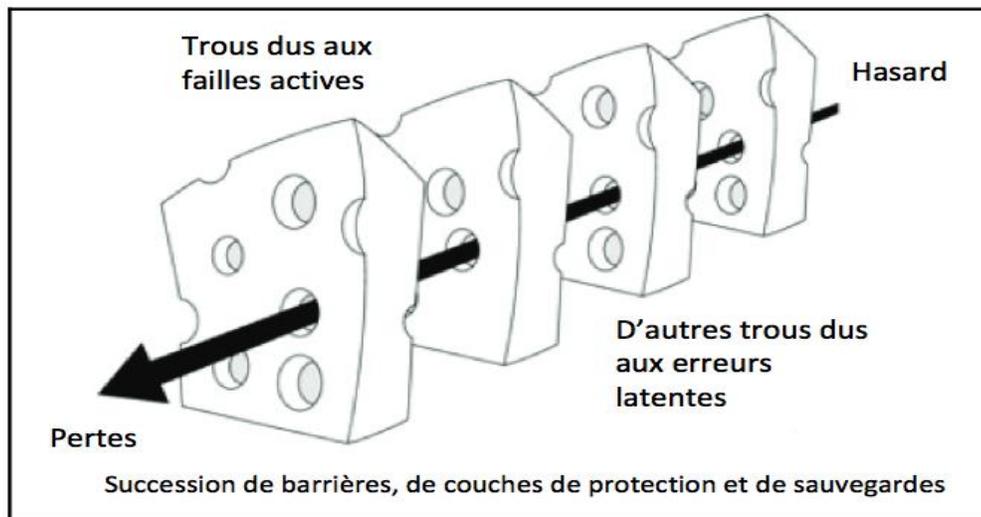
#### 2.2.2.2 **Fiabilité du système**

Une avancée majeure dans la réflexion sur les erreurs a été la reconnaissance du rôle primordial des systèmes eux-mêmes dans la survenue des erreurs commises par l'homme. James Reason, professeur de psychologie à l'Université de Manchester, décrit deux catégories de défaillances de système : les erreurs latentes et les erreurs actives<sup>30</sup>.

Les erreurs latentes sont des défaillances de système concernant les accidents en attente de se produire. Ces erreurs sont des déficiences dans la conception, l'entretien, la formation et l'organisation qui mènent les gens à commettre des erreurs. Par opposition, les erreurs actives se caractérisent par

l'immédiateté de leurs effets. Elles peuvent résulter d'une mauvaise interprétation, d'erreurs d'attention ou de mémoire ou d'une méconnaissance. Ces erreurs latentes ou actives sont présentes tout au long du processus médicamenteux et peuvent être favorisées par plusieurs facteurs : facteurs individuels, tels que la santé, le manque de compétences ou la fatigue, des facteurs collectifs, ainsi le manque de communication ou le défaut de supervision, des facteurs environnementaux, notamment un équipement défaillant, voire des facteurs liés aux conditions de travail, comme la charge de travail. Les erreurs médicamenteuses ne sont pas la conséquence d'un élément isolé ou d'un seul individu. En effet, leur survenue résulte de la combinaison entre les défaillances latentes dans le système et les erreurs actives commises par les différents soignants. L'erreur ne survient généralement jamais seule mais découle d'un enchaînement imprévu de différents événements et peut se manifester à n'importe quelle étape du circuit médicament.

Cette théorie est illustrée par le schéma du "fromage suisse" de Reason (Figure 4).



**Figure 4:** Modèle du "fromage suisse" selon Reason<sup>30</sup>

Plusieurs facteurs associés de manière statistiquement significative à des taux élevés d'erreurs médicamenteuses ont été listés par l'American Society for Health-System Pharmacy<sup>32</sup>:

- le type d'équipe de travail, principalement l'équipe de jour ;
- le manque d'expérience et de connaissances ;
- le nombre de doses administrées au patient ;
- les facteurs environnementaux, tels que l'éclairage, le bruit, les interruptions fréquentes ;
- la charge de travail et la fatigue ;
- les problèmes de communication entre professionnels ;
- la forme pharmaceutique, surtout les formes intraveineuses ;
- le type de système de distribution ;
- le stockage défectueux des médicaments, en particulier la température des réfrigérateurs ou l'absence de séparation entre les liquides internes et externes ;

- les erreurs de calculs ;
- les noms des médicaments prêtant à confusion (sound-alike / look-alike) ;
- la classe pharmacologique des médicaments, tels que les cytostatiques, digitaliques, anticoagulants ou antibiotiques ;
- l'illisibilité de l'écriture manuscrite ;
- la prescription verbale ;
- l'absence de procédures effectives ;
- des supervisions pas toujours optimales.

### 2.3.3 Epidémiologie de l'erreur médicamenteuse

Depuis déjà plusieurs années, Bates et al. ont mis en évidence que chez la population adulte, 6.5% des patients admis à l'hôpital étaient victimes d'un événement indésirable médicamenteux. Dans le processus médicamenteux, les erreurs surviennent dans la majorité des cas lors de la prescription manuelle (56%) et lors de l'administration (34%)<sup>21</sup>.

Les types d'erreurs les plus fréquemment rencontrées en fonction des étapes du processus du médicament à l'hôpital, issus d'une publication qui a fait la revue de 35 études sur le sujet sont résumés dans le tableau 2,.

**Tableau 2** : erreurs les plus fréquemment rencontrées en fonction des étapes du processus du médicament à l'hôpital. Traduit et adapté de Krächenbühl-Melcher A.<sup>33</sup>

<b>Erreurs de prescription</b>
Mauvais médicament (par ex. mauvais choix de médicament pour une indication donnée)
Mauvais choix de la forme galénique (par ex. prescription d'un comprimé chez un patient ne pouvant pas déglutir)
Bon médicament mais contre-indiqué chez un patient (par ex. contre-indication due à une pathologie, interaction médicamenteuse, allergie médicamenteuse)
Mauvais dosage (prescription de 10 fois la dose d'un antibiotique par l'oubli d'adapter la dose au poids corporel de l'enfant).
<b>Transcription</b>
Mauvaise transcription de la prescription
Mauvaise lecture des abréviations (écriture à la main)
Mauvaise interprétation d'une prescription orale
<b>Préparation</b>
Erreurs de calculs de doses (calcul de dose)
Erreurs de préparation (prélèvement, dilution)
<b>Administration</b>
Mauvaise dose
Mauvais patient
Mauvaise route d'administration
Mauvais moment
Mauvais débit d'administration

### 2.3.4 Incidence des erreurs chez l'enfant

L'étude prospective de Bates<sup>22</sup>, conduite en 2001 dans deux grands hôpitaux pédiatriques américains, est une référence dans l'épidémiologie de l'erreur médicamenteuse dans cette population. Cette étude a mesuré un taux de 5.7 erreurs pour 100 prescriptions. Le résultat le plus intéressant de ce travail est l'incidence trois fois plus élevée des événements indésirables potentiels chez l'enfant en comparaison à l'adulte (comparaison des résultats à l'étude effectuée chez l'adulte citée au début du chapitre<sup>21</sup>). De plus, elle montre que, parmi la population pédiatrique, les patients de néonatalogie sont les plus exposés aux événements indésirables, en comparaison à tous les autres groupes d'âge. Une étude plus récente a utilisé la méthodologie des « Trigger tools » pour mesurer l'incidence et la typologie des erreurs chez l'enfant<sup>34</sup>. Cette méthode est connue pour être un bon compromis entre le faible taux de notifications spontanées et l'effort majeur d'une revue exhaustive des dossiers. L'étude en question a mesuré un taux de 11.5% d'événements indésirables médicamenteux dont 22% de ceux-ci étaient classées comme évitables.

Le plus important à retenir de ces études est que, dans cette population, les erreurs médicamenteuses et les événements indésirables sont plus à risque de survenir en raison de la présence d'un nombre important de facteurs de risque.

### 2.3.5 Facteurs de risque chez l'enfant

#### 2.3.5.1 Vulnérabilité propre à l'enfant

La vulnérabilité de l'enfant repose sur des considérations pharmacocinétiques (grande variation entre les patients selon leur âge et leur stade de développement) et sur des réserves physiologiques limitées. Les doses de médicaments peuvent être basées sur le poids, l'âge, la surface corporelle et les conditions cliniques. Ces considérations impliquent par conséquent plus de calculs que chez l'adulte pour obtenir des doses individuelles. A ces facteurs de vulnérabilité s'ajoute également la haute fréquence de comorbidités associées. Une étude prospective de deux ans a montré que le taux d'erreurs médicamenteuses était 7 fois plus élevé dans les unités de soins intensifs pédiatriques que dans une unité de chirurgie cardiaque<sup>35</sup>.

#### 2.3.5.2 Utilisation de la voie parentérale

L'usage des médicaments parentéraux pour les traitements en phase aiguë, aux soins intensifs par exemple, est également un facteur de risque très important. Premièrement, ces médicaments sont pour la plupart des médicaments à haut risque (« High alert medications »), comportant un risque élevé, au vu de leur marge thérapeutique, de causer des préjudices graves aux patients en cas d'erreur<sup>36</sup>. Deuxièmement, de nombreux médicaments utilisés chez l'enfant sont non enregistrés officiellement et/ou sont prescrits en dehors des recommandations officielles. Le nombre d'effets indésirables est plus important et surtout imprévisible, puisque la pharmacocinétique et dynamique n'est pas bien connue et

change progressivement avec le développement de l'enfant. A noter également que les taux les plus élevés d'enfants recevant des médicaments non enregistrés ou hors recommandations sont ceux se trouvant dans les unités de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie<sup>37</sup>. Finalement, les médicaments injectables, fortement utilisés dans cette population sont, d'une manière générale, la classe la plus fréquemment impliquée dans les erreurs médicamenteuses et les événements indésirables médicamenteux par rapport aux autres voies d'administration<sup>22, 38</sup>.

### 2.3.5.3 Utilisation des médicaments injectables chez l'enfant : processus à risque !

Le processus d'administration des médicaments injectables est complexe. Il est composé d'une douzaine d'étapes, dont chacune d'elles est sub-divisée en sous-étapes. Ces étapes sont indispensables pour le bon déroulement du processus. Certaines sont triviales et d'autres sont plus susceptibles aux erreurs<sup>39</sup>. Dans un tel processus, la probabilité de réaliser une tâche sans erreur est le produit de chaque probabilité inhérente aux étapes qui la composent. Un petit risque à chaque étape du processus équivaut *in fine* à un fort risque d'erreur sur l'ensemble de la tâche. A titre d'exemple, un processus composé de 21 étapes, dont chacune de ces étapes est sûre à 99%, conduira à une activité réalisée sans erreur dans seulement 80% des cas<sup>40</sup>.

MacDowell a effectué une revue systématique sur les erreurs de préparation et d'administration des médicaments injectables (cf. Figure 3)<sup>39</sup>. Les étapes de prélèvements et dilution et d'administration ont révélé le plus haut taux d'erreur du processus (**31%**, CI=95% :11.8 – 49.6, **21.7%**, CI=95% : 6.51 – 48.8, respectivement).

Error description	Stage	Median (95% credible interval)
Error in obtaining drug	Stage 1	5.34 (2.59 to 10.3)
Error in obtaining diluent	Stage 2	6.78 (3.02 to 14.1)
Error in reconstituting drug and diluent	Stage 3	31.0 (11.8 to 49.6)
Error in checking patient's identity	Stage 4	0.07 (0.01 to 1.00)
Error in checking for patient allergies	Stage 5	15.1 (0.09 to 57.5)
Error in checking route of drug administration	Stage 6	0.50 (0.12 to 1.19)
Error in checking drug dose	Stage 7	4.11 (1.81 to 8.50)
Error in checking patency of cannula	Stage 8	4.51 (0.62 to 40.3)
Error in expelling air from syringe	Stage 9	1.00 (0.13 to 7.58)
Error in administering drug	Stage 10	21.7 (6.51 to 48.8)
Error in flushing cannula	Stage 11	5.50 (0.54 to 20.5)
Error in signing prescription chart	Stage 12	5.34 (0.55 to 20.2)
Omission error		3.45 (0.84 to 10.1)

**Figure 3** : pourcentage des erreurs en fonction des étapes (selon MacDowell S.E.<sup>39</sup>)

Chez l'enfant, la majorité des médicaments injectables utilisés ne sont disponibles que dans des dosages adultes et la préparation des doses exige des étapes de calcul, prélèvements et dilutions, ce qui augmente le risque d'erreur et en particulier la possibilité d'avoir des surdosages d'un facteur 10 ou même 100<sup>41, 42</sup>. Lesar a montré que le taux d'erreurs de calcul était très élevé dans les services de pédiatrie. Selon son étude, les erreurs de calculs seraient responsables de 16.5% de toutes les erreurs médicamenteuses chez l'enfant<sup>43</sup>.

Pour illustrer le manque d'adaptation des concentrations de solutions injectables disponibles aux besoins, une étude prospective de 6 semaines dans une unité de néonatalogie a analysé les prescriptions de médicaments intraveineux en termes de concentrations<sup>41</sup>. Sur 336 prescriptions IV, 104 (31%) étaient des concentrations égales ou inférieures au dixième de la concentration des flacons disponibles dans les unités de soins. Pour 16 d'entre elles (5%), la concentration des prescriptions était inférieure au centième de celle disponible.

Concernant les erreurs de calcul, une étude a évalué les erreurs de concentration évitables associées à la préparation des médicaments injectables<sup>44</sup>. 118 professionnels de la santé ont effectué 5 tâches liées à la préparation de 4 perfusions de morphine, soit le calcul du volume de médicament à prélever, l'arrondissement, la mesure du volume, le calcul de la dose de médicament correspondant et le mélange proprement dit. Des erreurs de calcul du volume à prélever ont été détectées pour 58 d'entre eux (4.9%) et des erreurs de volumes mesurés dans 29 cas (2%). La fatigue, l'utilisation de solutions du commerce à concentration élevée et les prélèvements de faibles volumes étaient les facteurs de risque principaux associés à une erreur de concentration. Il ne s'agissait pas d'une étude pédiatrique et les concentrations étaient adaptées aux adultes. Une étude de simulation réalisée aux Hôpitaux universitaires de Genève dans des conditions expérimentales standardisées a rendu compte de manière précise des types d'erreurs de préparation. Des médecins anesthésistes (n=28) ont dû préparer 22 seringues (= 616 préparations) à partir de 10 plateaux d'anesthésie contenant entre 10 et 16 ampoules. Ces anesthésistes, ainsi que des infirmières (n=30), ont également dû résoudre 22 calculs de doses, de dilution et de conversion d'unités. Cette étude a montré un taux moyen d'erreur de préparation de **6.5%**, dont 52% d'erreurs dues à la dilution, 28% d'erreurs de sélection et 20% d'erreurs de quantité. Le taux moyen d'erreur de calculs était de 10.4% pour les médecins anesthésistes et de 26.7% pour les infirmières<sup>45</sup>.

Une revue des études sur la précision des médicaments préparés en anesthésiologie révèle un taux moyen d'erreur de 6 % pour les tranches d'imprécisions  $> \pm 100\%$ <sup>46</sup>. Ces quelques études chez l'adulte montrent que les erreurs de dosage à risque de préjudice pour le patient sont fréquentes (ordre de grandeur = 5%) et que leur survenue serait favorisée par la difficulté d'accomplissement des étapes périlleuses (calculs, dilutions), la fatigue, la hâte et en fin de compte l'inattention. Les causes qui semblent en être l'origine relèvent de la formation, de lacunes en matière de calculs ainsi que d'un manque d'habitude face à une préparation donnée. Selon Parshuram<sup>44</sup>, 4 facteurs ont une influence statistiquement significative sur le taux d'erreurs de dosage : le faible nombre de préparations durant la

semaine, le nombre d'années d'expérience de la personne dans la préparation de ces médicaments, l'utilisation de solutions concentrées et la préparation de petits volumes. Ce dernier facteur (préparation de petits volumes) a fait l'objet d'une étude expérimentale aux HUG avec des infirmières du service de néonatalogie et soins intensifs de pédiatrie dont le but était d'évaluer la précision et la justesse de prélèvements de faible volume<sup>37</sup>. Des tests ont été effectués avec différentes tailles de seringues et les résultats concluaient que le plus faible volume de prélèvement pouvant être effectué (avec une seringue de 1 mL) avec une précision et une justesse acceptable à l'aide de ces seringues est de **0.3 mL**. Des volumes inférieurs à cette limite sont encore quotidiennement prélevés pour adapter les doses au poids de l'enfant avec la « règle des 6 ».

## 2.4 Méthodes de préparation des perfusions continues

Comme déjà indiqué, deux méthodes de préparation existent pour administrer une dose adaptée au poids corporel et par unité de temps :

- La première méthode consiste à **adapter les concentrations** des perfusions en fonction du poids corporel et d'une valeur de débit que l'on veut standardiser (*concentration variables*) ;
- La deuxième méthode consiste à **adapter les débits** en fonction du poids corporel à partir d'une concentration standard (*concentration standard*).

Généralement, les institutions choisissent de travailler avec l'une ou l'autre de ces méthodes.

### 2.4.1 Concentrations variables des perfusions

Les perfusions dont les doses sont adaptées au poids sont préparées à l'aide d'une équation basée sur le poids appelée « règle des 6 » (traduction de la dénomination anglophone « rule of six »).

Pour préparer un médicament selon cette règle, la formule générique indique que la multiplication du poids corporel en kilogramme par 6 est égale au nombre de milligrammes du médicament X à diluer dans 100 mL de solvant pour obtenir un ratio 1:1 entre le débit (mL/h) et la dose en fonction du poids par unité de temps (par ex. µg/kg/min). A titre d'exemple, une solution de noradrénaline préparée avec cette règle (1 mL/h = 0.1 µg/kg/min) et administrée à un débit de 1 mL/h équivaut à une posologie de 0.1 µg/kg/min, tout comme un débit de 2 mL/h équivaut à une posologie de 0.2 µg/kg/min.

Le débit est standardisé par rapport à la dose normalisée selon le poids par unité de temps. En revanche, la concentration de la solution médicamenteuse à préparer varie en fonction du poids de l'enfant. La démonstration mathématique de la « règle des 6 » est illustrée dans la Figure 4 (page suivante).

$$\textit{Desired dose} = \mu\textit{g}/\textit{kg}/\textit{min} \quad \text{Equation 1}$$

$$= \mu\textit{g} \times \frac{1 \textit{ mg}}{1000 \mu\textit{g}} \times \textit{kg} \times \textit{min} \times \frac{1 \textit{ hr}}{60 \textit{ min}}$$

$$= 0.06 \textit{ mg} \times \textit{kg} \times \textit{hr}$$

$$\frac{\textit{Desired Dose}}{\textit{Desired Rate}} = \frac{0.06 \textit{ mg} \times \textit{kg} \times \textit{hr}}{\textit{mL}/\textit{hr}} \quad \text{Equation 2}$$

$$\frac{\textit{Desired Dose}}{\textit{Desired Rate}} = \frac{\textit{kg} \times 0.06 \textit{ mg}}{\textit{mL}} = \frac{\textit{mg drug}}{100 \textit{ mL}} \quad \text{Equation 3}$$

$$\textit{Amount of Drug (mg)}$$

$$= \frac{\textit{kg} \times 0.06 \textit{ mg} \times 100 \textit{ mL}}{\textit{mL}} \quad \text{Equation 4}$$

$$\textit{Amount of Drug (mg/100 mL)} = \textit{kg} \times 6 \quad \text{Equation 5}$$

Figure 4 : démonstration mathématique de la « règle des 6 »<sup>47</sup>

On peut la traduire littérairement de la façon suivante:

- Le débit et la dose que l'on veut corréler ( $1 \text{ mL}/\text{h} = 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) n'ont pas les mêmes unités de temps et de masse. Par conséquent, les minutes deviennent des heures (1 minute est égal à 1/60 heure) et les microgrammes deviennent des milligrammes ( $1 \mu\text{g} = 0.001 \text{ mg}$ ). On a donc [ $0.001 \text{ mg} \times \text{kg} \times 0.016 \text{ h}$ ] et [ $0.06 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ ] après simplification (équation 1).
- Le postulat est ensuite de se dire que si l'on règle le débit à 1 mL/h alors 1 mL de solution de perfusion doit contenir 0.06 mg/kg de principe actif (équations 2 et 3). Il s'agit en fait à ce stade du calcul d'une concentration [ $(0.06 \text{ mg}/\text{kg}/\text{mL})$ ].
- Pour calculer le nombre de milligramme à ajouter dans 100 mL de solution pour obtenir une concentration de 0.06 mg/kg, il faut multiplier 0.06 mg/kg par 100 et on obtient 6 mg/kg. La quantité de médicament à ajouter dans 100 mL de solvant est donc égale à 6 fois le poids corporel (kg) pour que  $1 \text{ mL}/\text{h} = 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (équations 4 et 5)

CQFD

Avec cette méthode, chaque préparation est adaptée au poids corporel de l'enfant et la quantité de principe actif par unité de volume (concentration) est par conséquent différente d'un patient à l'autre (concentrations variables). Cette technique de préparation permet de corréler une dose à une valeur numérique de débit pour faciliter l'étape d'administration. Au départ, la « règle des 6 » a été développée pour les situations cliniques telles que les réanimations où l'augmentation ou la diminution des doses (titration) peuvent évoluer rapidement. Un médicament préparé selon la « règle des 6 » répond ainsi à ces exigences de part l'adaptation des doses aux nécessités cliniques par simple changement du débit sans passer par des calculs compliqués de débit<sup>47</sup>. Cependant, cette pratique est devenue courante,

même dans des situations non urgentes en raison de sa commodité d'utilisation au niveau de l'administration.

#### **2.4.1.1 « Règle des 6 » et ses dérivés**

La multiplication du poids corporel (PC) par un « facteur 6 » (Equation 5 dans la Figure 4) est valable pour la préparation d'une perfusion dont le volume équivaut à 100 mL et pour les doses en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Cependant, chez l'enfant, l'apport hydrique amené par les médicaments est souvent limité, induisant la préparation de concentrations élevées administrées à très faible débit à l'aide de pousse-seringue électrique (PSE). Généralement, des seringues de 50, 20 et 10 mL sont utilisées avec les PSE. Le facteur doit par conséquent être re-calculé et prend la valeur de 3, 1.2 et 0.6, respectivement, ce qui introduit un facteur de confusion et un risque d'erreur. Le choix du volume de la seringue va dépendre du débit et sera fonction des limites de précisions des PSE, notamment à des valeurs faibles ( $< 1$  mL/h). Aux HUG, avec les modules DPS de Fresenius, une seringue de 10 mL sera choisie pour un débit  $< 0.5$  mL/h, une seringue de 20 mL pour un débit compris entre 0.5 et 1.0 mL/h et une seringue de 50 mL pour un débit supérieur à 1.0 mL/h. Le facteur de conversion peut également changer si l'on veut titrer par minute ou par heure, respectivement. Il est également possible de dériver la formule afin de diluer ou de concentrer la perfusion. Prenons l'exemple de la noradrénaline pour illustrer ce dernier point : si l'on veut que le patient reçoive  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  avec 1 mL/h il faut prélever  $0.3 \text{ mg} \times \text{poids corporel}$  dans une seringue de 50 mL. Si l'on veut que le patient reçoive  $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  avec 1 mL/h il faut dans ce cas prélever  $0.6 \text{ mg} \times \text{poids corporel}$  dans une seringue de 50 mL. Dans ce cas là, la perfusion sera deux fois plus concentrée. Les différentes valeurs que peuvent prendre la formule sont illustrées dans les Figures 5 et 6.



**Volume seringue en mL**  
1 mL correspond à la concentration

100	0.001	0.002	0.004	0.005	0.01	0.02	0.04	0.05	0.1
50	0.0005	0.001	0.002	0.0025	0.005	0.01	0.02	0.025	0.05
20	0.0002	0.0004	0.0008	0.001	0.002	0.004	0.008	0.01	0.02
10	0.0001	0.0002	0.0004	0.0005	0.001	0.002	0.004	0.005	0.01
1	0.00001	0.00002	0.00004	0.00005	0.0001	0.0002	0.0004	0.0005	0.001

**Comment lire le tableau ?**

1. Trouver la dose (en ordonnée) en µg/kg/min que l'on souhaite standardiser au débit
2. Lire en abscisse les différentes valeurs de débits qui peuvent être corrélées à la dose. La case verte représente la standardisation à 1 mL/h.
3. Trouver le nombre de mg à multiplier par le PC (kg) dans le tableau violet (en fonction du volume de la seringue).
4. Les valeurs de débits selon les doses peuvent être lues en ordonnée

1:1										mL/h									
µg/kg/h																			
0.01	1	0.5	0.3	0.2	0.1														
0.02	2	1	0.5	0.4	0.2	0.1													
0.04	4	2	1	0.8	0.4	0.2	0.1												
0.05	5	3	1.3	1	0.5	0.3	0.1	0.1											
0.1	10	5	2.5	2	1	0.5	0.3	0.2	0.1										
0.2		10	5	4	2	1	0.5	0.4	0.2	0.1									
0.4			10	8	4	2	1	0.8	0.4	0.2	0.1								
0.5				10	5	3	1	1	0.5	0.3	0.1	0.1							
1					10	5	3	2	1	0.5	0.3	0.2	0.1						
2						10	5	4	2	1	0.5	0.4	0.2	0.1					
4							10	8	4	2	1	0.8	0.4	0.2	0.1				
5								10	5	3	1.3	1	0.5	0.3	0.1	0.1			
10									10	5	2.5	2	1	0.5	0.3	0.2	0.1		
20										10	5	4	2	1	0.5	0.4	0.2		
40											10	8	4	2	1	0.8	0.4		
50												10	5	2.5	1.3	1	0.5		
100													10	5	2.5	2	1		

**Exemple pour le fentanyl**  
1 µg/kg/h = 1 mL/h → seringue 50 mL 0.05 X PC  
2 µg/kg/h = 1 mL/h → seringue 50 mL 0.1 x PC

0.1	0.2	0.4	0.5	1	2	4	5	10
0.05	0.1	0.2	0.25	0.5	1	2	2.5	5
0.02	0.04	0.08	0.1	0.2	0.4	0.8	1	2
0.01	0.02	0.04	0.05	0.1	0.2	0.4	0.5	1
0.001	0.002	0.004	0.005	0.01	0.02	0.04	0.05	0.1

Figure 6 : tableau de dérivation de la « règle des 6 » en fonction des débits et des doses en µg/kg/h

**Volume seringue en mL**  
1 mL correspond à la concentration

Pour rendre la méthode applicable en pratique, divers outils d'aide au calcul existent sous formes de tableaux manuscrits (abaque) ou encore de logiciels. Un exemple de calculatrice on-line est celle mise à disposition par l'hôpital d'Auckland en Nouvelle-Zélande qui permet de générer à partir du poids corporel de l'enfant, de la concentration de la solution du commerce, de la posologie désirée et du volume de la seringue une instruction pour la préparation de la perfusion (Figure 7)<sup>48</sup>.

**Drug Name:**  Enter text so that there is a record of this if the calculation is printed out.  
**Drug Concentration:**  milligrams per  ml  
**Baby weight:**  grams  
**Dose:**  micrograms per kg per   
**Infusion Rate:**  ml per hour  
**Volume to make infusion in:**  ml (Default volume is 50ml)

To make up the infusion: To a 50ml syringe.  
 Add 0.6ml (0.6 milligrams) of 1mg per 1ml of Noradrénaline  
 Add 49.4 ml of an appropriate diluent

Therefore, looking at an hourly rate: 1ml contains 12 micrograms of Noradrénaline  
 1ml per hour equals 0.2 micrograms per minute  
 1ml per hour equals 0.1 micrograms per kg per minute

**Figure 7 :** calculatrice on-line de l'hôpital d'Auckland (NZ) pour la préparation des médicaments en concentration variable (« règle des 6 »)

#### 2.4.1.2 Description du processus aux soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie

Aux USI-PED, une carte de poche d'aide au calcul contenant les médicaments les plus utilisés a été élaborée (Figure 8)

Médicaments	Seringue de 50ml Débit > 1mL/h	Seringue de 20ml Débit 0,5 à 1mL/h	Seringue de 10ml Débit < 0,5mL/h	Posologie si débit = 1mL/h
Adrénaline Isoprénaline Noradrénaline Phényléphrine	0,3mg x PC	0,12mg x PC	0,06mg x PC	0,1 mcg/kg/min
Alprostadil Canal artériel	0,3mg x PC	0,12mg x PC	0,06mg x PC	0,1 mcg/kg/min
Alprostadil Grefe hépatique	10mcg x PC	4mcg x PC	2mcg x PC	0,2 mcg/kg/h
Amiodarone Dobutamine Dopamine Kétamine Milrinone	15mg x PC	6mg x PC	3mg x PC	5 mcg/kg/min
Nitroprussiate Nifedipine Salbutamol Nitroglycérine	1,5mg x PC	0,6mg x PC	0,3mg x PC	0,5 mcg/kg/min
Nitroprussiate Nifedipine Salbutamol Nitroglycérine	3mg x PC	1,2mg x PC	0,6mg x PC	1 mcg/kg/min
Furosémide Fentanyl	5mg x PC 0,05mg x PC	2mg x PC 0,02mg x PC	1mg x PC 0,01mg x PC	0,1 mg/kg/h 1 mcg/kg/h
Morphine	0,5-1- 2 ou 4mg x PC Selon débit souhaité	0,2-0,4-0,8 ou 1,6mg x PC Selon débit souhaité	0,1-0,2-0,4 ou 0,8mg x PC Selon débit souhaité	10- 20-40 ou 80 mcg/kg/h
Midazolam		2mg ou 4mg x PC		0,1 ou 0,2 mg/kg/h
Potassium Clonidine	25mmol ad 50ml	10mmol ad 20ml 10 ou 20 mcg x PC	5mmol ad 10ml	0,5 mmol/h A convertir en mmol/kg/24h 0,5 ou 1 mcg/kg/h
Lidocaïne Vasopressine	30mg x PC 1,5UI x PC	12mg x PC 0,6UI x PC	6mg x PC 0,3UI x PC	10 mcg/kg/min 0,0005 UI/kg/min
Dexmedetomidine	25 mcg x PC	10 mcg x PC	5 mcg x PC	0,5 mcg/kg/h

**Figure 8 :** carte de préparation des médicaments – USI-PED, HUG

L'outil utilisé aux USI-PED présente l'avantage d'être simple d'utilisation mais nécessite de passer par une étape de calcul (multiplication) pour obtenir le nombre de milligrammes ou pour déterminer un autre facteur si l'on souhaite, par exemple, une solution deux fois plus concentrée. Ce dernier cas de figure peut être illustré par l'exemple suivant : pour augmenter l'apport nutritionnel chez un enfant, on veut diminuer l'apport hydrique amené par une perfusion continue de noradrénaline préparée pour que 1 mL/h équivaille à 0.1 µg/kg/min. Pour diminuer l'apport hydrique de moitié, la parade est de préparer une solution deux fois plus concentrée (1 mL/h = 0.2 µg/kg/min). Pour ce faire, il faut doubler le nombre de milligrammes calculé avec la « règle des 6 » ce qui introduit un facteur de confusion et un nouveau risque d'erreur.

Aux USI-PED, la prescription des médicaments se fait à l'aide du module dédié à la prescription des médicaments (CliniSoft®). La prescription des médicaments injectables continus en concentration variable est un processus découpé en quatre étapes décrit dans la Figure 9.

**Processus de prescription**

**Sélection du protocole**

Calcul de la concentration du médicament pour obtenir un débit standardisé  
 Dans l'exemple ci-contre :  
 $0.3 \times 12 \text{ kg} = 3.6 \text{ mg}$   
 $3.6 \text{ mg} / 50 \text{ mL} = 0.072 \text{ mg/mL}$   
 Le prescripteur se réfère à l'information se trouvant dans la note pour la « règle des 6 » et calcul le nombre de mg (0.3 X PC)

Détermination de la posologie

Vérification de la justesse du calcul en vérifiant que le débit calculé par le logiciel (fonction de la concentration et de la posologie) délivre la dose défini par la « règle des 6 ».

Protocole: NORADRENALINE IV

Réponse:  Défaut  Tout Min:  Max:

\* Variable:  En Continu

Détails prescription:

DCI/VOIE: NORADRENALINE IV

\* Voie: V.V.C PSE

\* Fluides & Qté: ad G 5% Dilution (50 ml)

\* Qté: 3.6 mg (Concentration: 0.072 mg/ml)

\* Débit: 0.5 ml/h

\* Posologie: 0.05 µg/kg/min (12 kg)

Max:  mg/24 h [Reset]

\* Valide: 10.04.2013 11:23

\* Prescrit par: smse, SSO (smse)

Notes: Dilution : 0.3 x PC en mg ds 50 ml pour 1 ml/h = 0.1 mcg/kg/min  
 Compatible avec G10%  
 Incompatible avec bicarbonates et solutions alcalines

[OK] [Annuler] [Aide...]

**Figure 9 :** processus de prescription des médicaments injectables en débit standardisé continu et exemple dans le logiciel Clinisoft pour une prescription de noradrénaline à 1 mL = 0.1 µg/kg/min

Le logiciel CliniSoft® pour la prescription des perfusions continues en concentration variable n'est pas un outil permettant d'assister à 100% les étapes de calcul. En effet, il ne permet pas de calculer automatiquement la concentration de la perfusion selon la dose que l'on souhaite standardiser à un débit. Par contre, il permet de calculer les débits selon les doses que l'on souhaite administrer et de la concentration de la perfusion. Ainsi, si une erreur est commise dans le calcul de la concentration, c'est le débit qui compensera l'erreur mais la dose saisie ne changera pas.

Par défaut, les prescriptions sont réalisées pour des volumes de 50 mL. Or, comme déjà mentionné auparavant, le choix du volume des seringues est fonction du débit. Lorsque celui-ci est inférieur à 1

mL/h, l'infirmière devra re-calculer le nombre de milligrammes en fonction du volume de la seringue (20 ou 10 mL).

L'étape suivante consiste à convertir les milligrammes en volume à prélever d'une solution du commerce et se termine par l'étape de dilution. Ce processus de préparation est résumé dans la Figure 10 :

Processus de préparation
Détermination du volume de la seringue (10 mL ; 20 mL ; 50 mL) en fonction du débit prescrit
Calcul de la concentration à préparer en fonction du poids pour obtenir un débit standardisé à l'aide de la carte de préparation des médicaments
Calcul du nombre de mL à prélever de la solution du commerce
Sélection du médicament, du solvant et de la seringue
Prélèvement et dilution ad volume de la seringue
Remplissage de l'étiquette préformatée et étiquetage

**Figure 10** : description des étapes pour la préparation de concentration variable aux USI-PED

#### 2.4.1.3 Évaluation de la méthode concentration variable en pédiatrie

Une étude a évalué la fréquence des erreurs d'un système de prescription manuscrit qui utilisait la « règle des 6 »<sup>49</sup>. Les résultats indiquent que sur 129 prescriptions récoltées, 27% d'entre-elles contenaient au moins une erreur. Les erreurs les plus fréquemment rencontrées étaient des erreurs de concentration (10.1%), des erreurs de posologie (9.4%) et des erreurs de calcul (7.4%) (« règle des 6 »). Les auteurs de cette étude ont répété la même évaluation mais cette fois-ci après l'implémentation d'un système de prescription informatisé dont le calcul pour la préparation selon la « règle des 6 » était géré par le système. Sur 142 prescriptions avec le logiciel, 8% contenaient au moins une erreur. A noter que les erreurs classées à haut risque pour le patient sont passées de 26% avec la prescription manuscrite à 0% avec le logiciel de prescription ( $p \leq 0.0001$ ).

Aux USA, l'étape de préparation des médicaments extemporanée (reconstitution, transfert, dilution) est assurée dans une majorité des cas par le service de pharmacie. Une étude de simulation s'est intéressée à cette étape du processus et avait comme critère secondaire d'évaluer les erreurs consécutives à la génération des fiches de préparation (sous forme d'étiquette). Le taux d'erreur était mesuré et comparé selon deux types de prescriptions : des feuilles de prescription informatisée avec des concentrations standards et des feuilles de prescription manuscrite avec des concentrations

adaptées au poids (« règle des 6 »)<sup>50</sup>. Les résultats de l'étude montre que pour 50 prescriptions manuscrites de perfusions continues préparées selon « la règle des 6 », 26% des étiquettes générées par la saisie des informations par le pharmacien dans le système informatisé de production contenaient au moins une erreur. A noter que 10% de ces erreurs étaient classées comme des erreurs à haut risque pour le patient (par exemple des erreurs de 100 fois la dose). Pour évaluer la fiabilité du processus à détecter les erreurs des feuilles de prescription manuscrites avec des concentrations adaptées au poids (« règle des 6 »), les auteurs de l'étude ont également fait faire cette expérience avec des prescriptions dont les informations étaient initialement erronées. Sur les 50 prescriptions erronées, seules 55% d'entre-elles ont été corrigées lors de la saisie par le pharmacien dans le système informatisé de production.

Les résultats de ces études mettent en lumière que l'utilisation de la prescription manuscrite avec des médicaments préparés selon la « règle des 6 » est un processus à haut risque d'erreurs avec un niveau faible de détection des erreurs.

## 2.4.2 Concentrations standards des perfusions

### 2.4.2.1 Théorie

Une concentration standard peut être définie comme une concentration idéale, fixe, connue et utilisée par tous. Idéale parce qu'elle permet de délivrer une quantité de substance active dans des débits raisonnables et adaptables. Fixe parce qu'elle permet de standardiser sa préparation et son administration.

Alors que la dose était corrélée et directement proportionnelle à une valeur de débit avec une préparation selon la « règle des 6 », l'administration d'une certaine quantité de médicament par unité de temps à partir d'une concentration fixe ne suit plus cette logique. En effet, en concentration fixe, le débit sera proportionnel à la posologie (qui est fonction de la dose et du poids corporel) et inversement proportionnel à la concentration de la solution. Le débit est calculé à l'aide des équations qui suivent (la deuxième équation est utilisée lorsque l'unité de temps est en minute) :

$$\text{débit} \left( \frac{\text{mL}}{\text{h}} \text{ kg} \right) = \frac{\text{dose} \left( \frac{\text{mg}}{\text{h}} \right) \times \text{kg}}{\text{concentration} \left( \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right)} \quad (\text{Equation 1})$$

et

$$\text{débit} \left( \frac{\text{mL}}{\text{h}} \text{ kg} \right) = \frac{\text{dose} \left( \frac{\text{mg}}{\text{min}} \right) \times \text{kg}}{\text{concentration} \left( \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right)} \times 60 \quad (\text{Equation 2})$$

Ainsi, pour une dose et poids corporel identiques, le débit sera bas pour une solution concentrée et élevé pour une solution diluée (Figure 11).



Figure 11 : lien entre concentration et débit

Le métabolisme des médicaments étant encore très variable et en pleine évolution chez l'enfant, la quantité de médicament (dose) à administrer nécessite par conséquent d'être individualisée et notamment adaptée au poids corporel.

On aura donc à concentration et dose fixe, un débit qui sera proportionnellement lié au poids corporel : bas débits pour les petits poids et hauts débits pour les grands poids. La Figure 12 illustre les débits calculés avec l'équation 2 en fonction des doses et du poids corporel pour une solution de noradrénaline à 5 µg/mL.

5		noradrénaline																		kg	
µg/kg/min	µg/mL	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10
0.01	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	
0.05	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0	3.3	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6.0	
0.1	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0	6.6	7.2	7.8	8.4	9.0	9.6	10.2	10.8	11.4	12.0	
0.2	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0	13.2	14.4	15.6	16.8	18.0	19.2	20.4	21.6	22.8	24.0	
0.5	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0	33.0	36.0	39.0	42.0	45.0	48.0	51.0	54.0	57.0	60.0	

Figure 12 : tableau des débits en mL/h en fonction de la dose (de 0.01 à 0.5 µg/kg/min) et du poids corporel (0.5 à 10 kg) pour de la noradrénaline à 5 µg/mL

Comme montré dans ce tableau, des hautes valeurs de débits sont rencontrés dès que le poids corporel et les doses augmentent. Les concentrations standards sont surtout critiquées en premier lieu sur le fait qu'elles ne permettraient pas de gérer les cas de restrictions hydriques ou les petits poids rencontrés en néonatalogie. Elles seraient accompagnées d'un trop grand volume de perfusion. Cela est vrai et démontré mathématiquement si l'on choisi une concentration qui n'est pas adaptée au poids du patient (par exemple une concentration trop basse nécessitant des débits trop importants). Une seule concentration peut ainsi difficilement convenir au large panel des patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs de pédiatrie. Lorsque l'on dispose de plusieurs dilutions par substance, le choix de la concentration est déterminé surtout en fonction des apports hydriques que peut recevoir le patient. Par exemple, Hilmas and al. ont décidé que les médicaments administrés sous forme de concentrations standards ne doivent pas correspondre à plus 10% de l'apport hydrique journalier de l'enfant<sup>51</sup>.

Un autre paramètre important qui détermine le choix d'une concentration standard est la limite de précision des pousse-seringues. Pour rappel, ces dispositifs ont une capacité d'incrémentation du débit de 0.1 mL/h et induisent une erreur sur le débit délivré de ±3%.

Les débits calculés (soit le 100% de dose) doivent par conséquent être arrondis au 10<sup>ème</sup> amenant alors un certain degré d'imprécision. Ce degré d'imprécision est, mathématiquement, plus important pour les petits poids et les hautes concentrations.

#### 2.4.2.2 Utilisation des concentrations standards

Les concentrations standards semblent être de plus en plus utilisées dans les services de soins intensifs adultes. En effet, comme le révèle une étude prospective réalisée dans 126 unités de soins intensifs adultes de 27 pays différents en Europe, plus des 2/3 (n=69 (71%)) des unités utilisent des concentrations standards pour l'administration des médicaments injectables<sup>52</sup>. Aux HUG, le Service des soins intensifs adultes utilise des concentrations standards pour 33 médicaments différents. Une table de dilution standard a été créée contenant les modalités de préparations et d'administrations de ces médicaments (Figure 13)<sup>53</sup>.

Date : _____		Heure : _____	
Initiale : _____		Initiale : _____	
<b>ADREneline</b>		<b>200mcg/mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 5mg = 5mL	10mL	40 mL G5	10mg = 50mL
Date : _____		Heure : _____	
Initiale : _____		Initiale : _____	
<b>ADREneline</b>		<b>100mcg/mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 5mg = 5mL	5 mL	45 mL	5mg = 50mL
Date : _____		Heure : _____	
Initiale : _____		Initiale : _____	
<b>FENTanyl</b>		<b>50 mcg/mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 500 mcg = 10mL	50 mL		2500mcg = 50 mL
Date : _____		Heure : _____	
Initiale : _____		Initiale : _____	
<b>FENTanyl</b>		<b>10 mcg/ mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 500 mcg = 10mL	10 mL	40 ml NaCl 0.9	500 mcg = 50 ml

**Figure 13** : étiquettes standardisées pour l'adrénaline (100 et 200 µg/mL) et le fentanyl (10 et 50 µg/mL) - Service des soins intensifs adulte des HUG

En 2003, l'organisme américain d'accréditation des institutions de santé JCAHO (The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) a publié une liste de sept objectifs à atteindre (National Patient Safety Goals) pour rendre le système de santé plus sûr. Un de ces objectifs (l'objectif 3b) demande de limiter le nombre de concentrations différentes pour les médicaments injectables à haut risque utilisés dans tous les types de service<sup>54</sup>. A noter que ces objectifs doivent être implémentés dans l'institution pour qu'elle puisse être accréditée par la JCAHO.

Une année après la publication de ce rapport, la JCAHO prenait position en déclarant que l'utilisation de la « règle des 6 » pour l'administration des perfusions continues en pédiatrie ne répondait pas à l'objectif 3b étant donné qu'elle conduisait à la préparation de médicaments à concentration variable (weight-based)<sup>55</sup>. La date pour atteindre ces objectifs était au départ fixée au 1<sup>er</sup> janvier 2006, mais elle a finalement été déplacée à fin 2008. Toutes les institutions utilisant encore la « règle des 6 » pendant cette période devaient montrer à la JCAHO que le passage aux concentrations standard faisait partie des projets de l'institution. Une enquête nationale américaine réalisée sur tout le territoire en 2008 a

montré que le nombre de concentrations standards était en moyenne de quatre et que les concentrations utilisées variaient énormément d'une institution à l'autre<sup>56</sup>. Cette enquête rendait compte de la difficulté à déterminer les concentrations standards et concluait sur le faible nombre d'institutions qui les utilisaient, que ce soit chez les adultes et en pédiatrie.

En plus de la JCAHO, d'autres organisations américaines promouvant la sécurité des patients (Pediatric Pharmacy Advocacy Group<sup>2</sup>, Institute for Safe Medicine Practice<sup>1, 3</sup>, National Patient Safety Agency (Grande-Bretagne) préconisent également d'utiliser des concentrations standards, en argumentant sur le fait que l'utilisation de concentrations fixes permettrait de supprimer les étapes de calcul, faciliterait la prescription, et augmenterait ainsi la sécurité du processus de préparation du médicament injectable. L'ISMP propose une liste de médicaments avec des concentrations standards pour la néonatalogie<sup>57</sup>, qui permettraient de couvrir 80% des perfusions utilisées dans un service de néonatalogie. Pour les 20% restants, il est mentionné que d'autres concentrations pourraient être nécessaires. Cette liste est malheureusement très limitée, que ce soit en nombre de médicaments ou de concentrations par médicament. Des livres de référence comme le Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (C.K. Taketomo) et le Neofax (T.E. Young) proposent dans la monographie de certains médicaments des tables qui permettent, en fonction du poids de l'enfant et de la dose désirée, de lire un débit pour une concentration standard donnée. Une dizaine de centres pédiatriques ont publiés leur liste de concentration standard<sup>20, 51, 56, 58-63</sup>. Le nombre de dilutions par substance varie selon le type de médicament et se situe en moyenne entre 1 à 7. Une grande partie de ces institutions définissent le choix de la dilution en fonction du poids. A titre d'exemple, Manrique and al.<sup>20</sup> utilisent dans leur unité de soins intensifs pédiatrique la noradrénaline aux concentrations suivantes :  $\leq 5$  kg : 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; 5 - 10 kg : 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; 10 – 25 kg : 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; 25 - 50 kg : 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ;  $> 50$  kg : 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Un tableau des concentrations standard est présenté en annexe 1. Celui-ci reprend les concentrations proposées par les différentes études citées ci-dessus.

Un comité de 15 experts issus de l'ASHP et de la Pharmacopée Américaine recommande de sélectionner les concentrations standards en tenant compte des éléments suivants<sup>56</sup>:

- On utilisera de préférence des concentrations standards de médicaments se trouvant déjà sur le marché.
- Les concentrations qui sont utilisées à large échelle dans un grand nombre d'institution sont considérées comme des standards nationaux.
- On choisira des concentrations qui sont bien tolérées par voie veineuse périphérique.
- Lors d'utilisation à des doses usuelles, les concentrations standards ne doivent pas représenter une part excessive de fluide.

Hilmas et al. ont utilisé un système informatique (Microsoft Excel) pour créer leur liste de concentrations standards. Ce logiciel fonctionne sur un algorithme mathématique qui permet de générer 1 à 4

concentrations par médicament. Les concentrations basses sont calculées (avec l'équation 1 et 2) en multipliant le plus petit poids corporel pouvant recevoir le traitement par la plus petite dose, le tout divisé par le plus petit débit pouvant être délivré par les pousse-seringues (fixé à 0.1 mL/h dans leur étude).

Les concentrations hautes et intermédiaires sont calculées en multipliant la concentration basse par des facteurs qui dépendent de l'étendue de l'intervalle de dose.

Pour terminer avec ce chapitre, on peut encore ajouter que l'utilisation de concentration standard permettrait de développer des seringues prêtes à l'emploi plus connues sous le nom de CIVAS (Centralized IntraVenous Additive Service). Les CIVAS font parties intégrante de la stratégie de sécurisation du flux du médicament à l'hôpital en permettant de simplifier, standardiser et informatiser en permettant de

- garantir la stabilité et la stérilité du médicament à l'aide de haut standard de qualité inhérent la production).
- de se passer des étapes de préparation à hauts risque d'erreur,
- d'administrer des médicaments injectables aux bons dosages avec un étiquetage adéquat,
- de standardiser les concentrations des médicaments et les modes d'administration et
- d'améliorer l'ergonomie, les contrôles et les stocks des pharmacies.

#### **2.4.2.3 Évaluation de la méthode concentration standard en pédiatrie**

Les études publiées<sup>51, 58-65</sup> ayant évalué la sécurité de l'utilisation de concentrations standards dans les milieux de soins pédiatriques rapportent toutes le succès de la mise en place d'un processus basé sur l'utilisation de concentrations standards pour l'utilisation des médicaments injectables (résumées dans le Tableau 3).

L'efficacité des concentrations standards est évaluée sur des critères subjectifs de type « réussite de l'implémentation » ou satisfaction des utilisateurs<sup>51, 58, 59, 61-63, 65</sup>.

Parmi ces études, deux études méritent d'être approfondies car elles ont eu une approche plus intéressante pour évaluer les concentrations standards en terme de gain de sécurité.

La première a évalué la sécurité des concentrations standards par rapport à « la règle des 6 » en réalisant une analyse de risque AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leur criticité)<sup>64</sup>. Les auteurs ont effectué cette analyse après l'implémentation de concentrations standardisées et d'un logiciel de calcul de débit dans le service de soins intensifs pédiatriques. L'analyse montre une très nette diminution des indices de criticité (IC) pour les étapes de calcul, de préparation et de programmation du dispositif d'administration (IC 234, 314 et 269 respectivement pour la « règle des 6 » et IC 49, 88, et 99 respectivement avec les concentrations standards). Concernant l'étape de programmation du dispositif d'administration, des smart-pumps étaient utilisées avant et

après utilisation des concentrations standards. La nette diminution de l'IC pour cette étape (269 à 99) montrait que cette technologie (gestion centralisée informatisée qui utilise une bibliothèque de médicaments avec des limites minimales et maximales de concentration et de débit et d'un système d'alerte) permettrait vraisemblablement d'augmenter la sécurité de cette étape critique avec des concentrations fixes.

La seconde étude a utilisé les annonces spontanées d'erreurs avant-après implémentation pour juger l'efficacité des concentrations standards<sup>60</sup>. Le centre pédiatrique a également fait appel à la technologie des smart-pumps et à une standardisation des étiquettes pour redessiner le processus. Après implémentation des concentrations standards, il a été mesuré une réduction des rapports d'erreur de 73% (diminution du risque absolu de 3.1 à 0.8 pour 1000 préparations). Les déclarations relatives aux erreurs de préparation de type « 10 fois la dose » à la pharmacie (observation visuelle des étapes de préparation) à partir des prescriptions manuscrites étaient également diminuées de 0.41 à 0.08 pour 1000 préparations.

Tableau 3 : résumé des études sur l'implémentation de concentrations standards dans des centres pédiatriques aux USA

Auteurs	Type de centre pédiatrique	Avant	Après	Outcomes	Résultats
Larsen and al. <sup>60</sup>	Primary Children's Medical Center, Salt Lake City (USA) - 242 lits de pédiatrie	Concentration variable (« règle des 6 »). Prescription manuscrite sur des fiches pré-remplies.	Concentration standard, étiquette standardisée, smart-pump. Prescription manuscrite sur des fiches pré-remplies.	- Mesure des rapports d'incidents - Mesure des erreurs de préparation à la pharmacie.	- Réduction des rapports d'erreur de 73% (diminution du risque absolu de 3.1 à 0.8 pour 1000 préparations). - Diminution des erreurs globales de préparation à la pharmacie de 0.66 à 0.16 pour 1000 préparations. - Diminution des erreurs de préparation de type « 10 fois la dose » de 0.41 à 0.08 pour 1000 préparations
Hilmas and al. <sup>51</sup>	University of Maryland Medical Center pediatric Intensive Care, (USA) PICU 24 lits NICU 40 lits	Concentration variable (« règle des 6 »)	Développement d'un logiciel informatique basé sur un algorithme mathématique qui permet d'automatiser le processus de génération des concentrations standards.  Concentration standard, système de prescription informatisée, logiciel informatique fonctionnant sur un algorithme permettant d'automatiser la génération des concentrations standards.	Comparaison avant-après sur des critères qualitatifs.	Elimination des erreurs de calculs avec le logiciel de prescription utilisant les concentrations standards.
Mitchell and al. <sup>62</sup>	Albany Medical Center, Albany NY (USA) 125 lits : NICU, PICU, Chirurgie	Concentration variable (« règle des 6 »)	Standardisation des concentrations et du processus d'utilisation des médicaments injectables par simplification de l'intégralité des étapes, de la prescription à l'administration. La transition s'est déroulée par étapes. Etape 1 : perfusions continues ; Etape 2 : perfusions intermittentes ; Etape 3 : poches de soluté	Description qualitative : Comparaison des annonces spontanées d'erreurs médicamenteuses utilisée comme outil d'évaluation.	Augmentation de la détectabilité des erreurs par la préparation standardisée à la pharmacie. Diminution de toutes les étapes avec calcul. Augmentation de l'efficacité du processus.

Auteurs	Type de centre pédiatrique	Avant	Après	Outcomes	Résultats
<b>Niemi and al<sup>63</sup>.</b>	<i>Sutter Medical Center, Sacramento (USA)</i> - 55 lits de soins intensifs de néonatalogie - 20 lits de soins intensifs pédiatriques 3 unités de soins intensifs adultes.	Utilisation de la méthode « règle des 6 » pour les substances vasoactives. Utilisation de smart-pumps pour sécuriser l'étape d'administration.	Développement d'un protocole de prescription informatique et implémentation de concentrations standards. Le nombre de médicaments utilisés en concentration standard est de 15.	Etude qualitative (repose seulement sur des critères subjectifs)	- standardisation des concentrations utilisées dans toute l'institution. - standardisation des protocoles d'administration (Emergency Drug Sheet) -standardisation des pratiques de préparation à la pharmacie et diminution du temps de préparation. -Augmentation de la satisfaction des acteurs du processus (médecin, infirmier, pharmacien)
<b>MacKay and al<sup>61</sup>.</b>	<i>Primary Children's Medical Center, Salt Lake City (USA)</i> - Centre de trauma. pédiatrique de 232 lits	Concentration standard déjà implémenté. 32 médicaments en concentration standard.	Développement d'un protocole électronique standardisé (CPOE) pour le processus des nutritons parentérales, des médicaments injectables et des formes liquides orales. La standardisation des concentrations pour les médicaments injectables a déjà été réalisée avant l'informatisation du processus.	- Taux d'intervention de la pharmacie (préparation) pour des questions sur la prescription - Temps pour la préparation	La prescription informatisée générant une feuille électronique standardisée à la pharmacie a permis de diminuer le taux d'intervention de 15 à 1 %. Elle à également permis de diminuer le temps de préparation à la pharmacie de 35 à 12 minutes (64% de réduction).
<b>Irwin and al<sup>59</sup>.</b>	<i>Children's Hospital of Eastern Ontario, Ontario (Canada)</i> PICU, 594 patients hospitalisés en 2006.	Concentration variable (« règle des 6 »)	Implémentation des concentrations standards, avec développement d'un système informatique pour sélectionner les concentrations standards, calculer les débits et imprimer des fiches pour l'administration.	- Revue rétrospective des dossiers pour calculer l'apport hydrique apportés par les concentrations standards chez les patients de mois de 20 kg.	En corrélant avec les concentrations standards, les volumes n'augmentaient pas de manière significative, et il n'y avait pas de tendance vers une augmentation des volumes proportionnellement plus élevée chez les patients de plus petit poids
<b>Bullock and al<sup>58</sup>.</b>	<i>Mattel Children's Hospital, Los Angeles (USA)</i> PICU	Concentration variable	Développement d'une liste de médicament avec concentration standard (27 médicaments (1 concentration par substance).	Comparaison avant-après des notifications spontanées anonymes	- Diminution des erreurs médicamenteuses en lien avec des doses (réduction de 50%, pre-intervention 52% - post-intervention 25%, p< 0.05)) et concentrations inappropriées (réduction de 100 % ( p< 0.05).

Auteurs	Type de centre pédiatrique	Avant	Après	Outcomes	Résultats
<b>Apkon and al</b> <sup>64</sup>	<i>School of Medecine Yale University, New Haven (USA)</i> PICU 11 lits	Concentration variable et préparation des perfusions continues par les infirmières.	Re-engineering du processus : concentration standard, calculateur de débit électronique et préparation des dilutions standardisées à la pharmacie.	- Satisfaction des utilisateurs - Analyse des risques de type AMDEC avant-après	Diminution des indices de criticité (IC) pour les étapes de calcul, de préparation et de programmation du dispositif d'administration (IC 234, 314 et 269 respectivement pour la « règle des 6 » et IC 49, 88, et 99 respectivement avec les concentrations standards)
<b>Roman</b> <sup>65</sup>	<i>The Children's Hospital of Southwest, Florida (USA)</i>  PICU	Concentration variable	Création d'une liste commune de 25 médicaments en concentration standard Préparation (hors situations urgentes) des perfusions à la pharmacie. Implémentation de smart-pumps	Analyse descriptive des notifications spontanées anonymes avant-après.	Diminution du nombre de notifications spontanées dues aux erreurs de préparation et d'administration des perfusions continues.

## 2.5 Conclusion

Les soins intensifs de néonatalogie et pédiatriques constituent un environnement dans lequel les pratiques sont à risque élevé, les traitements complexes et les patients très fragiles. Lorsque survient une erreur médicamenteuse, la probabilité d'avoir un préjudice est d'autant plus importante que s'accumule des facteurs de risque et de vulnérabilité : utilisation de médicaments à haut risque, voie d'administration parentérale, patient pédiatrique très malade dans un milieu de soin aigu.

La préparation des perfusions continues aux USI-PED est un processus manuel complexe qui représente une étape particulièrement critique en raison de l'adaptation de la dose par rapport au poids des patients et de l'utilisation de la « la règle des 6 ».

Des mesures d'amélioration de la qualité et de la sécurité doivent être mises en place pour prévenir et détecter les erreurs. Bien que l'analyse de la littérature et des recommandations d'institutions actives dans le domaine de la sécurité des patients semble favoriser un système de concentrations standard, un tel changement de pratique exige une réorganisation et une standardisation du processus des perfusions continues dans son intégralité. Un changement de cette envergure peut entraîner des résistances du personnel médico-soignant à modifier une pratique bien-établie et donc considérée comme sûre. La gestion de la période du changement est particulièrement crainte.

## 2.6 Objectif du travail

Notre travail avait pour objectif d'apporter quelques éléments qui pourront être pris en compte dans le processus de décision d'un éventuel changement de pratiques aux soins intensifs de pédiatrie des HUG. Dans un premier temps, une enquête a été réalisée afin de déterminer si d'autres hôpitaux européens ont suivi le changement de pratique préconisé outre-Atlantique. Ensuite, un projet pilote en environnement de simulation a été conduit, afin d'évaluer les avantages et inconvénients d'un changement de pratique. Le projet pilote a permis de comparer la fiabilité du processus actuel (« règle des 6 ») et de le comparer à un processus redessiné, basé sur la prescription et la préparation de solutions à concentration fixe et standardisée. La nouvelle variable du processus redessiné était alors le débit nécessaire pour administrer la dose désirée.

---

# 3. ENQUÊTE EUROPEENNE SUR LES PRATIQUES DE PREPARATION ET D'ADMINISTRATION DES PERFUSIONS CONTINUES INTRAVEINEUSES

## 3.1 Introduction

Un changement de pratique vers l'utilisation de concentrations standards, comme préconisé outre atlantique, exige de réorganiser et de standardiser le processus des perfusions continues dans son intégralité, de la prescription à l'administration des médicaments. Au vu de ces enjeux, il nous a semblé intéressant de disposer d'un aperçu des pratiques de préparation et d'administration des perfusions continues dans des centres européens de médecine intensive de néonatalogie et de pédiatrie, afin de déterminer si d'autres hôpitaux européens ont suivi le changement de pratiques préconisé en Amérique du Nord.

## 3.2 Objectifs

L'enquête avait pour objectif de :

- 1) déterminer le niveau d'implémentation des concentrations standards (trois niveaux d'utilisation : <20% ; 20–80% ; >80%) et le type de médicaments utilisés en concentration standard ;
- 2) déterminer le niveau d'implémentation des technologies de l'information et de la communication dans le processus ;
- 3) d'évaluer si l'implémentation des concentrations standards en lieu et place des concentrations variables (« règle des 6 ») est ressentie comme une stratégie d'amélioration de la qualité et de la sécurité;
- 4) déterminer les facteurs contributifs au succès ou à l'échec de l'implémentation de concentration standard.

## 3.3 Méthodologie

### 3.3.1 Outil pour la réalisation de l'enquête

L'enquête a été réalisée à l'aide du site internet de sondage « SurveyMonkey® » (<http://surveymonkey.net>). L'abonnement « BASIC + » a été contracté (CHF 35 / mois) car il offrait la possibilité d'utiliser un nombre illimité de questions et des options particulières comme le ciblage des questions en fonction des réponses (branchement conditionnel). De plus, cet abonnement permettait de filtrer et d'exporter les réponses directement dans un format compatible avec Microsoft® Excel.

### 3.3.2 Mode de diffusion

Accessible depuis une adresse internet, l'enquête a été diffusée par courrier électronique en mai 2013 aux membres de l'European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) (Figure 14), et aux pharmaciens hospitaliers délégués des pays membres de l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Il leur a été demandé de transmettre l'enquête aux pharmaciens-chef de leurs pays et/ou aux personnes en lien avec un service de pédiatrie. L'enquête a également été adressée en Suisse aux pharmaciens de l'Association Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des Hôpitaux (GSASA) répondant pour la pédiatrie. Une lettre officielle, signée par les investigateurs de l'enquête, était jointe au courrier électronique. Un e-mail de rappel a été envoyé après 6 semaines. Un médecin du service de néonatalogie et soins intensifs pédiatriques (USI-PED) des HUG a également répondu à l'enquête.



**European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care**

**Survey on Preparation and administration practices in PICU/NICU**

Dear Intensivists and Neonatologists,

We are conducting a European survey on the implementation of standard concentrations for the administration of continuous drug infusion. The current preparation and administration practices of the different European paediatric and neonatal intensive care unit will be the main focus of the survey. Therefore we would like to invite you to a short online survey to discover your way of practice and hereby get an idea of the European practices. You will find the survey under [https://fr.surveymonkey.com/s/Electronic\\_Link\\_Survey](https://fr.surveymonkey.com/s/Electronic_Link_Survey) This survey will take about 5 minutes of your time to fill out.

[Friend on Facebook](#)

[Follow on Twitter](#)

[Forward to a Friend](#)

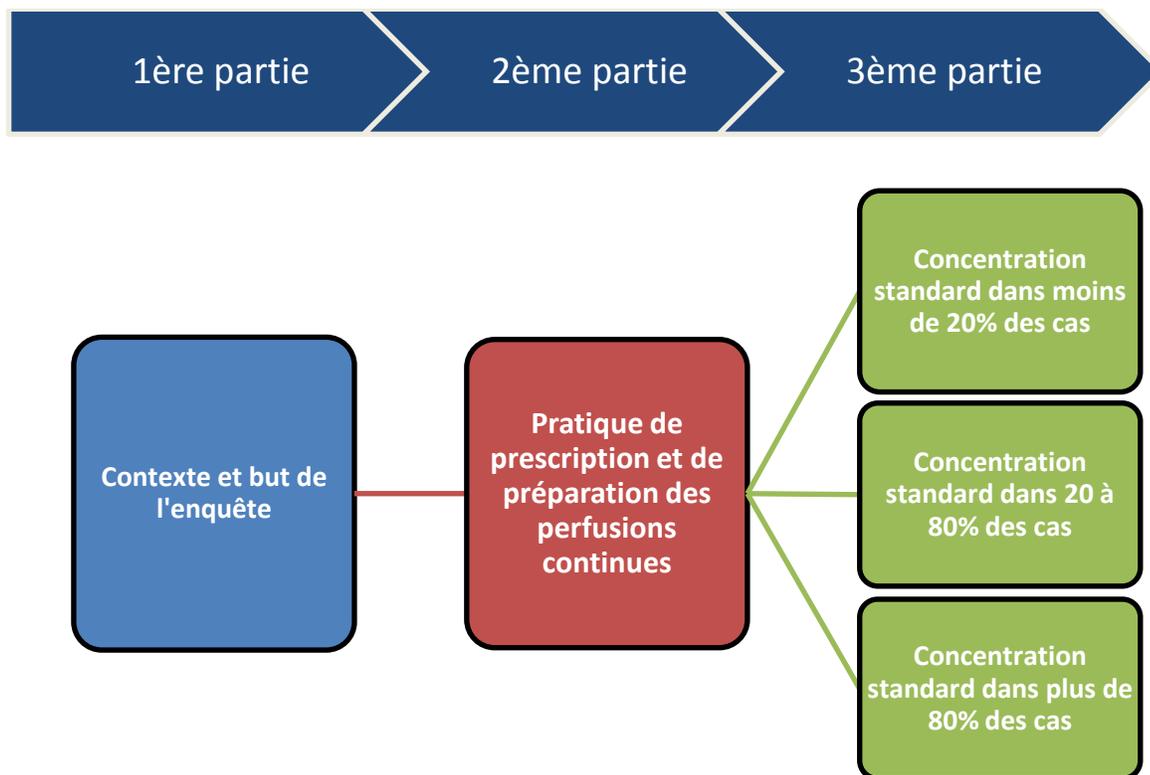
**JOIN US IN BARCELONA!**  
**17-21 October 2014**

Figure 14 : e-mail diffusé aux membres de l'ESPIC via une adresse générique de l'association

### 3.3.3 Architecture de l'enquête

Le questionnaire standardisé a été élaboré par deux pharmaciens et a été revu par deux médecins des USI-PED. Il était composé de 42 questions réparties en trois parties (le questionnaire complet se trouve en annexe 2):

- 1) La première partie avait pour but d'expliquer les objectifs de l'enquête et exposait la problématique sur les risques liés aux perfusions IV continues, notamment sur l'utilisation de la « règle des 6 » versus l'utilisation de concentrations standards.
- 2) La deuxième partie portait sur des questions générales (profession du répondant, nom et adresse de l'établissement, nombre de lits dans le service de soins de néonatalogie ou soins pédiatriques) et interrogeait les institutions quant au niveau d'utilisation des technologies de l'information (prescription informatisée, utilisation du dossier patient informatisé, outils d'aide à la décision). Enfin, elle demandait de répondre sur la méthode utilisée pour la préparation des perfusions IV continues (concentrations variables versus standards).
- 3) En fonction de la réponse précédente, le service était dirigé dans une des trois sous-parties qui composait la troisième partie du questionnaire (Figure 15).



**Figure 15** : schéma du questionnaire. Les premières et deuxièmes parties étaient communes à tous les répondants. La troisième était ciblée en fonction du niveau d'implémentation des concentrations standards

## 3.4 Résultats

### 3.4.1 Généralités

Au total, 133 réponses à l'enquête ont été enregistrées dans le système SurveyMonkey®. Après exclusion des doublons et des enquêtes incomplètes, 88 enquêtes ont finalement permis d'alimenter les résultats.

La répartition des questionnaires en fonction de la provenance des répondants est présentée dans la Figure 16.

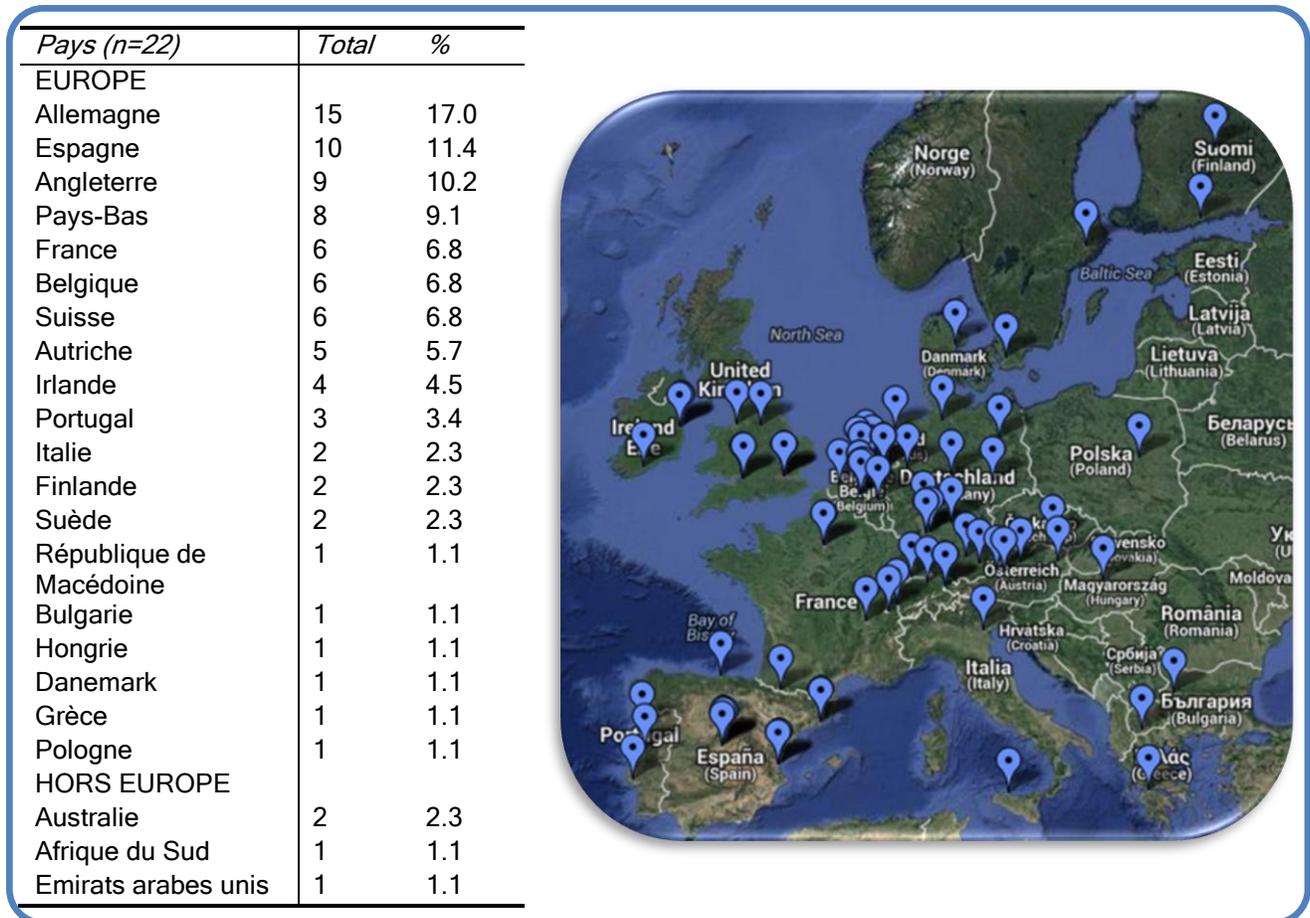


Figure 16 : représentation des réponses en fonction des pays (source : Google@Maps, [maps.google.com](https://maps.google.com))

22 pays étaient représentés dans cette enquête, dont trois ne faisaient pas partie du continent européen (Afrique du Sud, Emirats arabes unis et l'Australie). Ces centres pédiatriques extra-européens avaient probablement reçu l'enquête par la méthodologie de diffusion utilisée (diffusion très large non nominative). L'Allemagne, l'Espagne, l'Angleterre et les Pays-Bas étaient les pays pour lesquels le nombre de réponses enregistrées a été le plus important. Ces pays représentaient à eux seuls près de la moitié des réponses (47.7 % des réponses). Suivaient la France, la Belgique, la Suisse, l'Autriche et l'Irlande avec environ 30% des réponses. L'enquête a été majoritairement complétée par des médecins (45%) et des pharmaciens hospitaliers (36%), et dans 18% des cas par des infirmières.

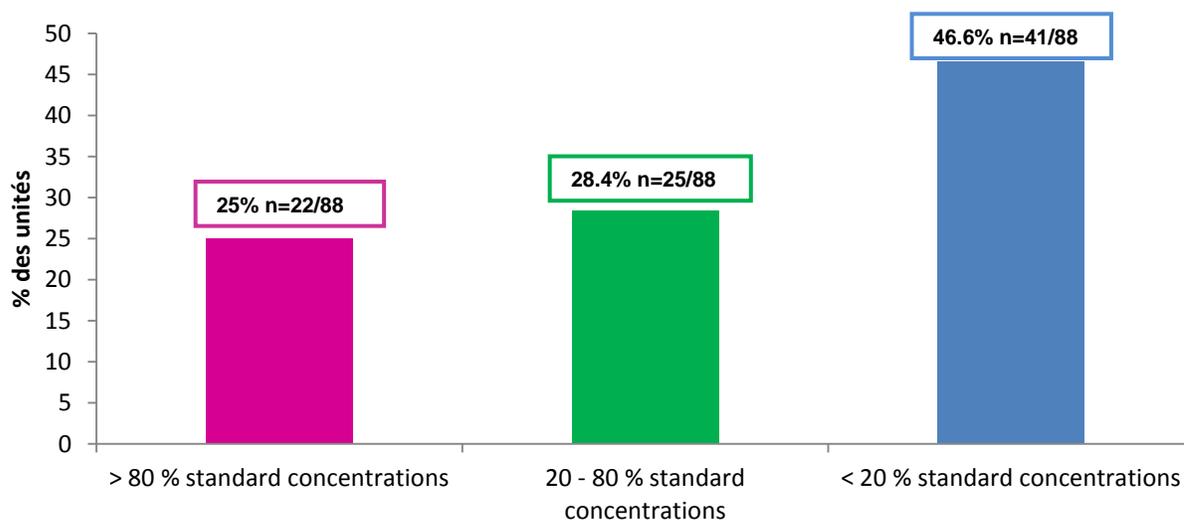
Concernant le type de service, 42% des réponses provenaient des services de soins intensifs pédiatriques (PICU), 19% de soins intensifs de néonatalogie (NICU) et 39% de services disposant à la fois de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie (PICU/NICU) (Tableau 4).

**Tableau 4** : pourcentage de réponses en fonction du type d'unité et nombres de lits moyens

Type de service	Nombre de réponse	Nombre de lits (médiane, min. et max.)	
PICU	37/88 (42.1%)	médiane	12
		min	4
		max	32
NICU	17/88 (19.3%)	médiane	16.5
		min	5
		max	53
PICU/NICU	34/88 (38.6%)		
		PICU	NICU
		médiane	10
		min	2
		max	30
			65
			2

### 3.4.2 Niveau d'utilisation des concentrations standards

Sur les 88 réponses analysées, 22 unités (25%) ont répondu utiliser des concentrations standards dans plus de 80% des cas, 25 (28.4%) dans 20 à 80% des cas et 41 (46.6%) dans moins de 20 % des cas (Figure 17).



**Figure 17** : représentation graphique des niveaux d'utilisation (en pourcentage des réponses récoltées (n=88)) des concentrations standards.

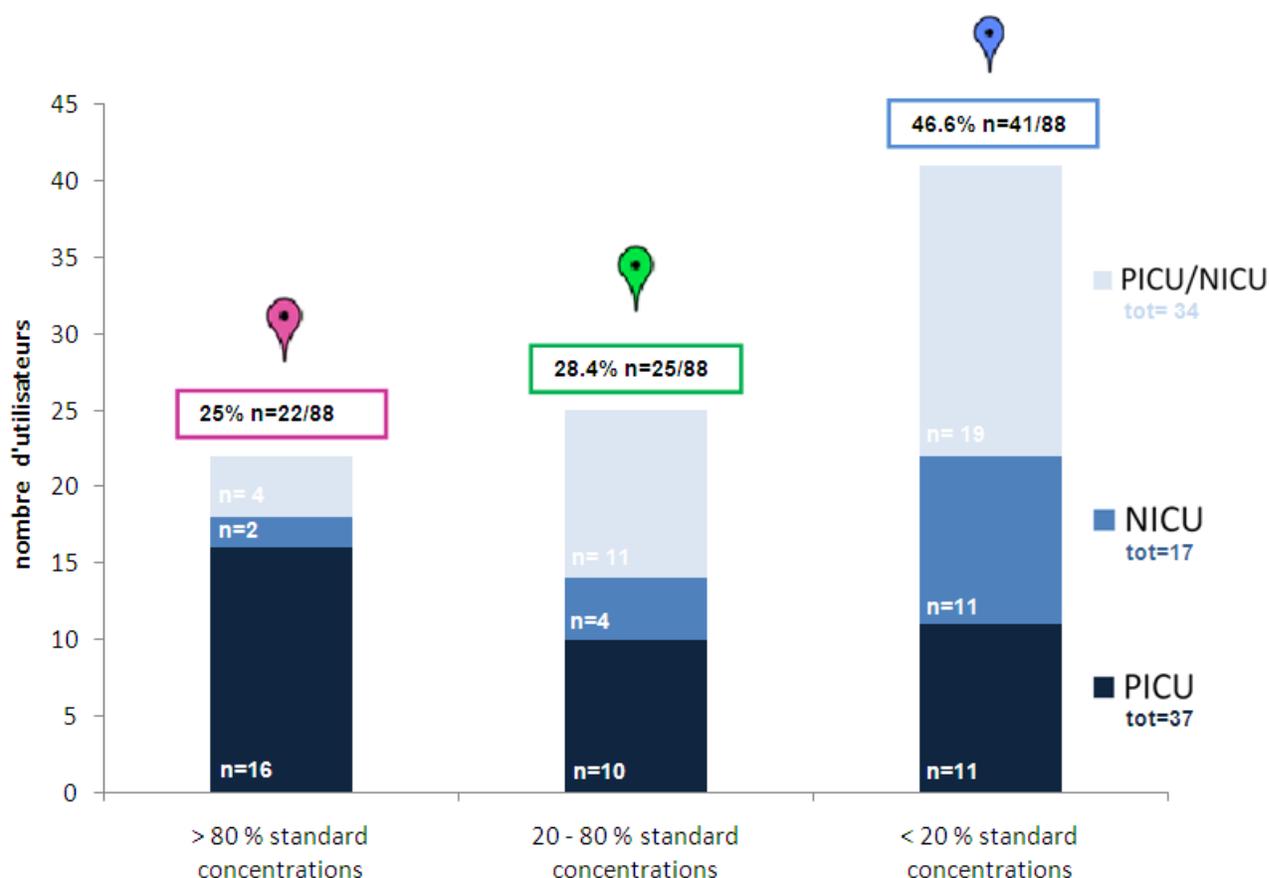
### 3.4.2.1 Niveau d'utilisation des concentrations standards et types d'unités

La répartition des types de centres (PICU, NICU, PICU/NICU) selon le niveau d'utilisation des concentrations standards est présentée dans la Figure 18.

Sur les 22 unités qui ont répondu utiliser des concentrations standards dans plus de 80% des cas (>80%), les PICU étaient les plus représentés (16 unités sur 22), suivaient les PICU/NICU avec quatre unités et les soins intensifs de néonatalogie avec deux unités.

Sur les 25 centres utilisant des concentrations standards dans 20 à 80% des cas (20-80%), 11 centres étaient des PICU/NICU, 10 des PICU et 4 des NICU.

Sur les 41 centres utilisant des concentrations standards dans moins de 20% des cas (<20%), 19 centres étaient des PICU/NICU, 11 des PICU et 11 des NICU.

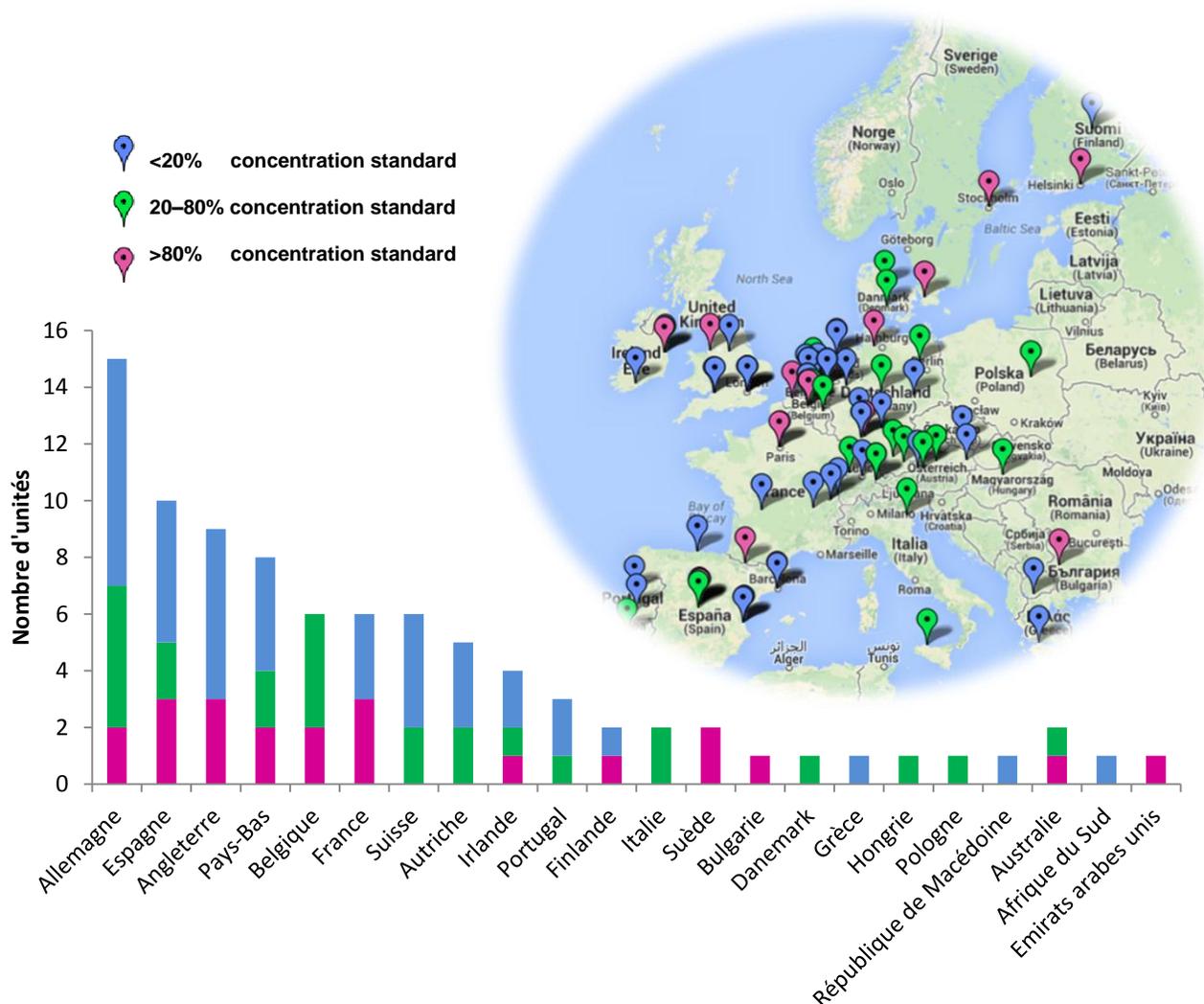


**Figure 18** : répartition des types de centres (PICU, NICU, PICU/NICU) selon le niveau d'utilisation des concentrations standards

### 3.4.2.2 Répartition du niveau d'utilisation des concentrations standards en fonction des pays

Dans les six pays qui ont fourni le plus de réponses à l'enquête (Allemagne, Espagne, Angleterre, Pays-Bas, Belgique et France), on trouvait plus des deux-tiers (15/22 (68.2%)) des unités qui utilisaient les concentrations standards dans >80% des cas : France (3/6, 50%), l'Angleterre (3/9, 33%), la Belgique (2/6, 33%), l'Espagne (3/10, 30%) et les Pays-Bas (4/8, 25%).

La répartition géographique des centres selon le niveau d'implémentation des concentrations standards (Figure 19) ne montrait pas un effet Nord-Sud ou Est-Ouest dans les niveaux d'utilisation des concentrations standards.

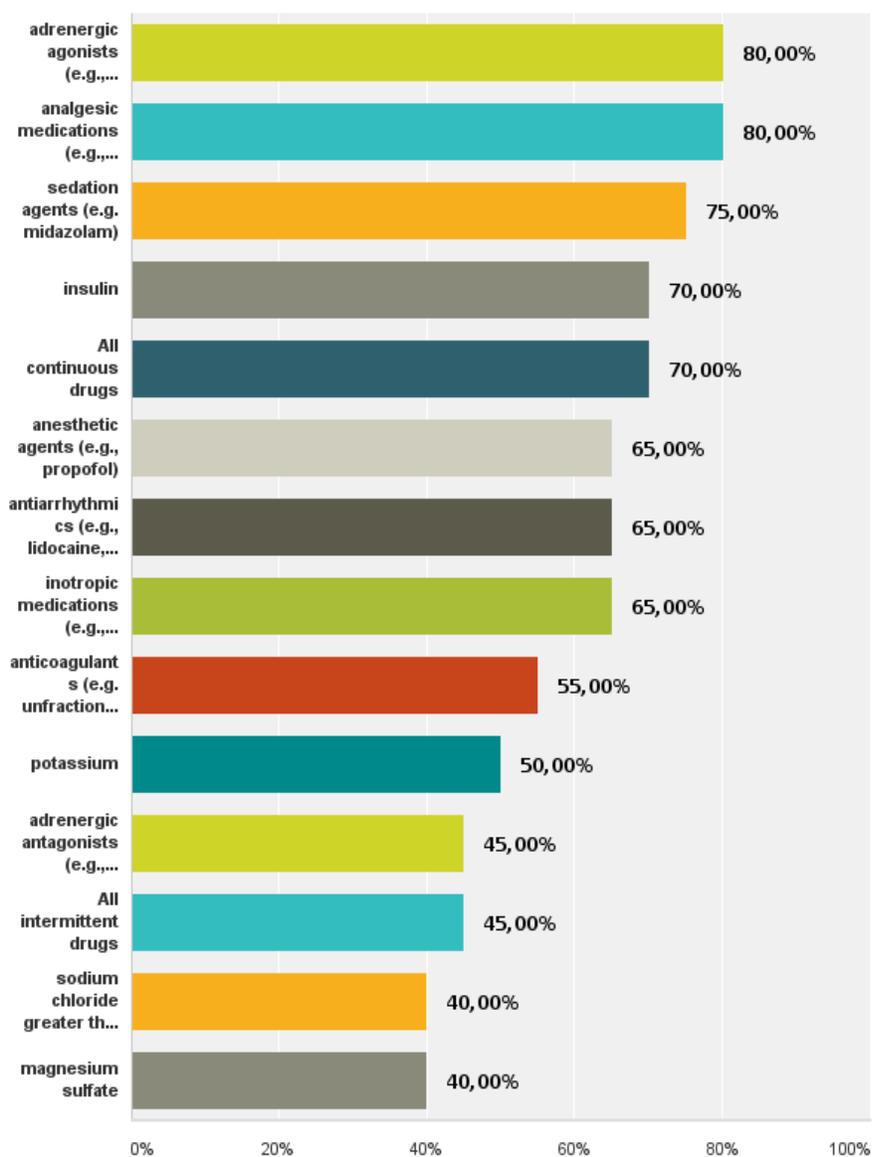


**Figure 19** : histogramme et cartographie (source : Google®Maps, [maps.google.com](https://maps.google.com)) représentant les pays selon le niveau de concentrations standards implémenté (<20% ; 20-80% ; >80%).

### 3.4.3 Types de médicaments utilisés en concentration standard

Les types de médicaments les plus utilisés en concentrations standards sont présentés dans la Figure 20. Les agents sympathomimétiques (noradrénaline, dopamine), les agents analgésiques comme le fentanyl, les agents sédatifs (midazolam) et l'insuline étaient les substances utilisées dans plus de 70% des unités qui utilisaient les concentrations standards dans >80% des cas. Sur ces 22 institutions, plus de la moitié (70%, 14/20) utilisaient les concentrations standards depuis plus de 5 ans.

Les institutions utilisant les concentrations standards dans plus de 20% des cas (20-80% et >80%) avaient principalement établi leur liste de médicaments et concentrations sur la base des pratiques internes à l'institution et des concentrations disponibles sur le marché.



**Figure 20** : types de médicaments et pourcentage d'utilisation des concentrations standards chez les >80%

### 3.4.4 Implémentation des technologies de l'information et de la communication

Le but de cette question était de déterminer le niveau d'implémentation des technologies de l'information et de la communication (TICs): dossier patient informatisé (electronic medical record), le dossier patient informatisé avec un logiciel de prescription (computerized physician order entry (CPOE)), outils d'aide à la décision, armoires électroniques, systèmes de traçabilité et de réconciliation de type scanning et pompes de perfusion intelligentes (smart-pumps).

Sur les 88 enquêtes complétées, seuls 66 des répondants ont rempli la question sur les technologies de l'information. Les technologies les plus utilisées étaient le dossier patient informatisé avec prescription (CPOE) et les smart-pumps, avec 57.6% (38/66) et 50% (33/66) d'utilisation, respectivement. Les centres utilisant les concentrations standards dans >80% des cas se servaient presque deux fois plus des smart-pumps que les centres ne les utilisant que dans <20% des cas. Les outils d'aide à la décision étaient très peu utilisés en général. Les armoires électroniques étaient utilisées par un plus grand nombre, avec presque une unité sur quatre (15 sur les 66 ayant répondu). Les systèmes de réconciliation par barre-codes étaient la technologie la moins implémentée (4/66).

Les résultats complets sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5** : niveaux d'implémentation des technologies de l'information et de la communication en fonction du niveau d'implémentation des concentrations standards

	Tous (n=66)	>80% STD (n=16)	STD 20 - 80% (n=20)	<20% STD (n=30)
<i>Dossier patient informatisé (electronic medical record)</i>	13 (19.7%)	1 (6.3%)	4 (20%)	8 (26.7%)
<i>Dossier patient informatisé avec logiciel de prescription (CPOE)</i>	38 (57.6%)	11 (68.8%)	11 (55%)	16 (53.3%)
<i>Outils d'aides à la décision</i>	9 (13.6%)	2 (12.5%)	4 (20%)	3 (10%)
<i>Armoires électroniques</i>	15 (22.7%)	3 (18.8%)	4 (20%)	8 (26.7%)
<i>Système de réconciliation par scannage</i>	4 (6.1%)	-	3 (15%)	1 (3.3%)
<i>Smart-pumps</i>	33 (50%)	11 (68.8%)	11 (55%)	11 (36.7%)

Chez les répondants qui n'utilisaient les concentrations que dans moins de 20% des cas, seule la moitié indiquait utiliser un outil d'aide au calcul pour la préparation des médicaments selon la « règle des 6 ». Les types d'outils d'aide au calcul décrits étaient dans la majorité des cas des outils informatiques permettant de calculer la concentration selon la « règle des 6 » et de générer des feuilles de calcul (spreadsheet) contenant le protocole de préparation (Microsoft® Excel ou autres logiciels maisons).

### 3.4.5 Concentration standard : stratégie pour diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses ?

Pour les centres qui ont répondu utiliser les concentrations standards dans >20% des cas, 68% (21/31) des unités affirmaient que le changement de pratique vers l'utilisation de concentrations standards pour la préparation des perfusions continues en lieu et place de concentrations variables permettrait de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses.

Le tiers (10/31) qui pensait que les standards ne permettaient pas de diminuer les risques d'erreurs médicamenteuses ont évoqué les raisons suivantes : problèmes d'apports chez les patients en restriction hydrique (10/10), la perte du lien numérique entre le débit et la dose (8/10) et la nécessité d'utiliser plusieurs dilutions par médicament pour couvrir le panel de patients en termes de poids et pathologies rencontrés en pédiatrie (6/10).

Pour les centres qui ont répondu utiliser les concentrations standards dans 20-80% des cas, 78% (18/23) des répondants affirmaient que l'implémentation totale des concentrations standards permettrait de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses.

### 3.4.6 Facteurs contributifs au succès ou à l'échec de l'implémentation des concentrations standards

9 centres ont répondu avoir essayé d'implémenter les concentrations standards (NICU: n=3 ; PICU: n=1 ; PICU/NICU: n=5) mais ont connu un échec. Les facteurs qui y ont contribué étaient par ordre décroissant : la difficulté dans la gestion des apports hydriques amenés par les concentrations standards, la nécessité de recourir à un nombre trop important de concentrations par substance et les facteurs humains (résistances du corps soignant et du corps médical).

## 3.5 Discussion

Depuis le début des années 2000, plusieurs associations et organisations américaines ont publié des alertes sur les risques liés à l'utilisation de la «règle des 6»<sup>1, 2, 55, 66</sup>. Ces organisations recommandent d'utiliser des concentrations standards en argumentant sur le fait que l'utilisation de concentrations fixes permettrait de supprimer les étapes de calcul, faciliterait la prescription et augmenterait ainsi la sécurité du processus de préparation du médicament injectable.

Ainsi, le premier but de cette enquête était de se rendre compte du niveau d'implémentation des concentrations standards dans les unités de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie en Europe. D'après les résultats de l'enquête, les concentrations standards utilisées dans plus de 80% des cas sont rencontrées dans environ une unité sur quatre avec une forte proportion d'unité de soins pédiatriques et une très faible proportion d'unités de soins de néonatalogie. L'influence des recommandations américaines sur l'implémentation des concentrations standards en Europe est présente mais encore limitée en majorité aux soins intensifs de pédiatrie. L'enquête ne montrait pas une répartition de l'implémentation des concentrations standards dans une région précise (nord-sud ou est-ouest). Les deux tiers des unités ayant répondu utiliser des concentrations standards dans plus de

80% des cas étaient réparties dans les pays faisant partie du top 5 des réponses obtenues. Les médicaments utilisés en concentration standard étaient dans la majorité ceux classés et définis comme des médicaments à haut risque<sup>36</sup>. Parmi ceux-ci, les agents sympathomimétiques (noradrénaline, dopamine), les agents analgésiques comme le fentanyl, les agents sédatifs (midazolam) et l'insuline étaient administrés dans plus de trois quarts des institutions en concentrations standards.

Le choix des concentrations de ces médicaments avait été défini en majorité sur la base des pratiques internes aux institutions et des concentrations disponibles sur le marché. Cinq centres indiquaient également avoir utilisé des listes publiées comme celle proposée par l'ISMP<sup>57</sup> « Standard Concentrations of Neonatal Drug Infusions ».

Concernant le niveau d'utilisation des technologies de l'information et de la communication, le dossier patient informatisé avec prescription et la technologie des smart-pumps étaient utilisés par environ la moitié des unités ayant répondu à cette question. Malheureusement, ce résultat n'est pas représentatif de la totalité des centres participant à l'enquête étant donné que seuls 66 d'entre eux ont répondu à cette question (il s'agissait d'une question facultative).

On s'imaginait trouver un plus haut niveau d'utilisation des smart-pumps dans les services utilisant principalement des concentrations standards étant donné que le paramétrage des bibliothèques de médicaments est en premier lieu recommandé avec des concentrations fixes<sup>6</sup>. Cette recommandation était retrouvée dans cette enquête par la proportion d'utilisateurs deux fois plus importante de smart-pumps dans les centres qui utilisaient les concentrations standards dans >80% des cas (en comparaison aux centres qui les utilisaient dans <20% des cas).

Pour finir, il est intéressant de discuter de l'intérêt suscité par les concentrations standards sur le potentiel gain de sécurité qu'elles pourraient apporter: plus des 2/3 des institutions qui ont répondu ne pas utiliser les concentrations standards dans >20% des cas pensent que les concentrations standards permettraient de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses.

Les raisons évoquées par ceux qui pensaient que les concentrations standards ne permettraient pas de diminuer le risque d'erreurs étaient la perte du lien numérique entre le débit et la dose, la nécessité d'utiliser plusieurs dilutions par médicament pour couvrir le panel de patients en termes de poids et pathologies rencontrés en pédiatrie et un mangement plus délicat de l'apport d'eau pour les patients en restriction hydrique.

Pour les unités qui ont essayé d'implémenter les concentrations standards et chez qui un échec a été rencontré, les facteurs contributifs étaient par ordre croissant : la difficulté dans la gestion des apports hydriques amenés par les concentrations standards, la nécessité de recourir à un nombre trop important de concentrations par substance, et les facteurs humains (résistances du corps soignant et du corps médical). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans deux enquêtes américaines. Dans la première datant de 2004, la majorité des centres qui avaient répondu utiliser la « règle des 6 » pensait que la perte du ratio 1:1 entre le débit et la dose avec l'utilisation des concentrations standards serait plus à risque d'erreurs pour les infirmières<sup>60</sup>. L'autre enquête de 2008 a révélé une grande

variabilité dans les pratiques entre les centres et une difficulté quant à la méthodologie à adopter pour déterminer les concentrations fixes à utiliser et leur nombre pour couvrir la majorité des besoins chez les enfants<sup>56</sup>. L'enquête américaine concluait sur le fait que beaucoup d'institutions (et malheureusement ne donnait aucun chiffre) n'utilisaient pas les concentrations standards pour les médicaments à haut risque, que ce soit pour la population adulte ou pédiatrique. A notre connaissance, aucune donnée n'est retrouvée dans la littérature depuis cette enquête rapportant le niveau d'implémentation des concentrations standards dans les centres pédiatriques américain. Mais si l'on se réfère aux exigences de la Joint Commission<sup>66</sup> qui demandaient que tous les centres pédiatriques de passer aux concentrations standards dès l'année 2009, environ 77% (pourcentage d'hôpitaux accrédités par la Joint Commission en 2013<sup>67</sup>) de tous les centres pédiatriques américains devraient utiliser les concentration standards en lieu et place d'un système basé sur la « règle des 6 ».

Pour terminer, il est important de relever que cette enquête n'est que le reflet des pratiques des unités ayant eu l'amabilité d'y répondre. Au vu de la méthodologie employée pour sa diffusion, on ne peut exclure un phénomène de biais de sélection. Mais étant donné le nombre important de réponses (88) et sa large répartition en Europe, elle permet tout de même d'offrir une image probablement assez représentative des pratiques en matière de concentrations standards dans les milieux de soins aigus de néonatalogie et de pédiatrie.

### 3.6 Conclusion

Sur les 88 réponses récoltées, un quart des unités affirmait utiliser les concentrations standards dans plus de 80% des cas. Les médicaments utilisés en concentration standards étaient principalement les médicaments à haut risque de préjudice en cas d'erreur dans son processus. Les concentrations standards étaient souvent considérées comme une stratégie d'amélioration de la sécurité.

Des facteurs clés ont été soulevés dans l'échec de mise en place des concentrations standards par certains centres et devraient être considérés si l'on souhaite les implémenter. Ces facteurs concernaient notamment la restriction hydrique, le choix des concentrations standards, et plus particulièrement le nombre de dilution à implémenter afin de couvrir le large panel de patients rencontrés soit en néonatalogie ou en pédiatrie ainsi que les résistances du personnel médico-soignant, inhérentes à tout changement de pratiques.

---

**4. ETUDE DE SIMULATION DE  
L'UTILISATION DE  
CONCENTRATIONS STANDARDS  
EN COMPARAISON AVEC LA  
« REGLE DES 6 »**

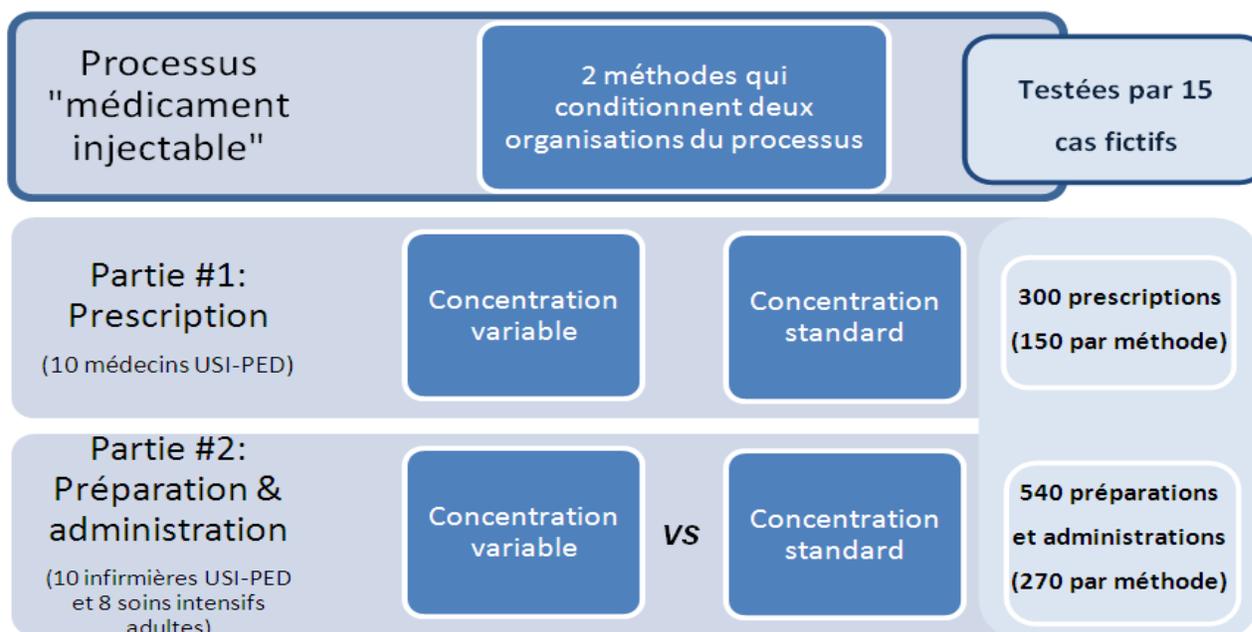
## 4.1 Introduction

On porte de plus en plus d'intérêt aux méthodes de simulation dans le domaine de la santé, que ce soit dans la formation des professionnels mais aussi dans les tests de fiabilité d'étapes à risque d'un processus. Ces mises en situation « au plus proche de la vraie vie » permettent d'améliorer la compréhension des facteurs humains pouvant influencer la fiabilité du processus<sup>68</sup>. Ainsi, le but de cette étude était d'apporter des éléments objectifs sur les avantages et désavantages des concentrations standards en évaluant et comparant en condition de simulation la faisabilité, la qualité et la sécurité du processus actuel (concentrations variables) versus un processus redessiné utilisant des concentrations standards selon la méthodologie suivante.

## 4.2 Méthodologie

### 4.2.1 Design de l'étude

Le projet consistait à comparer **deux organisations du processus** d'utilisation des médicaments injectables en condition de simulation dans deux études expérimentales, l'une portant sur la **prescription** et l'autre sur la **préparation & l'administration**. La première approche (processus dénommé « **concentration variable** ») consistait à prescrire et à préparer les médicaments en utilisant une équation basée sur le poids (« règle des 6 »). La deuxième approche (processus dénommé « **concentration standard** ») consistait à prescrire et à préparer des concentrations fixes. Des cas fictifs représentatifs des traitements et patients rencontrés dans une unité de soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie ont servi de support pour tester les deux études de simulation. Le schéma de l'étude est présenté dans la Figure 21.



**Figure 21** : schéma de l'étude expérimentale sur la prescription et la préparation & l'administration

Le protocole de recherche de cette étude a été soumis au président de la commission d'éthique de la recherche sur l'être humain (CEREH) des HUG, qui a confirmé que la réalisation de l'expérience n'avait pas besoin d'une approbation du bureau de la commission étant donné qu'il était hors champ d'application de l'art.2 de la LRH\*.

#### 4.2.2 Cas pour l'étude de simulation

Avant d'aborder les aspects méthodologiques des deux études expérimentales, ce chapitre a pour but de décrire la méthodologie employée pour l'élaboration des cas utilisés dans l'étude de simulation.

##### 4.2.2.1 Choix des substances, des patients et des posologies

###### *Médicaments de l'étude*

Pour déterminer les médicaments candidats pour l'étude expérimentale, un groupe de travail composé de deux pharmaciens, deux médecins et une infirmière spécialiste clinique a été créé. Les cinq médicaments ont été choisis selon les critères suivants :

- médicaments injectables nécessitant une perfusion continue ;
- dose adaptée au poids corporel et préparée en débit standardisé (« règle des 6 ») dans l'unité ;
- médicaments à hauts risques (présents dans la liste « High alert drug » de l'ISMP<sup>36</sup>) ;
- médicaments pour lesquels il existait des différences dans les unités standards de posologie (par minute versus par heure, microgramme versus milligramme) ;
- médicaments représentant les classes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en milieu de soins aigus (sédatifs ; hémodynamiques et cardio-actifs)

Après discussion sur les critères cités ci-dessus, le groupe de travail a inclus cinq substances: noradrénaline ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), midazolam ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ), fentanyl ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ), kétamine ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) et furosémide ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ).

###### *Patients et posologies*

A partir des substances sélectionnées, il s'agissait dans un deuxième temps de les associer à des posologies (dose initiale et dose maximale) et à des patients (définis en poids corporel). Un groupe de travail composé d'un pharmacien interne et d'un médecin chef de clinique aux USI-PED ont réfléchi à 15 cas représentant les types de patients et pathologies les plus rencontrés dans l'unité. Les poids corporel étaient basés sur les cas présents dans l'unité (du prématuré de 1.9 kg jusqu'à l'adolescent de 43 kg). Ils sont représentés dans le Tableau 6 :

\*Art. 2 Champ d'application de la CEREH

1 La présente loi s'appliquait à la recherche sur les maladies humaines et sur la structure et le fonctionnement du corps humain, pratiquée: a. sur des personnes; b. sur des personnes décédées; c. sur des embryons et des fœtus; d. sur du matériel biologique. sur des données personnelles liées à la santé.

**Tableau 6** : présentation des cas (médicament, poids corporel et doses)

	Médicament	PC (kg)	Doses (initiale – max.)
#1	MIDAZOLAM	1.9 kg	0.1 – 0.15 mg/kg/h
#2	FENTANYL	43.6 kg	5 – 8 µg/kg/h
#3	NORADRENALINE	4.2 kg	0.05 – 0.1 µg/kg/min
#4	KETAMINE	29.2 kg	2– 5 µg/kg/min
#5	FUROSEMIDE	8.1 kg	0.1 – 0.2 mg/kg/h
#6	MIDAZOLAM	27.1 kg	0.1 – 0.2 mg/kg/h
#7	FENTANYL	1.9 kg	1.5 – 2.0 µg/kg/h
#8	NORADRENALINE	13.5 kg	0.05 – 0.01 µg/kg/min
#9	KETAMINE	10.5 kg	0.3 – 2.0 µg/kg/min
#10	FUROSEMIDE	32.4 kg	0.1 – 0.3 mg/kg/h
#11	MIDAZOLAM	8.6 kg	0.1 – 0.15 mg/kg/h
#12	FENTANYL	12.3 kg	1.5 – 0.1 µg/kg/h
#13	NORADRENALINE	8.1 kg	0.05 – 0.01 µg/kg/min
#14	KETAMINE	16 kg	1 – 5 µg/kg/min
#15	FUROSEMIDE	3.9 kg	0.03 – 0.1 mg/kg/h

#### 4.2.2.2 Choix des concentrations pour la méthode concentration variable et la méthode concentration standard

Pour répondre aux spécificités des méthodes évaluées, des données supplémentaires ont du être ajoutées aux cas : valeur de la dose à standardiser au débit (selon la « règle des 6 ») pour la méthode concentration variable et les dilutions standards pour la méthode concentration standard.

##### *Choix du mode de préparation selon la « règle des 6 »*

Chaque cas a été associé à une règle de préparation qui consistait à standardiser une dose à une valeur de débit (par exemple: noradrénaline 1 mL/h = 0.1 µg/kg/min pour le cas numéro 3 ; noradrénaline 1 mL/h = 0.05 µg/kg/min pour le cas numéro 8). Le mode de préparation de choix était celui proposé sur la carte de préparation des médicaments aux USI-PED (Figure 8, page 26). Pour certains cas, notamment les cas 4, 5, 8 et 13, le mode de préparation était différent de celui présenté sur la carte. Ces préparations nécessitaient de dériver la formule afin de diluer ou de concentrer la perfusion.

##### *Choix des concentrations*

Trois concentrations de préparation par médicament sélectionné ont été choisies (basse, moyenne, haute) pour l'expérience avec la méthode concentration standard. Différentes concentrations proposées dans la littérature ont été testées (annexe 1) et comparées à l'aide d'un tableur (Microsoft® Excel) calculant les débits et l'apport hydrique sur 24h en fonction des posologies et des poids corporels retenus pour l'étude (Tableau 7). L'existence de données de stabilité physico-chimiques dans les solvants utilisés aux soins intensifs (Glucose 5%, NaCl 0.9%) avec une stabilité d'au moins 24h était un

prérequis pour le choix d'une concentration. L'existence d'une solution prête à l'emploi (CIVAS) ou d'une solution du commerce était également un facteur de choix (Kétamine 1 mg/mL sous forme de CIVAS par exemple). Les concentrations sélectionnées pour l'étude sont présentées dans tableau suivant :

**Tableau 7** : présentation des trois concentrations standard pour les cinq médicaments de l'étude

	<i>Basse</i>	<i>Intermédiaire</i>	<i>Haute</i>
<b>noradrénaline</b>	10 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
<b>midazolam</b>	0.5 mg/mL	1 mg/mL	2 mg/mL
<b>fentanyl</b>	10 µg/mL	20 µg/mL	50 µg/mL
<b>kétamine</b>	1 mg/mL	5 mg/mL	10 mg/mL
<b>furosémide</b>	1 mg/mL	5 mg/mL	10 mg/mL

Les concentrations standards ont été associées aux cas de l'étude (une concentration par cas). Le tableau suivant reprend les données présentées dans le Tableau 8 ainsi que les données spécifiques aux deux méthodes (mode de préparation et concentration standard).

**Tableau 8** : cas pour les études expérimentales de simulation

	Médicament	PC (kg)	Doses (intervalle)	Mode de préparation	Concentration standard
#1	MIDAZOLAM	1.9 kg	0.1 – 0.15 mg/kg/h	1 mL = 0.2 mg/kg/h	1 mg/mL
#2	FENTANYL	43.6 kg	5 – 8 µg/kg/h	1 mL/h = 1 µg/kg/h	50 µg/mL
#3	NORADRENALINE	4.2 kg	0.05 – 0.1 µg/kg/min	1 mL/h = 0.1 µg/kg/min	100 µg/mL
#4	KETAMINE	29.2 kg	2– 5 µg/kg/min	1 mL/h = 2 µg/kg/min	10 mg/mL
#5	FUROSEMIDE	8.1 kg	0.1 – 0.2 mg/kg/h	1 mL = 0.2 mg/kg/h	5 mg/mL
#6	MIDAZOLAM	27.1 kg	0.1 – 0.2 mg/kg/h	1 mL = 0.1 mg/kg/h	0.5 mg/mL
#7	FENTANYL	1.9 kg	1.5 – 2.0 µg/kg/h	1 mL/h = 1 µg/kg/h	20 µg/mL
#8	NORADRENALINE	13.5 kg	0.01 – 0.05 µg/kg/min	1 mL/h = 0.05 µg/kg/min	50 µg/mL
#9	KETAMINE	10.5 kg	0.3 – 2.0 µg/kg/min	1 mL/h = 1 µg/kg/min	1 mg/mL
#10	FUROSEMIDE	32.4 kg	0.1 – 0.3 mg/kg/h	1 mL = 0.1 mg/kg/h	10 mg/mL
#11	MIDAZOLAM	8.6 kg	0.1 – 0.15 mg/kg/h	1 mL = 0.1 mg/kg/h	2 mg/mL
#12	FENTANYL	12.3 kg	0.1 – 1.5 µg/kg/h	1 mL/h = 1 µg/kg/h	10 µg/mL
#13	NORADRENALINE	8.1 kg	0.01 – 0.05 µg/kg/min	1 mL/h = 0.1 µg/kg/min	10 µg/mL
#14	KETAMINE	16 kg	1 – 5 µg/kg/min	1 mL/h = 5 µg/kg/min	5 mg/ml
#15	FUROSEMIDE	3.9 kg	0.03 – 0.1 mg/kg/h	1 mL = 0.1 mg/kg/h	1 mg/mL

Données communes aux deux méthodes

Spécifique à la  
méthode  
concentration  
variable

Spécifique à la  
méthode  
concentration  
standard

### 4.2.3 Protocole d'étude expérimentale sur la prescription

Les deux modes d'organisation du processus de prescription ont été testés et évalués par la réalisation d'une série de 15 prescriptions par dix médecins. Seuls les médecins chefs de clinique qui appartenaient au Service de néonatalogie et soins intensifs de pédiatrie et avec une expérience d'au moins un mois sur le logiciel de prescription Clinisoft® ont été habilités à participer à cette étude.

#### 4.2.3.1 Méthodologie

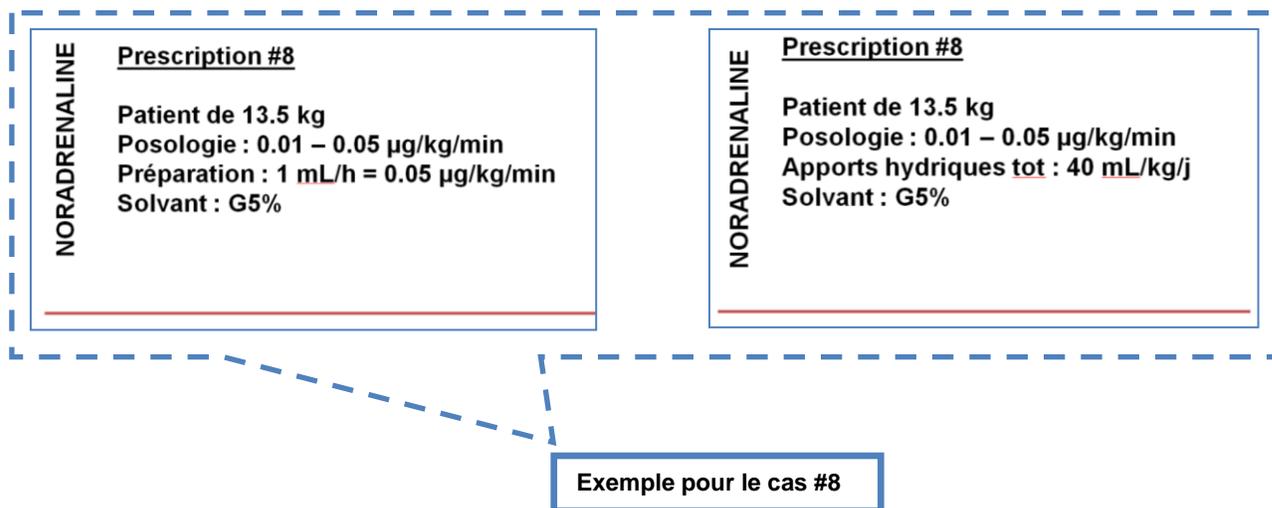
A partir des cas (Tableau 8), chaque médecin effectuait les 15 prescriptions en débutant par la méthode concentration variable. Les données relatives à la prescription étaient fournies sur une feuille (format A5) et les informations suivantes étaient notées :

#### (A) prescription en concentration variable

- (1) le nom du médicament (DCI)
- (2) le poids du patient
- (3) la posologie
- (4) le mode de préparation selon la règle des 6  
(1 mL/h = ...../kg/min)
- (5) le solvant

#### (B) prescription en concentration standard

- (1) le nom du médicament (DCI)
- (2) le poids du patient
- (3) la posologie
- (4) l'apport hydrique total toléré (mL/24h)
- (5) le solvant



#### 4.2.3.2 (A) Etude expérimentale avec la méthode concentration variable

L'organisation du processus de prescription, calquée sur celui en vigueur aux USI-PED, a été réalisée à l'aide du module dédié à la prescription des médicaments (CliniSoft®) selon un processus découpé en sept étapes comme décrit dans le tableau suivant :

**Tableau 9** : description des étapes de prescription dans CliniSoft® avec la méthode concentration variable

Processus de prescription en concentration variable	Exemple avec le cas #8 du Tableau 8
Sélection du patient (défini par le poids)	13.5 kg
Sélection du médicament	noradrénaline
Sélection du protocole d'administration	noradrénaline IV pousse-seringue (pour administration continue)
Calcul du nombre de milligrammes du médicament pour obtenir un débit standardisé à l'aide de la « règle des 6 »	$1 \text{ mL/h} = 0.05 \text{ } \mu\text{g/kg/min} : 0.15 \times \text{poids corporel (kg)}$ dans 50 mL
Saisie des doses (min et max)	0.05 – 0.01 $\mu\text{g/kg/min}$
Vérification de la justesse du calcul en fonction du débit calculé	Débit correspondant : 1 – 0.2 mL/h
Validation de la prescription	-

##### 4.3.3.2.1 Issues

Les 150 prescriptions effectuées avec la méthode concentration variable ont été évaluées sur les critères suivants :

###### 1) Mesure des erreurs de prescription

Était considérée comme erreur toute valeur de concentration, de débit et de dose qui ne correspondait pas au 100% de la valeur cible (théorique). Pour chacune de ces catégories, la typologie des erreurs (la source) était déterminée. La fiche de prescription imprimée servait de support pour évaluer ces erreurs.

###### 2) Mesure des erreurs de concentration potentielles

Les erreurs de calcul détectées et corrigées à l'étape de vérification étaient mesurées. L'investigateur observait directement les saisies sur un double écran pendant l'expérience pour comptabiliser ces types d'erreurs (cf. Image 2 page suivante).



**Image 2 :** photographie de l'expérience de prescription. L'investigateur (à gauche) observait sur un double écran le déroulement de la prescription effectuée par le médecin (à droite).

### 3) Mesure du temps de prescription moyen

Le temps nécessaire par prescription en seconde était mesuré avec un chronomètre afin d'obtenir un temps moyen par prescription.

### 4) Evaluation subjective de la méthode par un questionnaire d'évaluation

Un questionnaire d'évaluation de la méthode expérimentée a été complété à la fin de l'étude (annexe 5) par chaque participant. Dans ce questionnaire, l'échelle de Likert (cinq choix de réponses : absolument pas d'accord ; pas d'accord ; sans opinion ; d'accord ; tout à fait d'accord) était utilisée pour mesurer le degré d'accord ou de désaccord des participants vis-à-vis des critères évaluant la méthode: intelligibilité, niveau de sécurité, facilité d'utilisation.

Un avis défavorable était considéré lorsqu'il y avait une majorité de réponses en désaccord qu'en accord et un avis favorable était considéré lorsqu'il y avait une majorité de réponses en accord qu'en désaccord.

#### 4.2.3.3 (B) Etude expérimentale avec la méthode concentration standard

L'organisation du processus était différente de la précédente, dans le sens où le prescripteur ne devait plus calculer une concentration avec la « règle des 6 » pour standardiser un débit mais **sélectionner** une des trois concentrations proposées dans cette étude.

Pour rappel, le choix de la concentration est fonction d'un certain nombre de facteurs. Ils proviennent de la clinique (volume d'apport hydrique que peut recevoir le patient, précision de la dose en fonction de la substance et de l'état du patient) et de la mécanique (limite de précision des pousse-seringues). Ainsi, un des buts de cette étude de prescription en concentration standard était de tester le niveau de concordance des médecins dans le choix des concentrations standards par rapport aux cas qu'ils devaient prescrire.

Pour rendre cette expérience réalisable, des données d'apports hydriques (volume hydrique sur 24h maximum) ont du être ajoutées aux cas créés (Tableau 10).

	Médicament	PC (kg)	Doses (départ – max.)	Apport hydrique 24h
#1	MIDAZOLAM	1.9 kg	0.1 – 0.15 mg/kg/h	60 mL/kg/24h
#2	FENTANYL	43.6 kg	5 – 8 µg/kg/h	80 mL/kg/24h
#3	NORADRENALINE	4.2 kg	0.05 – 0.1 µg/kg/min	20 mL/kg/24h
#4	KETAMINE	29.2 kg	2– 5 µg/kg/min	80 mL/kg/24h
#5	FUROSEMIDE	8.1 kg	0.1 – 0.2 mg/kg/h	30 mL/kg/24h
#6	MIDAZOLAM	27.1 kg	0.1 – 0.2 mg/kg/h	80 mL/kg/24h
#7	FENTANYL	1.9 kg	1.5 – 2.0 µg/kg/h	60 mL/kg/24h
#8	NORADRENALINE	13.5 kg	0.05 – 0.01 µg/kg/min	40 mL/kg/24h
#9	KETAMINE	10.5 kg	0.3 – 2.0 µg/kg/min	100 mL/kg/24h
#10	FUROSEMIDE	32.4 kg	0.1 – 0.3 mg/kg/h	60 mL/kg/24h
#11	MIDAZOLAM	8.6 kg	0.1 – 0.15 mg/kg/h	100 mL/kg/24h
#12	FENTANYL	12.3 kg	1.5 – 0.1 µg/kg/h	80 mL/kg/24h
#13	NORADRENALINE	8.1 kg	0.05 – 0.01 µg/kg/min	30 mL/kg/24h
#14	KETAMINE	16 kg	1 – 5 µg/kg/min	80 mL/kg/24h
#15	FUROSEMIDE	3.9 kg	0.03 – 0.1 mg/kg/h	40 mL/kg/24h

**Tableau 10** : cas pour l'étude expérimentale de prescription avec la méthode concentration standard

En fonction des doses à prescrire et de l'apport hydrique à prendre en considération, le logiciel de prescription Clinisoft® ne permettait pas d'afficher simultanément les débits des trois concentrations standards et de calculer les déviations de doses. C'est pourquoi un logiciel de calcul (Microsoft® Excel) a été conçu pour l'étude pour pallier ce manque. Celui permettait au médecin de pondérer ces deux éléments dans le choix de la concentration standard en fonction du degré de précision souhaité dans la dose du médicament (pour la déviation de la dose due aux arrondis) et du niveau de restriction hydrique du patient (qui était indiqué pour chaque cas de l'expérience) (Figure 22).

**CALCULATRICE DE DEBITS** (PROJET CONCENTRATION STANDARD ©SALIM SENHAJI - v1.3)

Pharmacie

Poids corporel Kg **13.5** ← (1) entrez poids corporel

Médicament DCI **Noradrénaline** ← (2) choisir médicament

Posologie mcg/kg/min **0.05 - 0.01** ← (3) entrez dose

H<sub>2</sub>O 24h mL/kg/24h **40** ← (4) entrez nbre de mL/kg/24h de charge hydrique tolérée

**Doses, débits et précision (déviaton de la dose) en fonction des 3 dilutions**

Concentration standard	mcg / mL	10	50	100
Dose	mcg/kg/min	0.05 - 0.01	0.05 - 0.01	0.05 - 0.01
Débit	mL/h	<b>4.1 - 0.8</b>	<b>0.8 - 0.2</b>	<b>0.4 - 0.1</b>
Deviation	% de la dose	<b>101 - 99</b>	<b>99 - 123</b>	<b>99 - 123</b>

**Apport hydrique et % de la charge hydrique tolérée sur 24 h**

Total 24h	mL / 24h	97 - 19	19 - 4	10 - 2
<b>40</b>	mL/kg/24h %	<b>18 - 4</b>	<b>4 - 1</b>	<b>2 - 0</b>

Figure 22 : aperçu de la calculatrice de débits (Microsoft® Excel) pour la prescription du cas #8

Une fois que la concentration standard était choisie avec la calculatrice des débits, le médecin effectuait la prescription dans Clinisoft® en sélectionnant le patient, le médicament et sa concentration. Il saisissait la dose et le logiciel calculait les débits correspondants.

Les concentrations standards (cf. Tableau 7) ont été programmées par le référent applicatif (Département de l'enfant et de l'adolescent (DEA)) dans la base du logiciel de prescription CliniSoft® dédié à la formation.

La prescription des médicaments avec la méthode concentration standard suivait également un processus découpé en sept étapes. Ce processus est résumé et décrit dans le tableau suivant :

**Tableau 11** : description des étapes de prescription avec le logiciel de calcul des débits (Microsoft® Excel) et CliniSoft® avec la méthode concentration standard

Processus prescription concentration standard	Exemple avec le cas #8 (tableau 7)
Choix de la concentration standard avec la calculatrice des débits.	cf. Figure 22
Sélection du patient	13.5 kg
Sélection du médicament	noradrénaline
Sélection de la concentration	noradrénaline 10, 50 ou 100 µg/mL selon choix à l'étape n°1
Sélection du protocole d'administration	noradrénaline IV pousse-seringue (pour administration continue)
Saisie des doses (min et max)	0.05 – 0.01 µg/kg/min
Validation de la prescription	-

### Issues

Les 150 prescriptions effectuées avec la méthode concentration standard ont été évaluées sur les critères suivants :

1) Mesure du niveau de concordance dans le choix des concentrations selon la classification suivante :

- 100% : tous les médecins avaient choisi la même concentration (n=10)
- 80-99% : 8 à 9 médecins avaient choisi la même concentration
- 50-79% : 5 à 7 médecins avaient choisi la même concentration
- < 50 % : moins de 5 médecins avaient choisi la même concentration

2) Mesure du taux et description des prescriptions pour lesquelles la concentration choisie délivrait une dose avec une déviation >20%.

La déviation était calculée en prenant le ratio en pourcentage de la valeur de dose réellement calculée (sans arrondi de débit) à la dose obtenue avec l'arrondi de débit.

3) Mesure du taux et description des prescriptions pour lesquelles la concentration choisie représentait un % d'apport journalier de l'enfant >20%.

Le pourcentage d'apport hydrique journalier était calculé en prenant le ratio en pourcentage du volume de la perfusion sur 24h au volume total toléré par l'enfant.

4) Temps moyen par prescription

Le temps nécessaire par prescription en seconde était mesuré avec un chronomètre afin d'obtenir un temps moyen par prescription.

#### 5) Evaluation subjective de la méthode par un questionnaire d'évaluation

Un questionnaire d'évaluation de la méthode expérimenté a été complété à la fin de l'étude (annexe 5). Il s'agissait du même type de questionnaire que celui utilisé pour évaluer la méthode concentration variable avec une échelle de Lickert à 5 degrés (intelligibilité, niveau de sécurité, facilité d'utilisation) sauf qu'il demandait en plus de juger la calculatrice des débits et comparer les deux méthodes expérimentées sur les points suivants : risques d'erreur et diminution du temps de prescription.

De plus il était demandé aux médecins de classer par niveau d'importance les critères suivants dans le choix des concentrations standards : déviation de dose, apport hydrique, critères pharmaceutiques de la solution.

#### **4.2.3.4 Matériel et lieux de l'expérience**

Un poste informatique doté du logiciel de prescription Clinisoft® et une imprimante ont été nécessaires pour réaliser les deux expériences. L'expérience s'est déroulée dans le local de maintenance informatique situé en pédiatrie.

#### 4.2.4 Protocole d'étude expérimentale sur la préparation & l'administration

Les deux modes d'organisation du processus de préparation ont été évalués par la réalisation de 15 préparations et administrations et par un questionnaire d'évaluation de la méthode par 18 infirmières\* certifiées en soins intensifs. Huit appartenaient au Service des soins intensifs adultes (expérimentées dans la préparation en concentration standard) et 10 aux USI-PED (expérimentées dans la préparation en concentration variable).

Le principe de l'expérience était de faire préparer les médicaments des cas créés (Tableau 8) avec les deux méthodes de préparation (cf. Tableau 12 page suivante), lors de deux sessions séparées. Le délai d'attente entre les deux sessions était d'au moins 24 heures.

Les 15 médicaments injectables étaient préparés à partir d'ampoules (5 mL, 10 mL) et de fioles (50 mL) étiquetées avec les 5 médicaments de l'étude (midazolam, fentanyl, noradrénaline, kétamine et furosémide). Les ampoules et les fioles contenaient toutes un même marqueur, la lidocaïne 200 mg/mL (=contenu), en lieu et place du principe actif figurant sur l'étiquette (=contenant fictif).



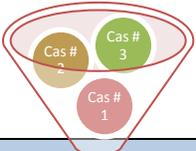
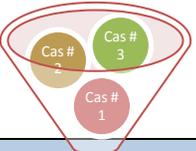
**Figure 23** : médicaments fictifs de l'étude expérimentale

Les concentrations notées sur les contenus fictifs (c.f. image en dessus) étaient les suivantes: noradrénaline 1 mg/mL ; midazolam 5 mg/mL ; fentanyl 50 µg/mL ; furosémide 10 mg/mL et kétamine 10 mg/mL. Ces concentrations correspondaient aux dilutions standards du commerce utilisées majoritairement aux USI-PED. Pour préparer les médicaments avec la méthode concentration variable, l'infirmière calculait la concentration de la solution en fonction du mode de préparation qui était demandé pour chacun des cas avec la carte de préparation des médicaments (annexe 9). Elle adaptait le volume en fonction du débit de la première dose. Pour préparer les médicaments avec la méthode concentration standard, l'infirmière devait sélectionner l'étiquette en fonction du médicament à préparer, de sa concentration et du volume (fonction également du débit de la première dose). Sur ces étiquettes, était noté toutes les informations pour préparer la dilution standard.

L'étape d'administration correspondait au calcul du débit à la fin de l'étape de préparation.

Toutes les infirmières avaient à disposition une calculatrice.

\* L'utilisation du féminin pour désigner toute personne, masculine ou féminine, exerçant le métier d'infirmier a été employée dans ce travail.

Exemple pour le cas #8 avec la méthode VAR	 <p>total = 15 cas</p> <p><b>Processus de préparation avec la méthode CONCENTRATION VARIABLE</b></p>	 <p>total = 15 cas</p> <p><b>Processus de préparation avec la méthode CONCENTRATION STANDARD</b></p>	Exemple pour le cas #8 avec la méthode STD																				
Patient de 13.5 kg Médicament : noradrénaline Posologie : 0.05 µg/kg/min Préparation : 1 mL/h=0.05 µg/kg/min Solvant : G5% Débit : 1 mL/h Adapter débit pour 0.01 µg/kg/min			Patient de 13.5 kg Médicament : noradrénaline Posologie : 0.05 µg/kg/min Concentration: 50 µg/mL Solvant : G5% Débit : 0.8 mL/h Adapter débit pour 0.01 µg/kg/min																				
Débit prescrit pour la première dose : 1 mL/h → seringue de 50 mL	Choix du volume de la seringue en fonction du débit prescrit pour la première dose (10 mL : 0.1 – 0.4 mL/h ; 20 mL : ≥0.5-0.9 ; 50 mL ≥1 mL/h)		Débit prescrit pour la première dose : 0.8 mL/h → seringue de 20 mL																				
Selon la carte de préparation, le mode de préparation standard est : 1 mL/h = 0.1 µg/kg/min → 0.3XPC (50mL) Pour 1 mL/h = 0.05 µg/kg/min il faut diviser par deux le facteur de la « règle des 6 ». Pour 50 mL → 0.15 mg x 13.5 kg = 2 mg	Calcul de la concentration à préparer en fonction du poids pour obtenir un débit standardisé (ratio 1 : 1 entre débit et dose) à l'aide de la carte de préparation des médicaments (annexe 9)	Sélection du protocole de fabrication sous forme d'étiquette (annexe 8)	<table border="1" data-bbox="1528 630 1940 802"> <tr> <td colspan="2">Date: _____</td> <td colspan="2">Heure: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Initiale: _____</td> </tr> <tr> <td><b>NORAdrénaline</b></td> <td><b>50 mcg/mL</b></td> <td colspan="2"><b>20 mL</b></td> </tr> <tr> <td>Présentation</td> <td>A prélever</td> <td>Ajouter</td> <td>Total</td> </tr> <tr> <td>amp 5 mg=5 mL</td> <td>1 mL</td> <td>19 mL G5%</td> <td>1 mg=20 mL</td> </tr> </table>	Date: _____		Heure: _____		Initiale: _____				<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		Présentation	A prélever	Ajouter	Total	amp 5 mg=5 mL	1 mL	19 mL G5%	1 mg=20 mL
Date: _____		Heure: _____																					
Initiale: _____																							
<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>																					
Présentation	A prélever	Ajouter	Total																				
amp 5 mg=5 mL	1 mL	19 mL G5%	1 mg=20 mL																				
2 mg équivaut à 2 mL de noradrénaline à 1 mg/mL	Calcul du nombre de mL à prélever de la solution du commerce																						
	Sélection du médicament, du solvant et de la seringue 																						
Prélèvement et dilution ad volume de la seringue																							
	Remplissage de l'étiquette préformatée et étiquetage Etiquettes méthode variable annexe 7	Etiquettes méthode standard annexe 8	<table border="1" data-bbox="1535 1219 1940 1393"> <tr> <td colspan="2">Date: 15.06.2013</td> <td colspan="2">Heure: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Initiale: SMSE</td> </tr> <tr> <td><b>NORAdrénaline</b></td> <td><b>50 mcg/mL</b></td> <td colspan="2"><b>20 mL</b></td> </tr> <tr> <td>Présentation</td> <td>A prélever</td> <td>Ajouter</td> <td>Total</td> </tr> <tr> <td>amp 5 mg=5 mL</td> <td>1 mL</td> <td>19 mL G5%</td> <td>1 mg=20 mL</td> </tr> </table>	Date: 15.06.2013		Heure: _____		Initiale: SMSE				<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		Présentation	A prélever	Ajouter	Total	amp 5 mg=5 mL	1 mL	19 mL G5%	1 mg=20 mL
Date: 15.06.2013		Heure: _____																					
Initiale: SMSE																							
<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>																					
Présentation	A prélever	Ajouter	Total																				
amp 5 mg=5 mL	1 mL	19 mL G5%	1 mg=20 mL																				
0.01 µg/kg/min = 0.2 mL/h	Calcul du débit pour la deuxième dose		0.01 µg/kg/min = 0.2 mL/h																				

**Tableau 12** : déroulement de l'expérience selon les deux processus de préparation et d'administration avec comme exemple le cas #8

L'image suivante montre une infirmière en pleine expérience de préparation des médicaments. Tout le matériel était disponible sur un chariot qui était nettoyé et ré-approvisionné en matériel après chaque expérience.



**Image 3** : photographie de l'expérience de préparation&administration avec la méthode concentration standard

#### 4.2.4.1 Issues

##### 1) Temps moyen par préparation

Le temps (en seconde) de chaque préparations et administration était mesuré avec un chronomètre afin d'obtenir une distribution du temps pour chacune des deux méthodes.

##### 2) Description et comparaison de la distribution des mesures de concentration, débit et dose en pourcentage de la valeur cible

Un dosage quantitatif (cf 4.2.4.3) du marqueur a été réalisé pour mesurer la concentration des solutions. Le débit calculé par l'infirmière était récolté directement par l'investigateur pendant l'expérience. La dose administrée était calculée à posteriori de l'expérience en multipliant la concentration mesurée par la valeur de débit calculé par l'infirmière, le tout divisé par le poids corporel de l'enfant (équation 3).

$$\text{Dose} = \frac{\text{concentration} \times \text{débit}}{\text{poids corporel}} \times 1/60 \text{ si unité de temps de la dose en minute} \quad (\text{Equation 3})$$

Pour chacun de ces critères (concentration, débit et dose), les mesures étaient exprimées en pourcentage de la valeur cible. La cible était toujours égale à 100%. Par exemple, une concentration mesurée de 0.81 mg/mL et qui avait comme cible 1 mg/mL équivalait à 81% en pourcentage de la valeur cible.

### 1) Analyse en valeurs continues

Premièrement, l'analyse s'était portée sur la distribution des écarts par rapport à cible. Ces écarts étaient calculés en valeur absolue en prenant la différence entre le 100% et le pourcentage de la valeur cible. Par exemple, une concentration en pourcentage de 108% ou 92% donnait un écart de 8%. Pour les trois critères, le test de Wilcoxon pour données paires a été utilisé pour comparer la médiane obtenue avec la concentration variable et standard.

### 2) Analyse en valeurs catégorisées

Dans un second temps, les valeurs étaient classées et évaluées en fonction de leur pourcentage de la valeur cible en trois catégories selon les trois cut-off suivants:

- **% de mesures <90 ou >110 (±10%)**

Selon les exigences de la Pharmacopée Européenne qui établit qu'une déviation de la concentration déclarée est conforme jusqu'à limite de ±10% de la concentration cible.

- **% de mesures <80 ou >120 (±20%)**

Cut-off moins restrictif que celui de la Pharmacopée Européenne qui se destine en premier lieu aux productions de séries soumis à un contrôle qualité. Selon notre appréciation, les préparations avec des écarts de plus de 20% de la cible ont été considérées comme étant le fruit d'une non conformité dans le processus et non plus comme la résultante d'une imprécision.

- **% de mesures <70 ou >130 (±30%)**

Troisième cut-off choisi afin d'élargir la plage de catégorisation.

Pour les trois critères évalués, la différence des proportions de mesures en fonction des seuils était décrite et comparée par un test de Mc Nemar.

De plus, la nature des déviations ont été analysées et décrites pour :

- les préparations dont la concentration étaient <80 ou >120 (±20%) de la cible
- toutes les mesures de débits qui n'étaient pas égales au 100% de la cible

- toutes les mesures de concentration, de débits et de doses qui présentaient un écart de 10 fois la valeur cible (considéré comme erreur grave).

Les facteurs potentiellement associés aux % de mesures <80 ou >120 ( $\pm 20\%$ ) ont été analysés: nombre d'années d'expérience, nombre de préparation par jour, heures de travail avant l'expérience, médicaments et service (USI-PED vs SIA). Ces facteurs ont été introduits dans un modèle linéaire mixte, en plus de la méthode qui était le facteur principal.

Un résumé des analyses effectuées est présenté dans le Tableau 13.

Critères d'évaluation	Concentration	Débit	Dose
Récolte des mesures	dosage quantitatif (cf. 4.2.4.3)	Transmis oralement pendant l'expérience	Calculé : dose=concentration X débit
Expression	pourcentage par rapport à la cible écart à la cible en pourcentage et en valeur absolue		
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- distribution des écarts par rapport à la cible (valeurs continues)</li> <li>- répartition des mesures en catégorie en fonction de trois seuils : <ul style="list-style-type: none"> <li>% de mesures &lt;90 ou &gt;110 (<math>\pm 10\%</math>)</li> <li>% de mesures &lt;80 ou &gt;120 (<math>\pm 20\%</math>)</li> <li>% de mesures &lt;70 ou &gt;130 (<math>\pm 30\%</math>)</li> </ul> </li> <li>- analyse des facteurs potentiellement associés aux % de mesures &lt;80 ou &gt;120 (<math>\pm 20\%</math>)</li> </ul>		
Analyse comparative	<p style="text-align: center;"><u>1. Méthode standard versus variable :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de Wilcoxon pour données paires pour la comparaison des écarts à la cible (valeurs continues)</li> <li>- Odds-ratio de Mc Nemar pour comparer les valeurs catégorisées</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>2. Facteurs potentiellement associés aux % de mesures &lt;80 ou &gt;120 (<math>\pm 20\%</math>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets de covariables (analyse univariée) sur la proportion de mesures avec un écart de plus de <math>\pm 20\%</math></li> </ul>		

**Tableau 13** : récapitulatif des critères d'évaluation et des analyses effectuées

### 3) Evaluation subjective des méthodes expérimentées par un questionnaire d'évaluation

Un questionnaire d'évaluation des deux méthodes expérimentées a été complété à la fin de l'étude (annexe 6). Dans ce questionnaire, l'échelle de Likert (cinq choix de réponses : absolument pas d'accord ; pas d'accord ; sans opinion ; d'accord ; tout à fait d'accord) était utilisée pour mesurer le degré d'accord ou de désaccord des participants vis-à-vis des critères évaluant les deux méthodes. Les points suivants étaient évalués :

- intelligibilité de la méthode
- facilité d'utilisation
- risques d'erreur de la méthode par rapport à l'autre
- diminution du temps de la méthode par rapport à l'autre

Un avis défavorable était considéré lorsqu'il y avait une majorité de réponses en désaccord qu'en accord et un avis favorable était considéré lorsqu'il y avait une majorité de réponses en accord qu'en désaccord.

#### **4.2.4.2 Matériel et lieu de l'expérimentation**

Les ampoules de lidocaïne à 200 mg/mL aux volumes de 5 et 10 mL et les fioles à 50 mL ont été produites et contrôlées par la pharmacie des HUG. L'étiquetage des ampoules et des fioles avec les noms des médicaments fictifs a été réalisé par l'investigateur.

Les étiquettes pour la méthode concentration variable et standard ont été réalisées avec Microsoft® Excel et imprimées à la pharmacie des HUG.

Des seringues de 1, 10, 20 et 50 mL luer-lock (BD, Franklin Lakes, USA), des aiguilles roses 18G (1.2x40mm) (Terumo, Leuven, Belgique), des bouchons bleus Combi-Stopper (BBraun, Melsungen, Allemagne), de la lidocaine chlorhydrate monhydrate (Fagron, St Denis, France) et des flex de NaCl 0.9% et de G5% à 50 mL (Sintetica-Bioren, Couvet, Suisse) ont été utilisés pour l'expérience.

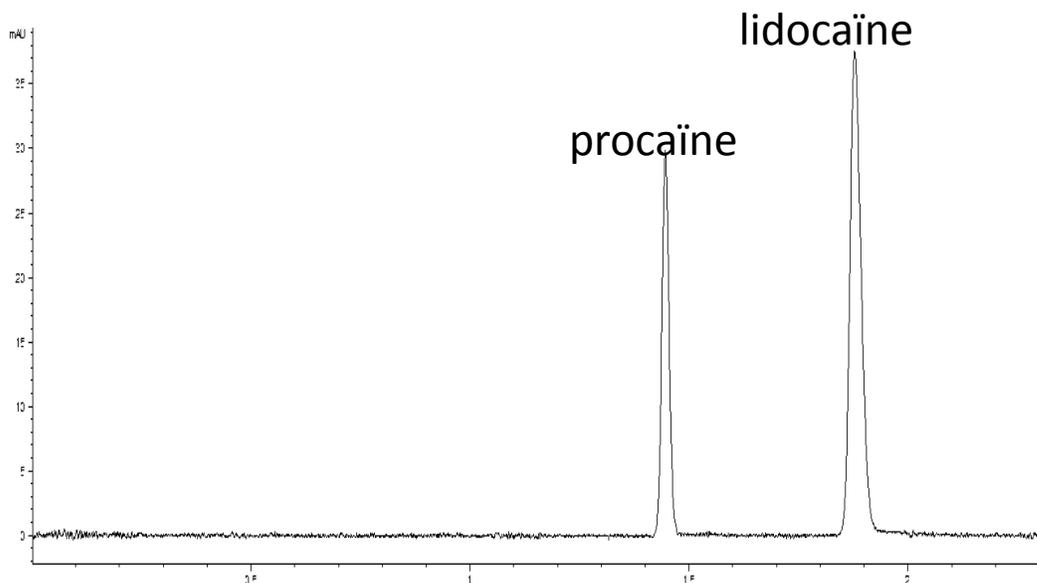
L'expérience a eu lieu dans le local de formation des collaborateurs des USI-PED pour les infirmières de ce service et dans la salle de colloque de la pharmacie des HUG pour les infirmières du service des soins intensifs adultes.

#### **4.2.4.3 Analyse des préparations**

Les analyses ont été réalisées par les collaborateurs du Laboratoire de Contrôle Qualité (LCQ) de la pharmacie des HUG. La lidocaïne a été analysée quantitativement par une méthode de séparation par électrophorèse capillaire (EC) et de détection par absorption ultra-violet (UV). Le standard interne utilisé était la procaine chlorhydrate (cf. électrophérogramme à la Figure 24). Cette méthode a été choisie car elle a été validée par le laboratoire pour les analyses de routine pour les médicaments à base de lidocaïne 4% (annexe 10) et qu'elle offrait une très bonne fidélité : mesures 80% : CV=1.2% ; 100% : CV=1.9% ; 120% : CV=0.7% (CV : coefficient de variation).

Pour toutes les analyses, les seringues étaient homogénéisées et chaque échantillon était analysé deux fois. La concentration mesurée était exprimée en pourcentage de la valeur cible.

La préparation des échantillons a été effectuée dans tous les cas par le même manipulateur pour limiter la variabilité interindividuelle.



**Figure 24** : électrophérogramme de la lidocaïne avec la procaine comme standard interne / absorption ultra-violet à 200 nm

## Matériels et produits

### Matériels

- Electrophorèse capillaire (Agilent G1601A, numéro de série DE01602808) équipée d'un détecteur UV/AD
- Capillaire de 64.5 cm de longueur et de 50  $\mu$ m de diamètre interne

### Produits

- Lidocaïne HCl monohydrate (Fagron, Bursbüttel (Allemagne))
- Procaine HCl (Sigma-Aldrich, Steinheim (Allemagne))
- Trishydroxyméthylaminométhane (TRIS) 1 M
- Acide phosphorique concentré

## Mode opératoire

- *Conditions d'analyse*

Tampon : tampon phosphate TRIS 50 mM, pH 2.4

Injection : -15 mbar pendant 4 s suivi de -15 mbar pendant 4 s avec le tampon.

Tension : - 30 kV

Détection UV : 200 nm

- *Préparation du tampon*

Prélever 340  $\mu\text{L}$  d'acide phosphorique concentré à 100 mL d'eau distillée. Ajouter à un pH de 2.4 avec une solution TRIS 1M.

- *Préparation des standards*

Solution standard mère de lidocaïne HCl à 200 mg/mL

Dissoudre 400 mg de lidocaïne HCl dans 20 mL d'eau distillée

Solution standard interne de procaïne HCl à 10 mg/mL

Dissoudre 100 mg de procaïne dans 10 mL d'eau distillée

**Tableau 14** : préparation des standards (lidocaïne et procaïne) pour la droite de calibration

<i>Solutions</i>	<i>Lidocaïne HCl 200 mg/mL</i>	<i>Procaïne HCl 10 mg/mL</i>	<i>Eau distillée</i>
Std 80%	400 $\mu\text{L}$	500 $\mu\text{L}$	Ad 50 mL
Std 100%	500 $\mu\text{L}$	500 $\mu\text{L}$	Ad 50 mL
Std 120%	600 $\mu\text{L}$	500 $\mu\text{L}$	Ad 50 mL

*Préparation des échantillons*

Selon la concentration de lidocaïne attendue, une dilution de l'échantillon était nécessaire pour obtenir une concentration pour laquelle la méthode était validée (cf. Tableau 15)

**Tableau 15** : modes de dilution des échantillons en fonction de la concentration en lidocaïne attendue

[lidocaïne] attendue (mg/mL)	Prélèvement de la seringue	Solution de SI de procaine à 10 mg/mL	V final avec de l'eau
0.4	5 mL	200 µL	20 mL
2	1 mL		
4	500 µL		
5.04	395 µL		
7.6	263 µL		
7.8	255 µL		
8.1	245 µL		
9.72	205 µL		
10	200 µL		
11.4	175 µL		
12.6	159 µL		
15.2	132 µL		
20	100 µL		
32.4	310 µL	1 mL	100 mL
34.4	290 µL		
40	250 µL		
49.2	205 µL		
50	200 µL		
64.4	155 µL		
70.08	143 µL		
80	125 µL		
96	210 µL	2 mL	200 mL
100	200 µL		
108.4	185 µL		
174.4	115 µL		
193.2	104 µL		
200	100 µL		

#### 4.2.5 Recrutement, rémunération

Les médecins prescripteurs et les infirmières participant à l'expérience ont été recrutés sur une base volontaire. Les médecins et infirmières des USI-PED ont effectué l'expérience pendant leurs heures de travail. Les infirmières des soins intensifs adultes ont réalisé l'expérience en dehors des heures de travail. Une formation standardisée aux deux méthodes expérimentées et à la bonne pratique de l'étude leur ont été présentées oralement avant le début de la session. Des exercices à blanc étaient dispensés avant de commencer l'expérience et l'expérience débutait lorsque le participant ne commettait plus d'erreurs dans les exercices.

Un consentement était requis et chaque participant pouvait abandonner l'expérience à tout moment.

Une indemnité de CHF 50 (sous forme de bon) a été accordée aux infirmières des soins intensifs adultes, en raison de leur investissement en temps en dehors de leur horaire de travail.

#### 4.2.6 Confidentialité

Les données relatives aux participants ont été traitées et analysées de manière anonyme (l'identité de la personne participante n'a pas été enregistrée).

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Partie #1: prescription (médecins USI-PED)

10 médecins chefs de clinique des USI-PED ont participé à l'étude de prescription. Ils ont effectué 15 prescriptions avec chacune des deux méthodes (150 par méthode pour un total de 300 prescriptions). Le groupe était constitué de six femmes et de quatre hommes, avec un âge moyen de  $35.2 \pm 4.4$  ans et un nombre d'année d'expérience moyen de  $3.4 \pm 3.2$  ans. L'expérience s'est déroulée sur une période de trois mois (15 août – 15 novembre 2013).

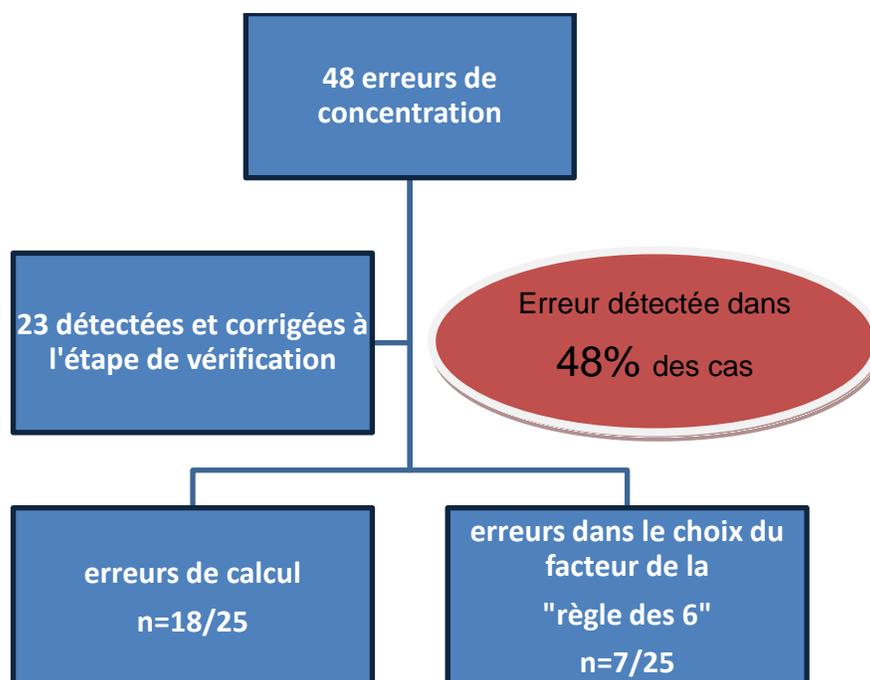
#### 4.3.1.1 Prescription avec la méthode concentration variable

##### 4.3.1.1.1 Erreurs de prescription avérées

Sur les 150 prescriptions réalisées en concentration variable, 34 (22.7%) contenaient au moins une erreur. Des erreurs de concentration étaient rencontrées chez 25/34 d'entre-elles et des erreurs de doses chez 9/34 d'entre elles. Toutes ces erreurs menaient à des erreurs de débit (34/34) étant donné qu'une erreur commise dans le calcul de la concentration de la solution ou dans la saisie de la dose était répercutée (« compensée ») dans le calcul du débit par le logiciel de prescription.

##### 4.3.1.1.2 Erreurs de concentration potentielles

En plus des 25 erreurs de concentration avérées, 23 autres erreurs ont été détectées et corrigées à l'étape de vérification. Environ une erreur de concentration sur deux (48%) était détectée à cette étape contrôle (cf. Figure 25)



**Figure 25** : erreurs détectées avec l'étape de vérification

#### 4.3.1.1.3 Sémiologie des erreurs avérées

##### **Erreurs de concentration**

Les erreurs de concentration étaient toutes le résultat d'une erreur dans le calcul du nombre de milligramme à ajouter à un volume de solvant (le volume était programmé par défaut et de ce fait aucune erreur à ce niveau n'a été observée).

Était considéré comme erreur de calcul tout résultat qui n'était pas égal à la multiplication du poids corporel par le **bon** facteur de la « règle des 6 » et était considéré comme erreur de choix du facteur de la « règle des 6 » tout résultat issu de la multiplication du poids corporel par le **mauvais** facteur de la « règle des 6 ». Sur les 25 erreurs de concentration, 18/25 (72%) étaient issues d'une erreur de calcul et 7/25 (28%) d'une erreur dans le choix du facteur de « la règle des 6 ».

Pour les prescriptions avec des erreurs de calcul (n=18), 13 mesures de concentration se situaient entre 80 et 120% de la valeur cible et 5 mesures au delà de  $\pm 30\%$  de la valeur cible.

Pour les prescriptions avec des erreurs de choix du facteur de la « règle des 6 » (n=7), 6 mesures de deux fois la concentration cible et une mesure de 5 fois moins la concentration cible étaient observées.

##### **Erreurs de doses**

Toutes les erreurs de doses étaient issues d'une mauvaise saisie de la posologie dans le logiciel de prescription (erreurs d'attention).

##### **Erreurs de débit**

Toutes les erreurs de débit étaient issues des erreurs de concentration et des erreurs de dose.

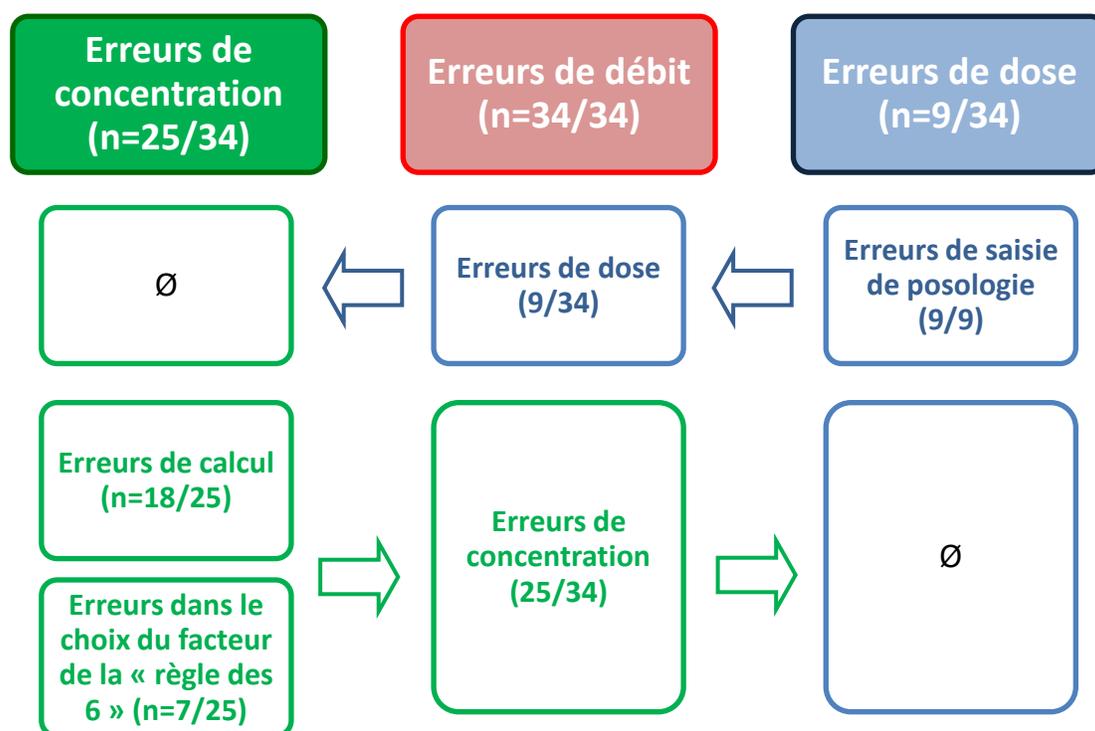


Figure 26 : catégories des erreurs de prescription et leurs sources

### 4.3.1.2 Prescription avec la méthode concentration standard

#### 4.3.1.2.1 Concordance dans le choix des concentrations standards

Seul dans 3 cas, le choix de la concentration standard était le même pour l'intégralité des médecins. Pour 3 cas, le choix de la concentration standard était le même pour 8 à 9 d'entre-eux. Pour 8 cas, le choix de la concentration standard était le même pour 5 à 7 d'entre-eux et pour 1 cas le choix était le même pour 4 médecins (cf. Tableau 16 page 82).

#### 4.3.1.2.2 Déviation de dose et % d'apport hydrique journalier >20%

Il s'agissait ici de mesurer les prescriptions pour lesquelles

- la concentration standard choisie était accompagnée d'une déviation de la dose de >20% à cause de l'arrondi de débit
- la concentration standard choisie était accompagnée d'un apport hydrique responsable de >20% de l'apport hydrique permis chez l'enfant.

Sur les 150 prescriptions, 14/150 (9.3%) avaient une concentration standard pour laquelle la dose était accompagnée d'une déviation de >20% de la cible et 6/150 (4%) représentaient un apport hydrique >20% de l'apport hydrique journalier de l'enfant.

Quelques constats ont été remarqués :

Lorsqu'il n'y avait pas de différence notable entre les déviations de doses des trois concentrations, l'élément « apport hydrique » était privilégié et le choix se portait en majorité sur une dilution concentrée.

Chez les patients en forte restrictions hydriques (apport hydrique sur 24h < 50 mL/kg/24h), le choix se portait en majorité sur une dilution concentrée malgré des déviations de doses.

#### **Description des prescriptions avec une déviation de la dose >20%**

Il s'agissait des cas suivants :

- Cas #3 : 4 choix de noradrénaline à 100 µg/mL où l'on observait une dose de 0.04 au lieu de 0.05 µg/kg/min
- Cas #5 : 2 choix de furosémide à 5 mg/mL où l'on observait une dose de 0.12 au lieu de 0.1 mg/kg/h. 1 choix de furosémide à 10 mg/ml où l'on observait une dose initiale de 0.12 et maximale de 0.25 au lieu de 0.1 – 0.2 mg/kg/h.
- Cas #7 : 1 choix de fentanyl à 50 µg/mL où l'on observait une dose initiale de 2.6 et maximale de 2.6 au lieu de 1.5 - 2 µg/kg/h.

- Cas #8 : 3 choix de noradrénaline à 50 µg/mL où l'on observait une dose de 0.012 au lieu de 0.01 µg/kg/min
- Cas #12 : 1 choix de fentanyl à 20 µg/mL où l'on observait une dose de 0.16 au lieu de 0.1 µg/kg/h

***Description des prescriptions avec un apport hydrique >20% de l'apport hydrique journalier de l'enfant.***

Il s'agissait des cas suivants :

- Cas #3 : 2 choix de noradrénaline à 10 µg/mL qui correspondaient à 36% (dose initiale) et 72% (dose maximale) de l'apport hydrique de l'enfant. (enfant de 4.2 kg en restriction hydrique : 20 mL/kg/24h).
- Cas #13 : 4 choix de noradrénaline à 50 µg/mL qui correspondaient pour la dose initiale à 24% de la dose (enfant de 8.1 kg en restriction hydrique, apport hydrique journalier : 30 mL/kg/24h).

**Tableau 16** : choix des concentrations standards pour les 15 cas de l'étude de prescription en concentration standard.

	Données des cas				Résultats					
	Médicament	PC (kg)	Apport hydrique 24h	Doses (intervalle)	Concentration standard	Débit (mL/h)	Déviati on dose (%)	% de l'apport hydrique	Nbre de choix	Concordance
#1	MIDAZOLAM	1.9 kg	60 mL/kg/24h	0.1 – 0.15 mg/kg/h	0.5 mg/mL	0.4 – 0.6	105 - 105	9 – 14	1	>80%
					1 mg/mL	0.2 – 0.3	105 - 105	4 – 6	9	
					2 mg/mL	0.1 – 0.1	105 – 70	2 - 3	0	
#2	FENTANYL	43.6 kg	80 mL/kg/24h	5 – 8 µg/kg/h	10 µg/mL	21.8 – 34.9	100 -100	15 - 24	0	100 %
					20 µg/mL	10.9 – 17.4	100 - 100	8 - 12	0	
					50 µg/mL	4.4 – 7	101 - 100	3 - 5	10	
#3	NORADRENALINE	4.2 kg	20 mL/kg/24h	0.05 – 0.1 µg/kg/min	10 µg/mL	1.3 – 2.5	103 - 99	36 - 72	2	<50%
					50 µg/mL	0.3 – 0.5	119 - 99	7 - 14	4	
					100 µg/mL	0.1 – 0.3	79 - 119	4 - 7	4	
#4	KETAMINE	29.2 kg	80 mL/kg/24h	2– 5 µg/kg/min	1 mg/mL	3.5 – 8.8	100 - 100	4 - 9	1	>80%
					5 mg/mL	0.7 – 1.8	100 - 103	1 - 2	9	
					10 mg/mL	0.4 – 0.9	114 - 103	0 - 1	0	
#5	FUROSEMIDE	8.1 kg	30 mL/kg/24h	0.1 – 0.2 mg/kg/h	1 mg/mL	0.8 – 1.6	99 - 99	8 – 16	7	50 - 80%
					5 mg/mL	0.2 – 0.3	123 - 93	2 – 3	2	
					10 mg/mL	0.1 – 0.2	123 - 123	1 – 2	1	
#6	MIDAZOLAM	27.1 kg	80 mL/kg/24h	0.1 – 0.2 mg/kg/h	0.5 mg/mL	5.4 – 10.8	100 – 100	6 – 12	0	50 - 80%
					1 mg/mL	2.7 – 5.4	100 – 100	3 – 6	5	
					2 mg/mL	1.4 – 2.7	103 - 100	2 – 3	5	
#7	FENTANYL	1.9 kg	60 mL/kg/24h	1.5 – 2.0 µg/kg/h	10 µg/mL	0.3 – 0.4	105 – 105	6 – 8	7	50 - 80%
					20 µg/mL	0.1 – 0.2	70 – 105	3 – 4	2	
					50 µg/mL	0.1 – 0.1	175 - 132	1 – 2	1	
#8	NORADRENALINE	13.5 kg	40 mL/kg/24h	0.05 – 0.01 µg/kg/min	10 µg/mL	4.1 – 0.8	101 – 99	12 – 2	7	50 - 80%
					50 µg/mL	0.8 – 0.2	99 – 123	2 – 0	3	
					100 µg/mL	0.4 – 0.1	99 – 123	1 – 0	0	
#9	KETAMINE	10.5 kg	100 mL/kg/24h	0.3 – 2.0 µg/kg/min	1 mg/mL	0.2 – 1.3	106 – 103	0 – 3	10	100 %
					5 mg/mL	0 – 0.3	0 – 119	0 – 1	0	
					10 mg/mL	0 – 0.1	0 – 79	0 – 0	0	
#10	FUROSEMIDE	32.4 kg	60 mL/kg/24h	0.1 – 0.3 mg/kg/h	1 mg/mL	3.2 – 9.7	99 -100	4 – 12	2	50 - 80%
					5 mg/mL	0.6 – 1.9	93 – 98	1 – 2	6	
					10 mg/mL	0.3 - 1	93 - 103	0 – 1	2	
#11	MIDAZOLAM	8.6 kg	100 mL/kg/24h	0.1 – 0.15 mg/kg/h	0.5 mg/mL	1.7 – 2.6	99 – 101	5 – 7	2	50 - 80 %
					1 mg/mL	0.9 – 1.3	105 – 101	2 – 4	6	
					2 mg/mL	0.4 – 0.6	93 – 93	1 - 2	2	
#12	FENTANYL	12.3 kg	80 mL/kg/24h	1.5 – 0.1 µg/kg/h	10 µg/mL	1.8 – 0.1	98 – 81	5 – 0	9	>80 %
					20 µg/mL	0.9 – 0.1	98 – 163	2 – 0	1	
					50 µg/mL	0.4 - 0	108 - 0	1 - 0	0	
#13	NORADRENALINE	8.1 kg	30 mL/kg/24h	0.05 – 0.01 µg/kg/min	10 µg/mL	2.4 – 0.5	99 – 103	24 – 5	4	50 - 80 %
					50 µg/mL	0.5 – 0.1	103 – 103	5 – 1	6	
					100 µg/mL	0.2 - 0	82 - 0	2 – 0	0	
#14	KETAMINE	16 kg	80 mL/kg/24h	1 – 5 µg/kg/min	1 mg/mL	1 – 4.8	104 – 100	2 – 9	2	50 - 80 %
					5 mg/mL	0.2 – 1	104 – 104	0 – 2	7	
					10 mg/mL	0.1 – 0.5	104 – 104	0 – 1	1	
#15	FUROSEMIDE	3.9 kg	40 mL/kg/24h	0.03 – 0.1 mg/kg/h	1 mg/mL	0.1 – 0.4	85 – 103	3 – 9	10	100 %
					5 mg/mL	0 – 0.1	0 – 128	1 – 2	0	
					10 mg/mL	0 - 0	0 – 0	0 – 1	0	

### 4.3.1.3 Comparaison du temps de prescription entre la méthode concentration variable et standard

Avec un temps moyen pour la prescription en concentration variable d'un peu plus d'une minute ( $72 \pm 36$  s) et un temps de presque d'une minute une demi ( $86 \pm 32$  s) pour la prescription en concentration standard, un temps de prescription significativement plus long (13 secondes en moyenne) était observé avec la méthode concentration standard ( $p < 0.001$ ).

**Tableau 17** : temps moyen pour les étapes de prescription avec la méthode concentration variable

Processus prescription concentration variable	Temps moyen en secondes $\pm$ écart-type n=150	
Sélection du patient (défini par le poids)	27 $\pm$ 12 s	72 $\pm$ 36s
Sélection du médicament		
Sélection du protocole d'administration		
Calcul du nombre de milligrammes du médicament pour obtenir un débit standardisé à l'aide de la « règle des 6 »	46 $\pm$ 30 s	
Saisie des doses (min et max)		
Vérification de la justesse du calcul en fonction du débit calculé par le logiciel		
Validation de la prescription		

**Tableau 18** : temps moyen pour les étapes de prescription avec la méthode concentration standard

Processus prescription concentration standard	Temps moyen en secondes $\pm$ écart-type n=150	
Choix de la concentration standard avec la calculatrice des débits.	49 $\pm$ 24 s	86 $\pm$ 32 s
Sélection du patient	45 $\pm$ 28 s	
Sélection du médicament		
Sélection de la concentration		
Sélection du protocole d'administration		
Saisie des doses (min et max)		
Validation de la prescription		

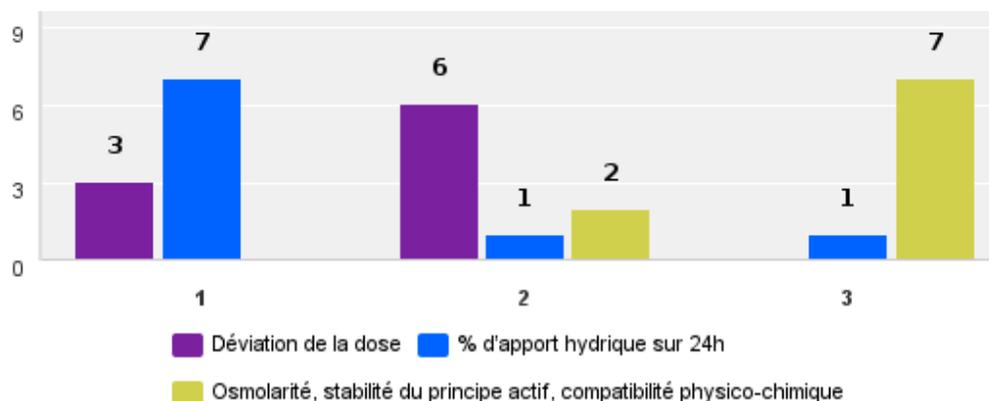
#### 4.3.1.4 Questionnaire d'évaluation des méthodes

Les résultats complets des questionnaires sont résumés à la page suivante sous forme d'histogrammes (Figure 28, page suivante). A noter que la dernière question du questionnaire, qui demandait au répondant de proposer des outils d'aide au calcul, n'a pas été analysée.

En résumé, quelques éléments importants sont à relever :

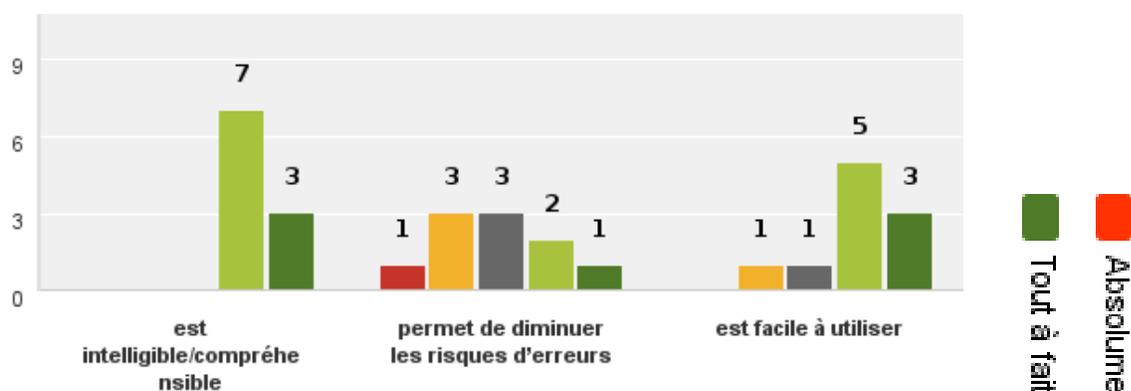
- la totalité des médecins (10/10) ont répondu favorablement à la question qui demandait si la méthode de prescription utilisée dans le service était une méthode à risque d'erreur (résultat non présenté dans la figure 27).
- La grande majorité des médecins trouvaient que les deux méthodes étaient intelligibles et faciles d'utilisation.
- Au niveau de la question sur la sécurité, le niveau d'accord était dichotomique pour la méthode concentration standard et tendait plus vers le désaccord pour la méthode concentration variable.
- Pour les questions de comparaisons des deux méthodes, les médecins étaient plus d'accord pour une diminution du temps avec la méthode concentration standard. Concernant la question qui demandait si la méthode concentration standard était plus sûre que la méthode concentration variable, on observait une majorité de réponses en faveur de la concentration standard mais avec quand même 4 médecins qui n'avaient pas d'opinion sur la question.

Pour terminer avec ce questionnaire, le facteur « apport hydrique » était celui qui était le plus de fois classé en numéro 1 (=facteur le plus important dans le processus de choix des concentrations standards) (7/10), suivi de la « déviation de dose » et de « l'osmolarité, stabilité du principe actif, compatibilité physico-chimique »

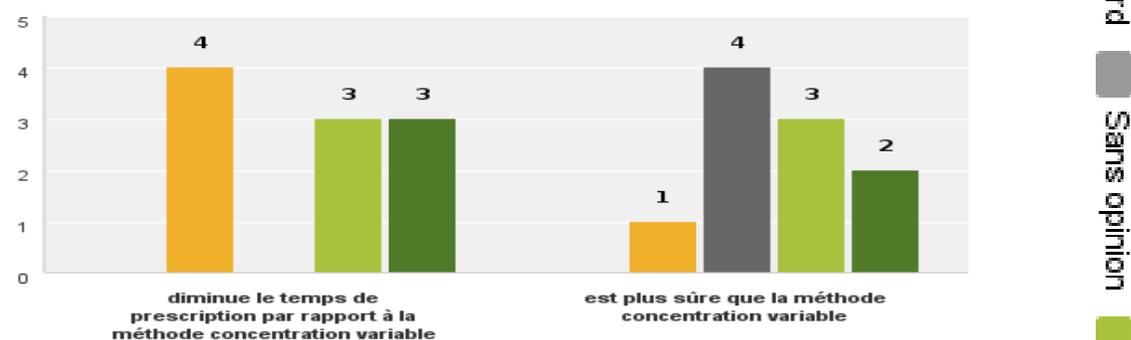
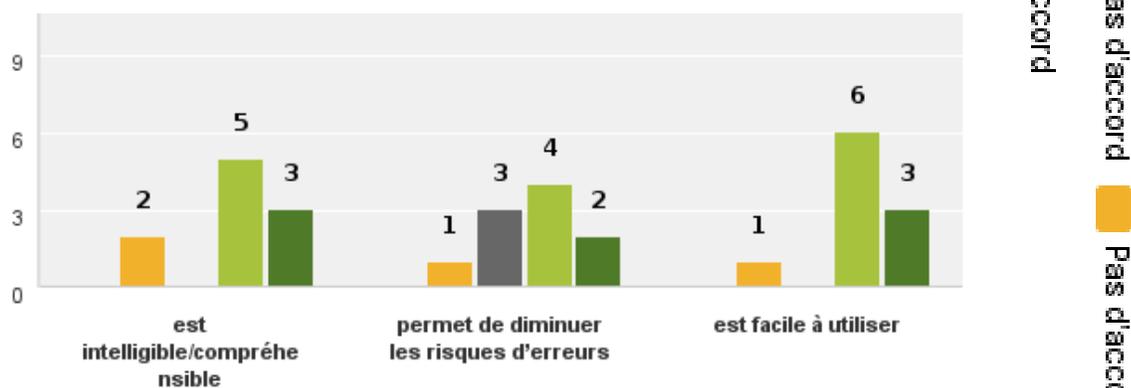


**Figure 27** : réponses à la question : selon vous, quels sont les paramètres les plus importants pour choisir une concentration par rapport à une autre ? (classer par ordre croissant : commencez par 1 pour le plus important jusqu'à trois pour le moins importants) n=10

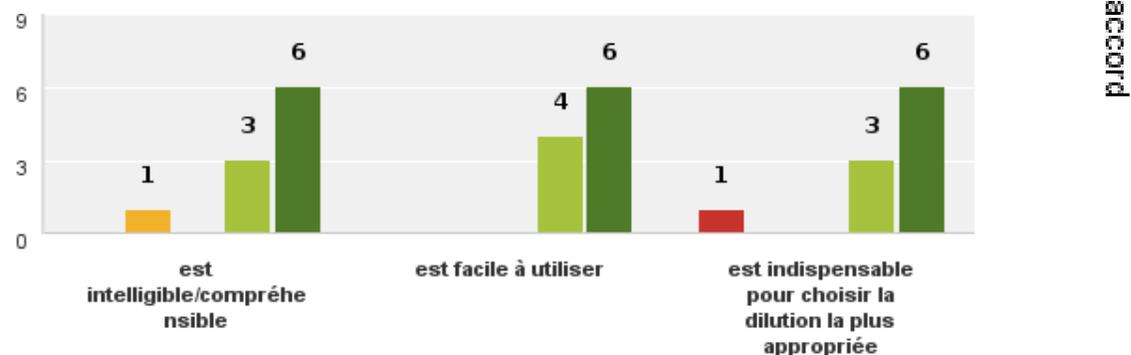
### La prescription en **concentration variable** :



### La prescription en **concentration standard** :



### La calculatrice des débits :



**Figure 28** : degré d'accord ou de désaccord (5 degrés) des participants vis-à-vis des critères : intelligibilité, niveau de sécurité, facilité d'utilisation des deux méthodes de prescription et comparaison (3<sup>ème</sup> graphes) des deux méthodes expérimentées et de la calculatrice des débits sur les points suivants : temps de prescription et sécurité. n=10

### 4.3.2 Partie #2: préparation & administration

#### 4.3.2.1 Description du groupe

18 infirmières certifiées ont participé à cette expérience. Huit appartenaient au Service des soins intensifs adultes (expérimentées dans la préparation en concentration standard) et 10 aux USI-PED (expérimentés dans la préparation en concentration variable). Au début du recrutement, un même nombre d'infirmières entre les USI-PED et les soins adultes était visé mais seul huit infirmières des soins adultes ont pu être recrutées compte tenu de leur disponibilité. La durée de l'expérience était de cinq mois (juillet – décembre 2013). Le délai d'attente entre les deux expériences était fixé à au moins 24h et on a observé une période maximum de 90 jours entre les deux expériences.

Les caractéristiques des infirmières ayant participé à l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 19** : caractéristiques du groupe infirmière. USI-PED : service de néonatalogie et soins intensifs pédiatrique. SIA : service de soins intensifs adulte. VAR : méthode concentration variable. STD : méthode concentration standard

<b>Service</b>	
USI-PED, N (%)	10 (55.6%)
SIA, N (%)	8 (44.4%)
<b>Sexe (♀ ; ♂), N (%)</b>	14 (77.8%) ♀ ; 4 (22.2%) ♂
<b>Age, moyenne [±écart-type]</b>	38.5 [±5] ans
<b>Années d'expérience, médiane [min-max]</b>	5.5 [1-16] ans
<b>Nombre de préparation par jour</b>	
0-3, N (%)	1 (5.6%)
4-6, N (%)	2 (11.1%)
6-9, N (%)	9 (50.0%)
>=10, N (%)	6 (33.3%)
<b>Nombre d'heures de travail au moment de l'expérience</b>	
Méthode STD, médiane [min-max]	5.5 [0-10]
Méthode VAR, médiane [min-max]	4 [0-11]
<b>Wash-out, médiane [min-max]</b>	11 [2-89] jours

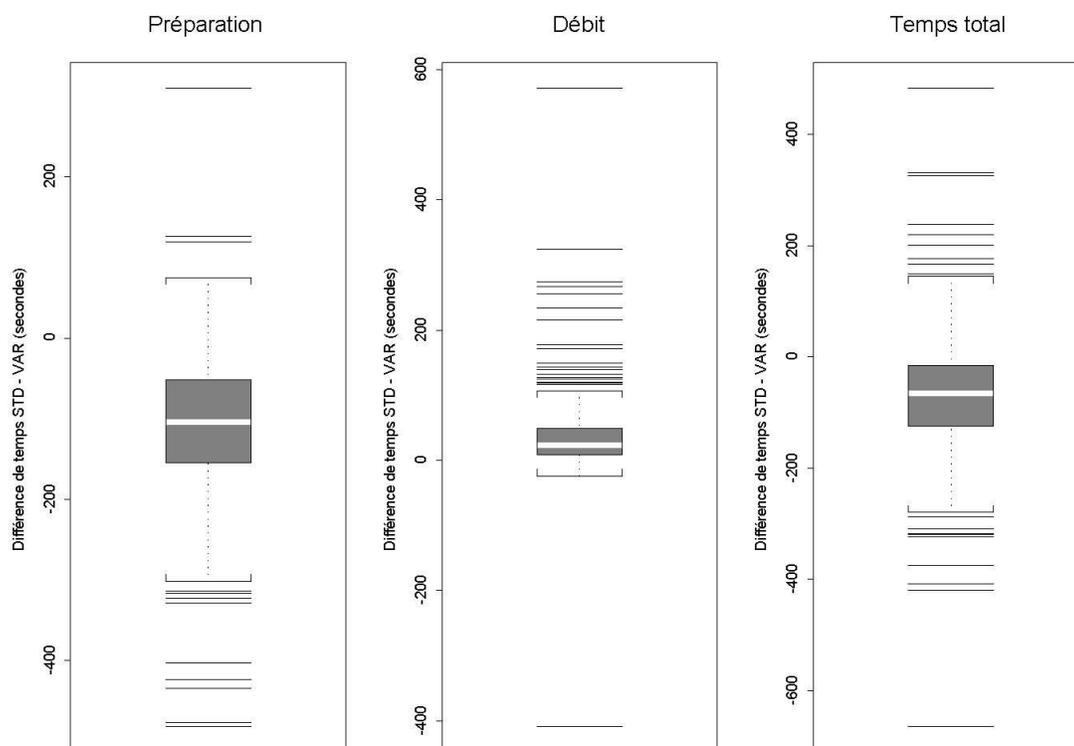
### 4.3.2.2 Evaluation du temps

Le temps moyen consacré à la préparation du médicament et au calcul du débit était de  $286 \pm 98$  s pour la méthode concentration variable et de  $216 \pm 93$  s avec la méthode concentration standard, soit une différence négative (=gain) de 70 s pour la méthode standard ( $p < 0.0001$ ). Cette diminution était liée à la réduction du temps de l'étape de préparation avec une différence négative de près de deux minutes (108 secondes) avec la méthode concentration standard ( $p < 0.0001$ ). Par contre, le temps moyen pour le calcul du débit était environ 4 fois plus important avec la méthode concentration standard (12 s avec la méthode variable vs 50 s avec la méthode concentration standard ( $p < 0.0001$ )).

**Tableau 20** : temps moyens selon les étapes et la méthode. Une valeur négative indique un gain de temps pour la méthode standard. IQR : intervalle interquartile

<i>méthode</i>	<i>préparation</i>	<i>débit</i>	<i>temps total</i>
<i>VAR</i>			
médiane (IQR)	256 s (209 ;316)	6 s (4 ;13)	264 s (219 ;327)
moyenne (écart-type)	274 s (±93)	12 s (±30)	286 s (±98)
<i>STD</i>			
médiane (IQR)	155 s (127 ;192)	32 s (16 ;62)	196 s (151 ;252)
moyenne (écart-type)	166 s (±60)	50 s (±61)	216 s (±93)
<i>STD-VAR</i>			
médiane (IQR)	-104 s (155;-52),	23 s (8;49)	-66 s (-124;-16),
moyenne	-108 s $p < 0.0001$	38 s $p < 0.0001$	-70 s $p < 0.0001$

Graphiquement, la différence de temps peut être présentée par des diagrammes en boîte (ou boîtes à moustache) (cf. Figure 29). On observe une grande variabilité de la distribution des différences des temps par rapport à la médiane. Une distribution asymétrique était observée pour la différence de temps pour le calcul de débit en raison du nombre important de valeurs extrêmes de temps avec la méthode concentration standard.



**Figure 29** : diagrammes en boîtes des différences de temps en secondes (STD-VAR) pour les étapes de préparation, débit et temps total. Les rectangles gris présentent les valeurs entre le premier et troisième quartile (soit 50 % des valeurs) avec les médianes représentées par la ligne blanche dans le rectangle gris. Attention, les échelles de temps ne sont pas identiques entre les graphes.

#### 4.3.2.3 Evaluation des écarts par rapport à la cible en valeurs continues

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	<b>STD</b>	<b>VAR</b>	<b>Différence STD - VAR</b>	<b>p*</b>
<b>Concentration</b>				
<i>Médiane [IQR]</i>	4.1% (1.6 à 8.4)	4.4 % (2.0 à 11.5)	<b>-0.7%</b> (-5.5 à 2.6)	0.004
<i>Min-Max</i>	0.0% à 127.2%	0.0% à 958.4%	-955.1% à 124.5%	
<b>Débit</b>				
<i>.... Médiane [IQR]</i>	6.8% (3.2 to 20.6)	0.0% (0.0 to 0.0)	<b>5.3%</b> (-2.6 to 20.6)	<0.0001
<i>.... Min-Max</i>	0.3% à 1007.7%	0.0% à 900.0%	-897.1 à 1007.7%	
<b>Dose</b>				
<i>.... Médiane [IQR]</i>	11.8% (5.1 to 23.3)	4.4% (2.0 to 11.1)	<b>4.7%</b> (-1.8 to 15.5)	<0.0001
<i>.... Min-Max</i>	0.0% à 1016.8%	0.0% à 1242.6%	-1236.7% à 1015.5%	

**Tableau 21** : évaluation des écarts en valeur absolue par rapport à la cible. \* test de Wilcoxon pour données paires

D'une manière générale, les écarts absolus étaient tous significativement différents entre la méthode standard et variable. Pour la concentration, les écarts absolus étaient plus importants pour la méthode variable que pour la méthode standard (différence des médianes (STD-VAR) de -0.7%,  $p=0.004$ ). Pour les débits, les écarts absolus étaient plus importants pour la méthode standard (différence des

médianes (STD-VAR) de 5.3%,  $p=0.004$ ). Pour les doses, les écarts absolus étaient plus importants pour la méthode standard de l'ordre de 4.7% ( $p<0.0001$ ).

En résumé, la méthode concentration standard était plus précise pour la préparation des médicaments en terme de concentration, mais beaucoup moins pour le calcul des débits. Pour la dose administrée la méthode concentration variable était plus précise que la méthode standard.

#### 4.3.2.4 Evaluation des valeurs catégorisées en pourcentages par rapport à la cible

La proportion de mesures pour lesquelles l'écart absolu par rapport à la cible dépassait 10%, 20% et 30% ont été analysées. Pour comparer ces proportions de mesures et savoir si elles étaient statistiquement différentes en fonction de la méthode utilisée, le test de McNemar pour données appariées a été utilisé. Un odds-ratio (OR) plus grand que 1 indiquait que la proportion (de mesures avec un écart plus grand que le cut-off) était plus grande pour la méthode standard que pour la méthode variable. Par exemple, l'odds-ratio de 0.42 obtenu pour les pourcentages de mesures de concentration  $<90$  ou  $>110$  signifiait que **la probabilité** d'avoir une mesure de concentration de  $<\pm 10\%$  était deux fois plus élevé avec la méthode concentration variable.

Les mesures pour les trois critères d'évaluation sont présentées dans le tableau ci-dessous :

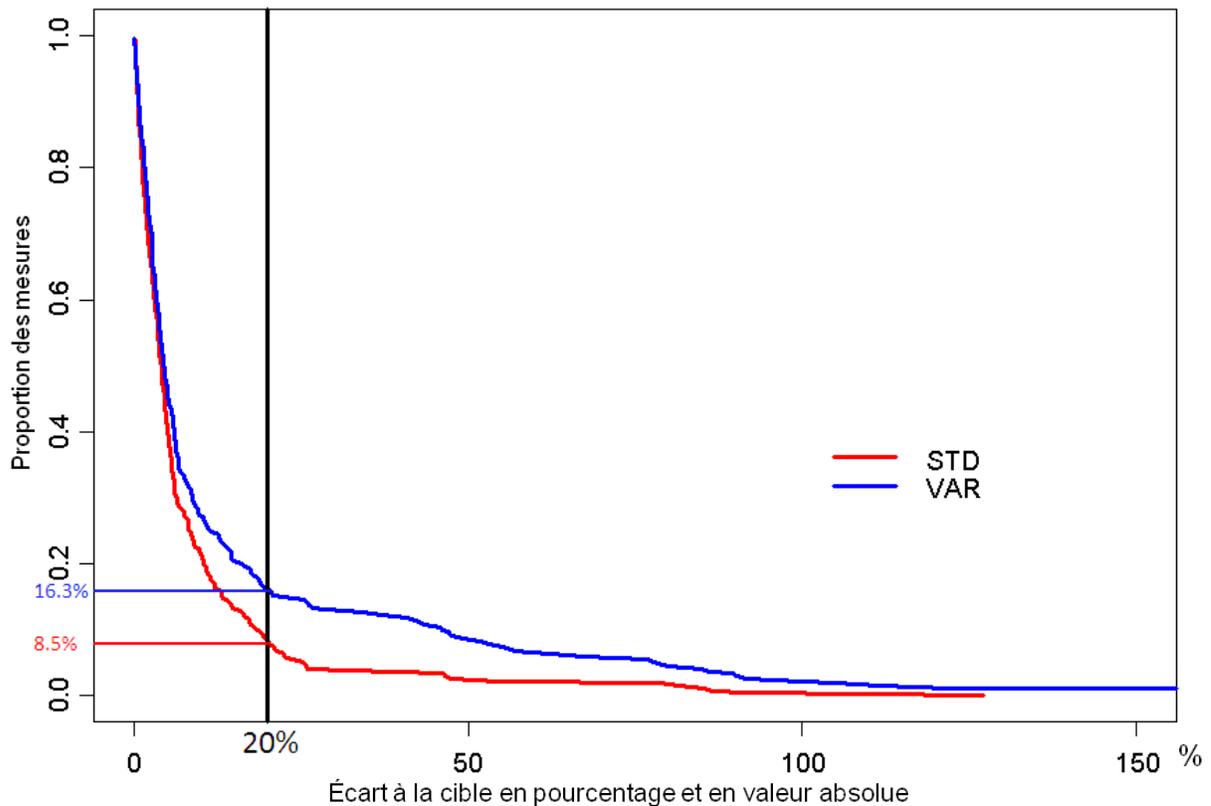
	<b>STD</b>	<b>VAR</b>	<b>OR Mc Nemar</b>	<b>p</b>
<b>Concentration</b>				
% de mesures $<90$ ou $>110$	58/270 ( <b>21.5%</b> )	74/270 ( <b>27.4%</b> )	0.68 (0.44 to 1.05)	0.1
% de mesures $<80$ ou $>120$	23/270 ( <b>8.5%</b> )	44/270 ( <b>16.3%</b> )	0.42 (0.23 to 0.76)	0.005
% de mesures $<70$ ou $>130$	11/270 ( <b>4.1%</b> )	35/270 ( <b>13.0%</b> )	0.29 (0.15 to 0.60)	0.0005
<b>Débit</b>				
% de mesures $<90$ ou $>110$	105/270 ( <b>38.9%</b> )	33/270 ( <b>12.2%</b> )	4.60 (2.84 to 7.46)	$<0.0001$
% de mesures $<80$ ou $>120$	80/270 ( <b>29.6%</b> )	26/270 ( <b>9.6%</b> )	4.18 (2.46 to 7.09)	$<0.0001$
% de mesures $<70$ ou $>130$	25/270 ( <b>9.3%</b> )	26/270 ( <b>9.6%</b> )	0.96 (0.53 to 1.72)	1
<b>Dose (avec arrondi pour STD)</b>				
% de mesures $<90$ ou $>110$	149/270 ( <b>55.2%</b> )	75/270 ( <b>27.8%</b> )	3.47 (2.31 to 5.20)	$<0.0001$
% de mesures $<80$ ou $>120$	83/270 ( <b>30.7%</b> )	42/270 ( <b>15.6%</b> )	2.64 (1.67 to 4.18)	$<0.0001$
% de mesures $<70$ ou $>130$	46/270 ( <b>17.0%</b> )	31/270 ( <b>11.5%</b> )	1.68 (0.99 to 2.85)	0.06
<b>Dose (sans arrondi pour STD)</b>				
% de mesures $<90$ ou $>110$	109/270 ( <b>40.4%</b> )	75/270 ( <b>27.8%</b> )	1.83 (1.25 to 2.68)	0.002
% de mesures $<80$ ou $>120$	73/270 ( <b>27.0%</b> )	42/270 ( <b>15.6%</b> )	2.11 (1.34 to 3.30)	0.001
% de mesures $<70$ ou $>130$	45/270 ( <b>16.7%</b> )	31/270 ( <b>11.5%</b> )	1.58 (0.95 to 2.64)	0.10

**Tableau 22** : valeurs catégorisées en pourcentages par rapport à la cible en fonction de trois cut-off :  $>\pm 10\%$ ,  $>\pm 20\%$ ,  $>\pm 30\%$ .

#### 4.3.2.4.1 Mesures de concentration

Les proportions de mesures de concentration pour lesquelles l'écart absolu par rapport à la cible dépassait 10%, 20% et 30% étaient toutes plus importantes pour la méthode variable. La différence était nettement plus marquée avec les proportions de mesures  $\pm 30\%$  de la cible pour la méthode concentration variable avec un taux de mesures de 13.0% (35/270) versus 4.1% (11/270) avec la méthode standard (OR : 0.29,  $p=0.0005$ ).

La distribution des proportions de mesure en fonction de l'écart à cible peut être présentée sous forme de graphe (Figure 30). Dans celui-ci est représentée la proportion de mesures en ordonnée et en abscisse l'écart à la cible en valeur absolue (la ligne noire représente le cut-off de 20%). Pour la méthode concentration variable (ligne bleue), 16.3% (44/270) des mesures se trouvaient  $\pm 20\%$  de la cible. Pour la méthode concentration standard (ligne rouge), 8.5% (23/270) des mesures se trouvaient  $\pm 20\%$  de la cible.



**Figure 30** : distribution de la proportion de mesures de **concentration** (axe vertical) en fonction du pourcentage d'écart à la cible en valeur absolue (axe horizontal).

### **Types d'erreurs de concentration pour les mesures <80 ou >120 (23/270) avec la méthode STD**

Les erreurs responsables des valeurs de concentrations avec un écart de  $\pm 20\%$  de la cible étaient dues :

- à des mauvaises sélections d'étiquettes dans 39.1% des mesures (9/23)
- à des erreurs de prélèvement et dilution dans 60.9% des mesures (14/23).

Pour les erreurs dues à des mauvaises sélections d'étiquettes, il s'agissait majoritairement de sélections d'étiquettes avec une concentration qui n'était pas celle à préparer (7/9). Pour deux cas (2/9), il s'agissait de sélection d'étiquette avec un volume qui n'était pas celui à préparer.

2 erreurs de type 10 fois la concentration ont été mesurées. Il s'agissait d'erreurs de sélection d'étiquettes avec une concentration 10 fois plus petite que celle à préparer (noradrénaline 10  $\mu\text{g/mL}$  au lieu de 100  $\mu\text{g/mL}$  et kétamine 1  $\text{mg/mL}$  au lieu de 10  $\text{mg/mL}$ ).

### **Types d'erreurs de concentration pour les mesures <80 ou >120 (44/270) avec la méthode VAR**

Les types d'erreurs responsables des valeurs de concentrations avec un écart de  $\pm 20\%$  de la cible étaient :

- des erreurs dans le choix ou le calcul du facteur de la « règle des 6 » dans 54.5% des préparations (24/44),
- des erreurs de prélèvement et dilution dans 31.8% des préparations (14/44),
- des erreurs de calcul du volume à prélever dans 11.4% des préparations (5/44),
- une erreur d'omission dans 2.3% des préparations (1/44).

Cinq erreurs de type 10 fois la concentration ont été mesurées. Pour trois mesures, il s'agissait d'erreurs de calcul du volume à prélever qui menaient à des solutions 10 fois trop diluées et pour deux mesures à des erreurs de calcul avec la « règle des 6 » qui menaient à des solutions 10 fois trop concentrées.

#### **4.3.2.4.2 Mesures de débit**

Avec la méthode variable, 237/270 des mesures étaient égales au 100% de la cible. 7/270 avaient un écart absolu compris entre 10 et 20% et 26/270 avaient un écart absolu supérieur à 30%. Avec la méthode standard, aucune mesure de débit n'était égale au 100% de la cible. La majorité des mesures se situaient entre 70 et 130% de la valeur cible (245/270) et 25/270 au delà de 30% de la valeur cible.

Les proportions de mesures de débit pour lesquelles l'écart absolu par rapport à la cible dépassait 10% et 20% étaient toutes nettement et significativement plus importantes pour la méthode standard : 29.6% des mesures de débit étaient supérieurs à  $\pm 20\%$  de la cible contre 9.6% avec la méthode variable (OR : 4.18,  $p < 0.0001$ ). Pour les proportions de mesure qui dépassaient 30%, on ne notait plus de différence entre la méthode variable et standard (STD 9.3% versus VAR 9.6%,  $p = 1$ ) (c.f. Figure 31).

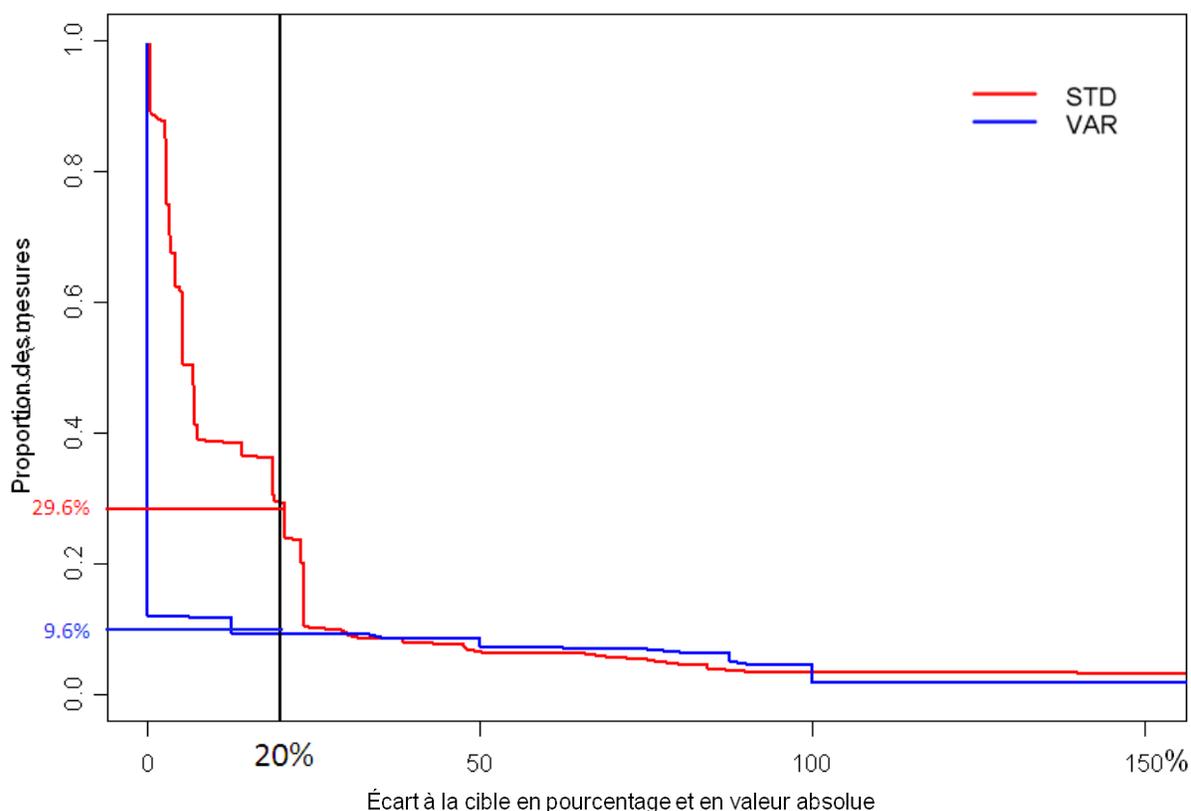


Figure 31 : distribution de la proportion de mesures de **débit** (axe vertical) en fonction du pourcentage d'écart à la cible en valeur absolue (axe horizontal).

### **Types d'erreurs pour les mesures de débit avec la méthode STD**

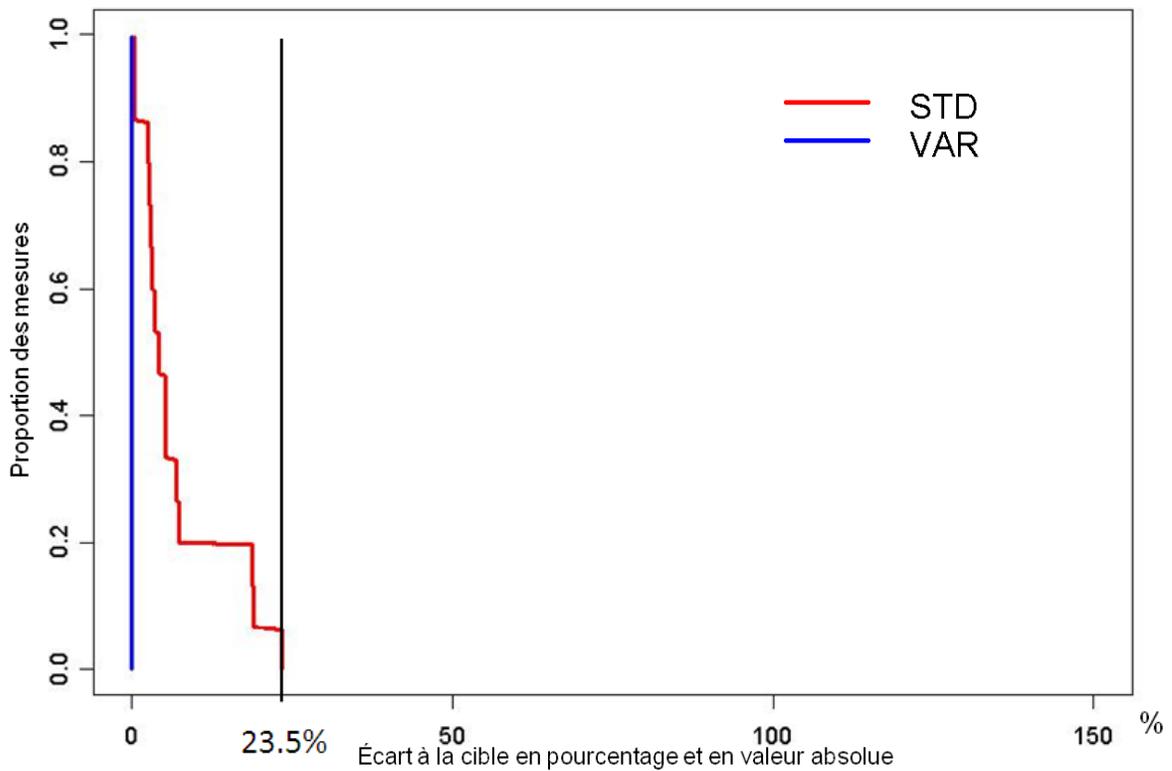
#### **1) Erreurs d'arrondi de débit**

Avec la méthode standard, le débit calculé était dans tous les cas une valeur avec plusieurs chiffres après la virgule. Arrondi au dixième (premier chiffre après la virgule) et comparé à la valeur cible non arrondi, des écarts absolus de 0.34 à 23.5% étaient observés. Ce type d'erreur était responsable des écarts à la cible chez 185/270 des mesures de débit.

La proportion des écarts absolus par rapport à la cible qui était uniquement due aux arrondis de débits est présentée dans la Figure 32.

#### **2) Erreurs de formule de calcul de débit**

50 mesures de débit avec des écarts absolus par rapport à la cible compris entre 7.8 et 23.1% pouvaient être expliquées par l'utilisation d'une mauvaise formule de calcul: au lieu d'utiliser la formule classique de débit, l'infirmière calculait le débit en effectuant une règle de 3 avec la valeur de débit pour la première dose. Son calcul prenait alors en compte une valeur de débit qui était déjà accompagnée d'un écart par rapport à la cible à cause de l'arrondi au 10<sup>ème</sup>.



**Figure 32** : distribution de la proportion de mesures **des arrondis de débits** (axe vertical) en fonction du pourcentage d'écart à la cible en valeur absolue (axe horizontal). En bleu sont représentés les arrondis de la méthode standard : aucun écart n'était observé avec la méthode variable étant donné que les doses étaient corrélées à des valeurs de débits arrondis au dixième.

### 3) Erreurs de calcul

Des erreurs de calculs étaient responsables de 25 mesures avec un écart absolu supérieur à 30% de la valeur cible et cinq mesures avec un écart absolu plus petit que 20% de la valeur cible

#### **Types d'erreurs pour les mesures de débit avec la méthode VAR**

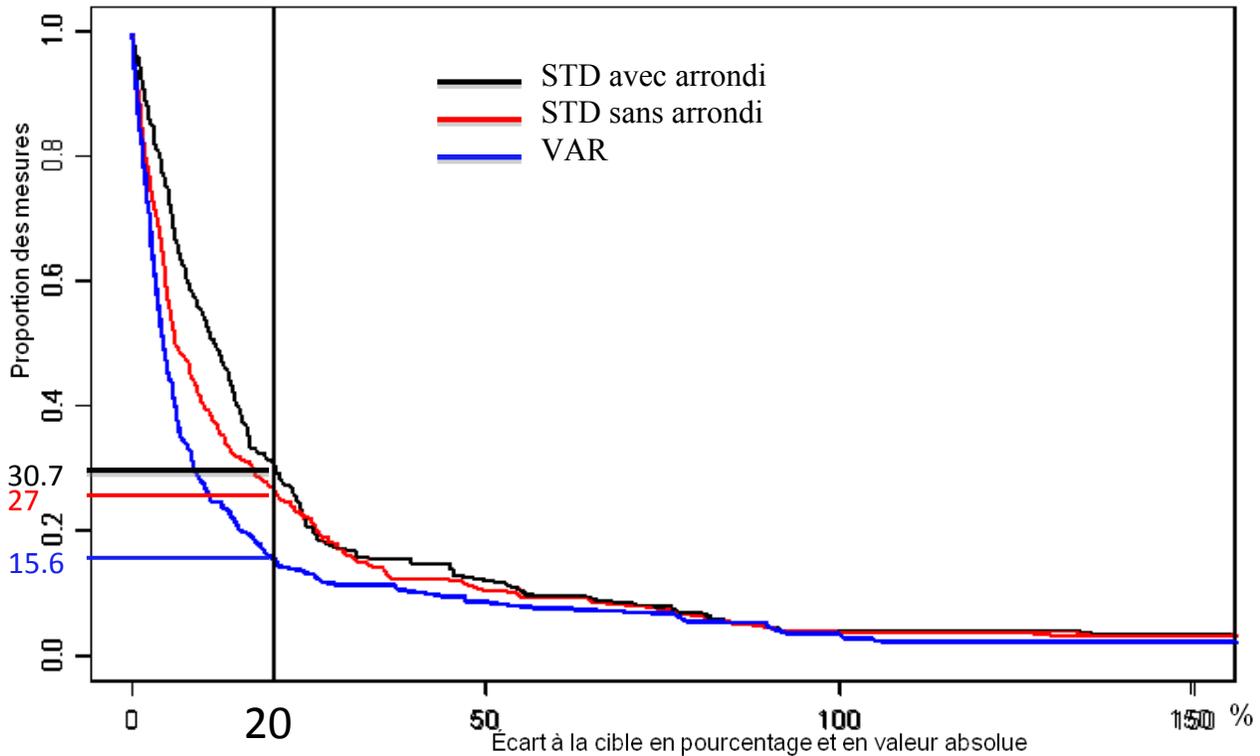
Pour les 7/270 mesures qui avaient un écart absolu compris entre 10 et 20% de la valeur cible de débit, il s'agissait pour les sept d'erreurs de calcul. Pour les 26/270 mesures qui avaient un écart absolu supérieur à 30% de la valeur cible de débit, il s'agissait également d'erreurs de calcul. Cinq erreurs de type 10 fois la valeur cible ont été observées.

#### 4.3.2.4.3 Mesures de dose

Les écarts absolus pour les doses ont été calculés de deux manières :

- 1) en calculant le pourcentage de la valeur cible en prenant les vraies valeurs de dose pour la cible (STD avec arrondi);
- 2) en calculant le pourcentage de la valeur cible en prenant les valeurs de dose qui auraient été obtenues avec le débit arrondi pour cible (STD sans arrondi).

Pour les deux types d'analyses, les proportions de mesure de dose pour lesquelles l'écart absolu par rapport à la cible dépassait 10%, 20% et 30% étaient toutes plus importantes pour la méthode standard. Les différences étaient significatives pour les proportions de mesures  $\pm 10\%$  et  $\pm 20\%$  de la cible (cf. Tableau 33). En corrigeant artificiellement l'arrondi de débit dans le calcul des doses, une diminution du taux de mesures avec un écart de  $\pm 10\%$  (149/270 à 109/270) et  $\pm 20\%$  (82/270 à 73/270) de la valeur cible était observée.



**Figure 33** : distribution de la proportion de mesures de doses (axe vertical) en fonction du pourcentage d'écart à la cible en valeur absolue (axe horizontal). Deux mesures de doses avec la méthode concentration standard sont représentées : avec et sans arrondi.

Avec la méthode standard, sept mesures de type 10 fois la dose ont été mesurées. Il s'agissait dans quatre cas de mesures de 1000 % de la dose cible et dans trois cas de mesures d'environ 10% de la valeur cible.

Pour cinq de ces valeurs extrêmes des erreurs de calculs du débit en étaient la cause et pour deux valeurs des erreurs de concentrations.

Avec la méthode variable, neuf mesures de type 10 fois la dose ont été mesurées. Il s'agissait dans cinq cas de mesures d'environ 1000% de la dose cible et dans quatre cas de mesures d'environ 10% de la valeur cible.

Pour quatre de ces valeurs extrêmes des erreurs de calculs du débit en étaient la cause et pour cinq valeurs des erreurs de concentration.

#### **4.3.2.5 Facteurs potentiellement associés aux % de mesures <80 ou >120 ( $\pm 20\%$ )**

Aucun effet du nombre d'année d'expérience, du nombre moyen de préparation, du nombre d'heures travaillées ou du service (soins adultes versus soins pédiatriques) n'a été observée sur la survenue d'une concentration, d'un débit ou d'une dose avec un écart à la cible de  $\pm 20\%$ .

Un effet modéré de la substance était significativement observé sur l'écart absolu de plus de 20% sur les mesures de concentration pour la méthode variable et un effet important sur celles du débit (noradrénaline, furosémide, fentanyl) pour la méthode standard.

Les analyses complètes sont présentes en annexe 11.

#### **4.3.2.6 Exclusion de l'effet ordre et de la période de wash-out sur l'analyse des résultats**

Un test statistique (test de Wilcoxon) a été effectué pour s'assurer que les résultats présentés n'auraient pu être influencés par un effet de l'ordre des expériences. Le test a montré qu'il n'y avait clairement pas d'effet ordre. Un autre test a été effectué (Kruskal-Wallis) de la même manière pour savoir si la durée du wash-out avait une influence sur les résultats. Tout comme le premier test, il n'y avait clairement pas d'effet de la durée de wash-out sur les résultats.

Les résultats statistiques complets se trouvent en annexe 11.

#### **4.3.2.6 Evaluation des méthodes par les infirmières ayant réalisées l'étude**

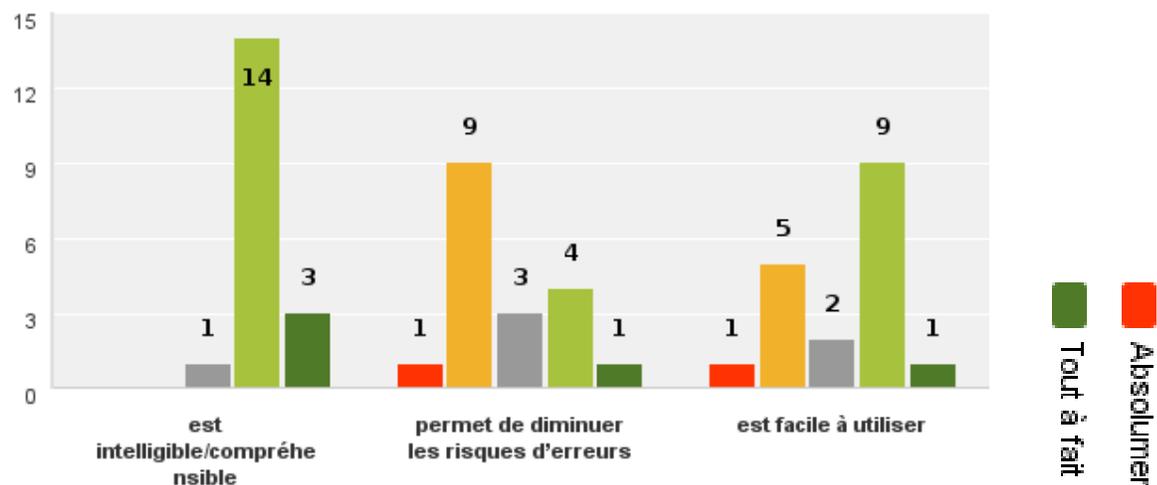
Les résultats complets des questionnaires sont résumés à la page suivante sous forme d'histogrammes (Figure 34). La dernière question du questionnaire, qui demandait au répondant de proposer des outils d'aide au calcul, n'a pas été analysée.

En résumé, quelques éléments importants sont à relever :

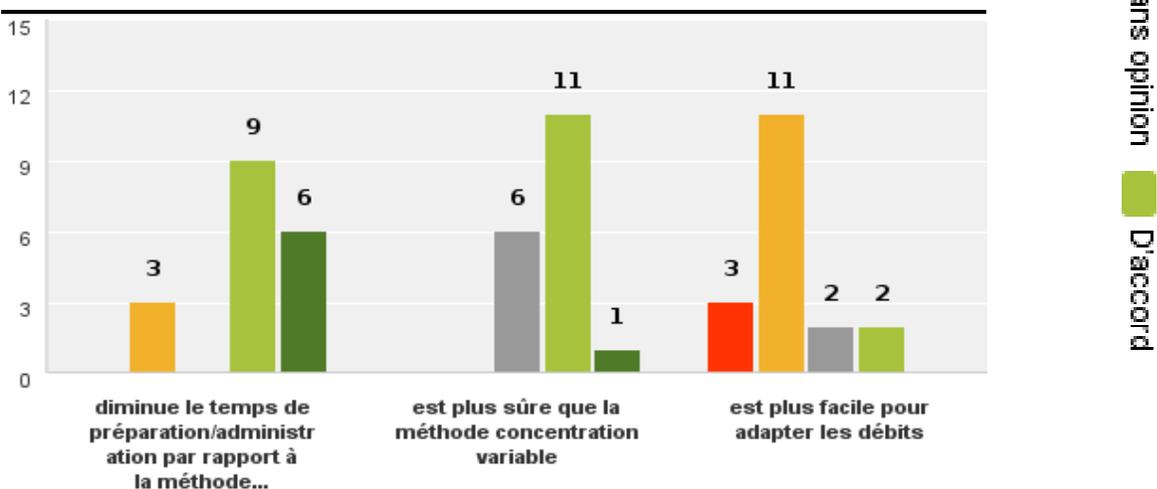
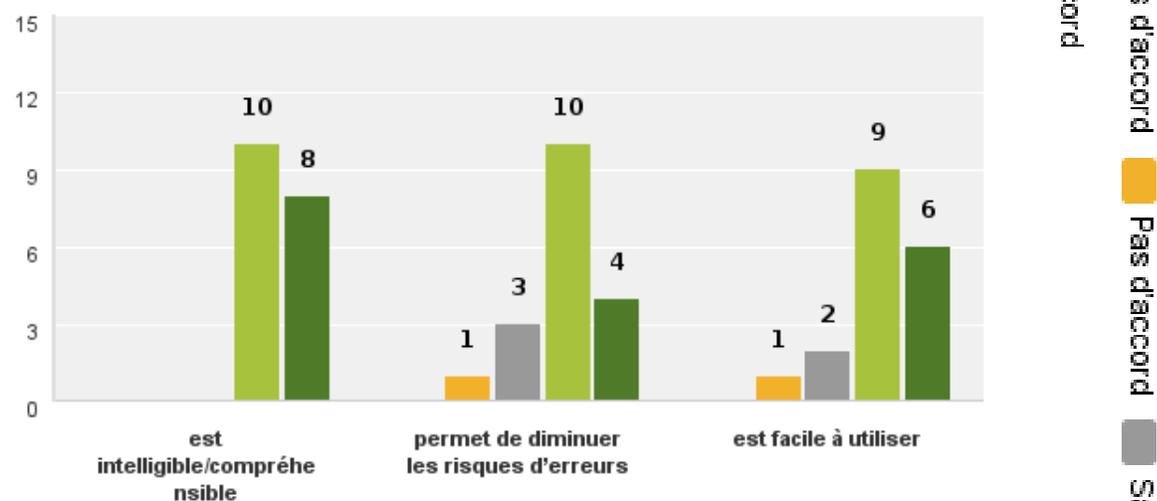
- 8 infirmières des USI trouvaient que la méthode actuelle de préparation des médicaments (concentration variable) était à risque d'erreurs et deux n'étaient pas d'accord.
- les deux méthodes étaient jugées compréhensibles par la grande majorité des infirmières.
- Pour la comparaison avec la méthode concentration variable, presque la totalité (15/18) des infirmières ont répondu que la méthode concentration standard permettait de diminuer le temps de préparation par rapport à la méthode concentration variable.

12 infirmières ont répondu que la méthode concentration standard était plus sûre que la méthode concentration variable et 6 n'avaient pas d'avis. Elles étaient 14 à trouver que la méthode concentration variable était plus facile que la méthode concentration standard pour calculer les débits.

### La préparation/administration en **concentration variable** :



### La préparation/administration en **concentration standard** :



**Figure 34** : degré d'accord ou de désaccord (5 degrés) des participants vis-à-vis des critères : intelligibilité, niveau de sécurité, facilité d'utilisation des deux méthodes de prescription et comparaison (3<sup>ème</sup> graphes) des deux méthodes expérimentées: temps de prescription et sécurité. n=18

## 4.4 Discussion

### 4.4.1 Expériences de prescription

Les deux expériences de prescription ont été évaluées sur des critères différents sauf pour les critères subjectifs du questionnaire d'évaluation et la mesure du temps. Ce dernier critère a toute son importance dans une vision de reengineering d'un processus. En effet, l'observation d'un doublement du temps, par exemple lors de certaines étapes du processus, pourrait d'entrée de jeu poser certains problèmes d'efficience. Les deux expériences ont montré que la méthode concentration standard n'augmentait que de très peu (13 secondes) le temps de prescription en comparaison à la méthode de prescription actuelle. A noter que ce temps pourrait être encore hypothétiquement diminué si la calculatrice des débits était intégrée dans le système de prescription informatique.

#### 4.4.1.1 Prescription en concentration variable

L'étude de simulation avec la méthode concentration variable a relevé que 23% des prescriptions contenaient au moins une erreur, dont les trois quarts étaient des erreurs de concentration et un quart des erreurs de doses. Ces dernières, vraisemblablement issues d'erreur d'attention (contrairement aux erreurs de raisonnement), étaient toutes le fruit d'une mauvaise saisie de la dose dans le logiciel de prescription.

L'étape de calcul pour obtenir la concentration selon la « règle des 6 » était la plus problématique en termes de fréquence d'erreur et de détectabilité. En effet, 48 erreurs ont été observées au cours de l'expérience (une prescription sur 3) au niveau de la concentration. Seules 48% de ces erreurs ont pu être corrigées lors de l'étape de vérification. Ce résultat est nettement inférieur à celui attribué selon la littérature au double contrôle (85% des erreurs détectées)<sup>69</sup>. Ce résultat permet de conclure que l'étape de vérification n'est que fiable dans 50% des cas.

Les erreurs de concentration issues de l'étape de calcul conduisaient en majorité à des valeurs de concentration comprises entre 80% et 120% de la valeur cible. Il ne s'agissait donc pas d'erreurs majeurs mais plutôt d'une tendance au calcul approximatif (simplification) en arrondissant le poids corporel (par exemple patient de 1.9 kg considéré comme 2 kg, patient de 4.2 kg comme 4 kg...etc.). Rappelons que si l'on souhaite utiliser la « règle des 6 » pour que la dose soit corrélée numériquement à une valeur de débit de 1 mL/h (et non 0.95 ou 0.96 ou encore 1.02 par exemple), la concentration doit être calculée précisément et non de manière approximative<sup>47</sup>.

Pour la seconde catégorie d'erreurs de calcul (erreurs dans le choix du facteur de « la règle des 6 »), il s'agissait d'erreurs dans le choix du mode de préparation (pour rappel, chaque cas à prescrire était associé à une règle de préparation pour standardiser une dose à une valeur de débit). Par exemple, le médecin calculait la concentration de la perfusion de façon standard (kétamine : 1 mL/h = 1 µg/kg/min) comme noté dans le logiciel Clinisoft® et non comme celle demandée dans le cas à prescrire (1 mL/h =

5 µg/kg/min). Ce type d'erreurs menait à des concentrations justement calculées mais avec une dilution d'un facteur 2 jusqu'à 5. Pour toutes les erreurs de concentration, les valeurs de débits (calculées par le logiciel) avaient des écarts par rapport à la cible inversement proportionnels à l'écart sur la concentration.

Ainsi, si l'on prend l'exemple de la kétamine, le patient recevait bien ces 5 µg/kg/min mais avec un débit de 5 mL/h au lieu de 1 mL/h comme demandé. On imagine bien que cette différence peut avoir un impact clinique chez un prématuré en restriction hydrique. Ce type d'erreur était certainement le fruit d'un manque d'attention. Celles qui relevaient purement du calcul étaient probablement plus des erreurs de raisonnement. Selon Reason, celles-ci sont le résultat de l'ignorance (knowledge-based) due au manque de formation ou de connaissances. Elles peuvent encore provenir d'une incapacité à appliquer un principe directeur (rule-based) ou à l'utilisation erronée d'une règle ou encore à l'omission d'appliquer une règle correcte<sup>30</sup>.

Si l'on compare nos résultats à l'étude de Lehmann and al.<sup>49</sup>, on observe quasiment le même taux d'erreurs que dans notre étude (27% de prescriptions inexactes). Les auteurs de l'étude ont également mesuré les erreurs de concentration (10.1%), les erreurs de posologie (9.4%) et les erreurs de calcul (7.4%) («règle des 6»). Il est intéressant de souligner que ces mesures étaient réalisées sur des prescriptions manuscrites. Ils ont répété la même évaluation après l'implémentation d'un système de prescription informatisé dont le calcul pour la préparation selon la « règle des 6 » était géré par le système. Sur 142 prescriptions avec le logiciel, les erreurs classées à haut risque pour le patient (classées subjectivement par les auteurs) sont passées à 0% pour les erreurs de concentration et de calcul. Ce dernier point nous amène à dire que le logiciel Clinisoft® pour la prescription des perfusions continues en concentration variable n'est pas un outil adapté pour sécuriser le processus. En effet, il ne permet pas d'assister le calcul de concentration de la perfusion pour standardiser une dose à un débit et, comme le montre cette étude, cette étape était la plus problématique en termes de fréquence d'erreur. Les résultats obtenus sont cohérents avec l'avis des médecins qui pensaient tous que la prescription en concentration variable était une méthode à risque d'erreur.

L'impact de ces déviations sur l'autre partie du processus (préparation et administration par le corps soignant) est difficile à prévoir étant donné que l'étude n'était pas prévue pour cela. Par contre, on peut imaginer que les erreurs de saisie de doses soient les plus difficiles à détecter à la différence des erreurs de concentration. En effet, pour ces dernières, les infirmières refont pour chaque prescription le calcul de la concentration de la solution et ont la possibilité de détecter une éventuelle erreur. Mais il est important de garder à l'esprit que la performance des doubles contrôles est à relativiser au vue d'une fiabilité d'environ 85%.

#### 4.4.1.2 Prescription en concentration standard

Le but de cette étude de prescription était dans un premier temps d'évaluer la faisabilité d'une prescription en concentration standard avec le logiciel de prescription utilisé actuellement aux USI-PED. Il est ressorti que la prescription avec la méthode concentration standard était possible en programmant des concentrations par défaut dans le logiciel de prescription Clinisoft®. L'évaluation du processus s'est penchée sur le choix des concentrations standards à partir d'une calculatrice des débits qui permettait de comparer les concentrations sur plusieurs critères. L'étude a permis de mettre en lumière que la concordance entre les médecins dans le choix des concentrations standards était modérée avec des accords inférieurs à 80% dans la majorité des cas. De plus, on observait quelques prescriptions pour lesquelles la concentration standard choisie était accompagnée d'une déviation de la dose de >20% à cause de l'arrondi de débit et également d'autres prescriptions correspondant à un apport hydrique >20% aux besoins journaliers de l'enfant. Plusieurs hypothèses peuvent être émises suite à ces résultats. Premièrement, ce faible niveau de concordance pourrait être expliqué par le fait que le choix d'une concentration standard relève probablement d'un jugement subjectif. Une déviation de >20% d'une dose de furosémide était importante pour l'un et moins pour l'autre. Une perfusion responsable d'un apport hydrique de >20% de l'apport total sur 24h d'un enfant était jugée comme trop importante pour l'un et beaucoup moins pour l'autre. On peut aussi se demander s'il n'y avait pas un biais d'apprentissage de la méthode avec une mauvaise compréhension de la déviation de dose et de l'apport hydrique dans le processus de choix des concentrations. L'explication de ces résultats par une mauvaise utilisation de la calculatrice ou par le fait qu'elle soit inappropriée est peu probable étant donné qu'elle a été jugée par la totalité des médecins comme compréhensible, facile d'utilisation et nécessaire dans le processus de choix des concentrations standards.

Pour terminer, on pourrait se demander si le choix des concentrations standards ne devrait pas se porter sur d'autres facteurs plus incitatifs. En effet, la littérature rapporte plusieurs centres pédiatriques qui ont défini le choix de la concentration en fonction du **poids corporel de l'enfant**<sup>20, 62, 63</sup>. A titre d'exemple, Manrique and al.<sup>20</sup> utilisent dans leur unité de soins intensifs pédiatrique la noradrénaline aux concentrations suivantes :  $\leq 5$  kg : 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; 5 - 10 kg : 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; 10 – 25 kg : 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; 25 - 50 kg : 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ; > 50 kg : 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Un centre de soins intensifs pédiatrique aux USA (Hilmas and al.) utilise un logiciel de prescription fonctionnant sur un algorithme mathématique. A partir des doses à administrer, le logiciel informatique propose parmi les différentes dilutions une concentration qui assure un maximum de 10% de l'apport hydrique journalier de l'enfant<sup>51</sup>. A notre connaissance, un seul centre ayant publié leur recherche recommande de choisir la concentration standard en fonction du poids corporel tout en proposant également les valeurs de déviation de dose dans le processus de prescription<sup>59</sup> (cf. Figure 35).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	PATIENT NAME:	Patient A			PIN		12345					
2									Recommended Concentrations			
3	WEIGHT:	4 Kg		4 Kg				weight				
4								2 - <5 kg use 800 or 1600 mcg/ml				
5	CONCENTRATION:	800 mcg/mL		800 mcg/mL				5 - 20 kg use 1600 or 3200 mcg/ml				
6								>20 kg use 3200 mcg/ml				
7						Calculate						
8												
9	DOPAMINE	800 mcg/mL		Initials								
10												
11	BASED ON WEIGHT OF:	4 Kg		Initials								
12												
13												
14	DOSE ORDERED (mcg/kg/min):			IV INFUSION RATE (mL/hr):				Deviation				
15												
16		2		0.6				0.0%				
17		3		0.9				0.0%				
18		4		1.2				0.0%				
19		5		1.5				0.0%				
20		6		1.8				0.0%				
21		7		2.1				0.0%				
22		7.5		2.3				2.2%				
23		8		2.4				0.0%				
24		9		2.7				0.0%				
25		10		3.0				0.0%				
26		12		3.6				0.0%				
27		14		4.2				0.0%				
28		15		4.5				0.0%				
29		16		4.8				0.0%				
30		18		5.4				0.0%				
31		20		6.0				0.0%				
32												
33												
34												
35	PREMIXED BAGS											
36	Dopamine 800 mcg/mL											
37	Dopamine 1600 mcg/mL											
38	Dopamine 3200 mcg/mL											
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												

**REDUNDANT ENTRY FOR PATIENT WEIGHT AND DRUG CONCENTRATIONS**

**FIELDS ARE CALCULATED ONLY ONCE WEIGHT AND DRUG CONCENTRATION ARE CONFIRMED**

**DRUG AVAILABILITY (Premix or Std. Recipe)**

**DRUG SELECTION**

**Figure 35** : aperçu d'une fenêtre du logiciel de prescription des perfusions continues aux Children's Hospital of Eastern Ontario, Ontario (Canada)<sup>59</sup>. La colonne « Deviation » à droite du tableau indique le % de déviation de dose.

## 4.4.2 Expériences de préparation et d'administration

### 4.4.2.1 Indicateur processus : temps

La méthode concentration standard a permis d'apporter un gain de temps par rapport aux concentrations variables en réduisant d'environ 30% (70 secondes) le temps consacré à la préparation et au calcul de débit, ce qui compense largement l'augmentation de 13 secondes observée pour la prescription. D'un point de vue subjectif, les participants de l'étude trouvaient également que la méthode concentration standard permettait de diminuer le temps de préparation par rapport à la méthode concentration variable.

Il est intéressant de souligner que cette réduction était due à une diminution de près de la moitié (40%) du temps de l'étape de préparation, et que l'ampleur de celle-ci compensait largement l'augmentation du temps de l'étape de calcul du débit (augmentation du temps d'un facteur 3 pour cette étape avec les concentrations standards). L'utilisation d'étiquettes pré-imprimées contenant toutes les informations sur la préparation de la solution était certainement le facteur principal participant à sa diminution par rapport à la méthode concentration variable. L'augmentation observée pour l'étape d'administration avec la méthode standard était attendue du fait que la détermination du débit nécessitait un calcul plus compliqué que celui réalisé avec les concentrations variables. En effet, la formule pour calculer le débit demandait une attention maximale de l'infirmière pour récolter toutes les valeurs utilisées dans la formule: dose, poids du patient et concentration. De plus, si l'unité de temps dans la dose était en minute, le résultat devait être multiplié par 60. Si les unités de masse étaient différentes que celles de la concentration, l'infirmière devait convertir l'unité de concentration dans la même unité de la dose. Plus des trois-quarts des participants ont trouvé que l'étape de calcul du débit était plus difficile avec la méthode des concentrations standards qu'avec la méthode variable.

Une étude a également montré indirectement que l'étape d'administration avec les concentrations standards était plus longue qu'avec les concentrations variables. Les auteurs de ce travail n'ont pas évalué le critère temps mais s'étaient intéressés à évaluer deux étapes d'administration par une analyse des tâches cognitives<sup>70</sup>. Ces deux étapes étaient le contrôle de la dose en cours d'administration et le changement de dose. L'analyse montrait que la méthode concentration standard demandait deux fois plus d'étapes cognitives que les concentrations variables. Les auteurs de l'étude expliquaient cette augmentation par le fait que l'infirmière devait pour chaque dose lire les débits sur un tableau manuscrit où étaient notés les différents débits en fonction des doses. Le processus avec les concentrations variables exigeait moins de tâches du fait que la dose était numériquement corrélée à une valeur de débit avec la « règle des 6 ».

#### 4.4.2.2 Indicateur processus : qualité des préparations (concentrations) et des administrations (débits et doses)

##### 4.4.2.2 1 Préparation

Lorsque l'on souhaite évaluer l'impact d'une méthode (concentration standard versus variable), on peut s'intéresser à évaluer si une des deux méthodes cause plus d'écarts par rapport à la cible que l'autre. En d'autres termes, on cherche à savoir si l'une des deux méthodes est plus précise que l'autre. Les résultats de l'étude montraient que les médianes des écarts des deux méthodes en valeur absolue étaient de l'ordre de 4%. L'écart obtenu avec les concentrations standards était moins important que pour la méthode concentration variable. Même s'il s'agissait d'une différence minimale sur le plan de l'impact clinique, elle était tout de même statistiquement significative (-0.7%,  $p=0.004$ ).

Les différences entre les deux méthodes sont plus parlantes lorsque l'on se penche sur l'analyse des valeurs catégorisées. En appliquant le seuil fixé par la Pharmacopée Européenne, l'étude montrait qu'environ trois quarts des préparations (79% des préparations avec la méthode concentration standard et 73% avec la méthode concentration variable) se trouvaient dans l'intervalle de  $\pm 10\%$  de la cible. Ce seuil est avant tout destiné aux productions de séries soumises à un contrôle qualité. A noter que ce seuil peut être plus encore plus restrictif avec des valeurs de  $\pm 5\%$  en fonction du processus de production et des risques que l'on associe à la déviation de la cible. Est-il alors judicieux d'appliquer ce seuil à des préparations extemporanées comme réalisé dans un contexte de milieu de soins? En d'autres termes, peut-on considérer les préparations avec une concentration  $> \pm 10\%$  comme non conformes? Selon notre appréciation, ce seuil était trop restrictif étant donné les limites de précision liées aux matériels de prélèvement et de dilution, mais ces résultats illustrent bien la difficulté à préparer une dose de manière précise avec les moyens à disposition des soignants.

Compte tenu des nombreux facteurs de risque et de vulnérabilité rencontrés chez un enfant dans un milieu de soin aigu (utilisation de médicaments à haut risque, voie d'administration parentérale, patients fragiles et pathologies complexes), il a été décidé de considérer les préparations avec des écarts de plus de 20% de la cible comme étant le fruit d'une non conformité dans le processus de préparation et non plus comme la résultante d'une simple imprécision. Ainsi, en se basant sur ce seuil et sur celui de la pharmacopée, la méthode concentration standard a démontré être plus performante que la méthode concentration variable, en réduisant statistiquement la proportion de mesures pour lesquelles l'écart absolu par rapport à la cible dépassait  $\pm 20\%$  et  $\pm 10\%$ , respectivement. La réduction était la plus importante pour la proportion de mesures de  $\pm 20\%$  de la valeur cible avec un rapport de cote de 0.42 ( $p=0.005$ ).

Si l'on compare les résultats à ceux obtenus dans deux autres études pédiatriques en milieu de soins aigus (PICU/NICU), on s'aperçoit que les pourcentages de mesures avec un écart  $> \pm 10\%$  sont moins élevés dans notre étude, et ceci pour les deux méthodes. L'étude prospective de Parshuram avait observé 65% des mesures avec un écart plus grand que  $\pm 10\%$  de la valeur cible et 6% des mesures

avaient un écart de plus de  $\pm 50\%$  (erreur de  $2x$ )<sup>71</sup>. Une étude expérimentale conduite par le même groupe et portant sur la préparation de 464 perfusions impliquant 1764 mesures de volume à l'aide de seringue avait montré que 35% des perfusions de morphine comportaient une erreur par rapport à la concentration cible de plus de 10% de la valeur cible. 7.8% présentaient des différences de  $\pm 50\%$  (erreur de  $2x$ )<sup>44</sup>.

En comparaison avec une étude prospective conduite dans un centre de soins aigus chez l'adulte (Dehmel), on constate également que les écarts pour les mesures  $\pm 10\%$  et  $\pm 20\%$  de la valeur cible sont en faveur de notre expérience<sup>72</sup>. Dans cette étude, les médicaments étaient préparés en concentration standard.

Pour terminer, si l'on compare nos résultats à ceux obtenus dans la récolte de seringues en anesthésiologie (différentes concentrations demandant des étapes de prélèvement et dilutions), on s'aperçoit que les résultats pour les mesures de  $>\pm 10\%$ ,  $>\pm 20\%$  et  $>\pm 30\%$  sont presque comparables à ceux obtenus avec la méthode concentration variable de notre étude<sup>73</sup>.

Déviation par rapport à la concentration cible		< $\pm 10\%$	$>\pm 10\%$	$>\pm 20\%$	$>\pm 30\%$	$>\pm 50\%$ (> 1.5x la valeur cible)	$>\pm 100\%$ (>2x la valeur cible)
Anesthésiologie, HUG <sup>73</sup>		71%	29%	18%	n.p	8%	4%
Soins intensifs adultes (préparation de concentration standard) Dehmel and al. <sup>72</sup>		n.p	22%	15%	n.p	n.p	n.p
PICU/NICU (étude expérimentale) Parhuram and al. <sup>44</sup>		n.p	35%	n.p	n.p	n.p	7.8%
PICU/NICU (étude prospective) Parshuram and al. <sup>71</sup> (adapté au poids corporel)		n.p	65%	n.p	n.p	6%	-
PICU/NICU (HUG)	Méthode variable	72.6%	27.4%	16.3%	13.0%	n.p	n.p
	Méthode standard	78.5%	21.5%	8.5%	4.1%	n.p	n.p

**Tableau 23** : comparaison des pourcentages de préparations avec des écarts à la cible pour différentes études. n.p : non précisé

Si l'on se penche maintenant sur les causes des mesures de concentrations de  $\pm 20\%$  de la cible, on s'aperçoit que la méthode concentration standard a permis d'éliminer deux catégories d'erreurs rencontrées avec la méthode concentration variable : erreurs de calcul dans l'application de la « règle des 6 » et erreurs dans le calcul du volume de solution à prélever à partir d'une dose de médicament. Ces erreurs étaient la cause des 5 préparations dont la concentration était d'environ 10 fois la valeur cible. Il est intéressant de relever que la Joint Commission et l'ISMP avaient comme cheval de bataille ces deux types d'erreurs dans leur argumentaire contre la pratique d'utilisation de la « règle des 6 ».

Dans les mesures de concentrations  $> \pm 20\%$  de la cible, des préparations (14 par méthode) sans aucune erreur apparente étaient présentes. Ces écarts pouvaient être expliqués par des imprécisions de prélèvement et de dilution. En effet, une étude expérimentale avait montré que toutes les seringues avaient une limite de précision intrinsèque, avec un seuil d'imprécision lorsque le volume prélevé se situait au dessous de 30% du volume total de la seringue et une limite à 0.2 mL pour le plus petit volume de seringue (1 mL)<sup>37</sup>.

Pour terminer avec cette analyse, une nouvelle catégorie d'erreur était observée avec la méthode concentration standard. Il s'agissait d'erreurs de sélection au niveau des étiquettes pré-imprimées. Pour rappel, l'infirmière devait sélectionner pendant l'expérience la bonne étiquette en fonction du médicament à préparer, de sa concentration et du volume. Ainsi, si l'infirmière se trompait dans la sélection, une répercussion sur la concentration était dans tous les cas observée. Cette catégorie d'erreur était responsable de deux erreurs de 10 fois la concentration.

L'apport des technologies de l'information et de la communication pourrait jouer un rôle important dans la diminution de ce type d'erreur. En effet, on pourrait imaginer l'impression d'une feuille de fabrication à partir de la prescription de laquelle l'infirmière pourrait décoller directement une étiquette.

#### 4.4.2.2 2 Débit

L'analyse des résultats des calculs de débit montrait que la méthode concentration standard apportait une très grande imprécision dans les valeurs de calcul par rapport au calcul avec la méthode concentration variable, et cela pour les mesures qui se trouvaient dans l'intervalle de  $\pm 30\%$  de la cible. Premièrement, l'origine de cette imprécision n'était pas liée au facteur humain mais était inhérente au calcul du débit. En effet, en concentration standard, le débit était dans tous les cas une valeur avec plusieurs chiffres après la virgule. Arrondis au dixième (premier chiffre après la virgule) et comparés à la valeur cible, des écarts absolus compris entre 0.34 à 23.5 % étaient observés. Dans un second temps, l'origine des imprécisions était expliquée par l'utilisation d'une formule de calcul non adaptée à la concentration standard. Des écarts compris entre 7.8 et 23.1% de valeur cible étaient rencontrés lorsque l'infirmière calculait le débit en effectuant une règle de 3 en prenant dans la formule la valeur du premier débit qui était déjà arrondie au 10<sup>ème</sup> (et donc d'un écart par rapport à la cible).

Pour les écarts de  $> 30\%$ , aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les deux méthodes. On observait quasiment le même nombre mesures de 10x la valeur cible pour les deux méthodes.

Pour résumer, la méthode concentration standard conduit à un nombre plus élevé de débits imprécis situés dans l'intervalle  $< \pm 30\%$  de la cible. On ne remarque par contre pas de différence significative entre les deux méthodes pour les plus grosses erreurs.

#### 4.4.2.2 3 Dose

En portant maintenant le regard sur les doses que les patients reçoivent finalement (qui sont, pour rappel, fonction des concentrations mesurées et des débits calculés), la méthode concentration standard ne permettait pas, *in fine*, d'apporter un bénéfice par rapport à la méthode concentration variable, que ce soit pour le seuil de  $>\pm 10\%$ , de  $>\pm 20\%$  et de  $>\pm 30\%$  et les erreurs de 10 fois la valeur cible. Ce constat était également observé lorsque les imprécisions dues aux arrondis de débit étaient artificiellement corrigées (et cela même si la correction permettait tout de même de diminuer d'environ 20% la proportion de mesures avec un écart de  $>\pm 10\%$  de la valeur cible).

Le bénéfice apporté par la méthode concentration standard sur la méthode concentration variable au niveau des préparations était largement compensé et dépassé par la forte proportion de mesures imprécises du débit avec la méthode concentration standard. De plus, il est important de soulever l'effet multiplicateur des écarts commis en amont, c'est-à-dire sur la concentration et le débit. Ainsi, des écarts à la cible peu importants rencontrés à la fois dans la préparation et dans le débit pouvaient mener à des doses  $>\pm 30\%$  de la cible.

#### 4.4.3 Biais de l'étude

Cette étude comportait un certain nombre de biais, essentiellement liés à l'environnement de simulation et à l'apprentissage des méthodes.

##### 4.4.3.1 Biais d'environnement

- Les expériences de prescription et préparation/administration ne se sont pas déroulées dans le même environnement que celui dans lequel les médecins et infirmières ont l'habitude de travailler.
- Les médicaments utilisés dans l'expérience étaient fictifs et la présentation des informations (graphisme) sur les contenus était différente que celui des vrais médicaments du commerce.
- La présentation des informations pour les médicaments à préparer, et notamment leur ordre (poids corporel, substance, posologie...), était différente de celle générée par le logiciel de prescription.

##### 4.4.3.2 Biais d'apprentissage

La méthode concentration variable pour les infirmières des soins adultes était inconnue, tout comme la méthode concentration standard pour les médecins et infirmières des soins pédiatriques. Même si une formation standardisée avec des exercices à blanc était dispensée avant chaque expérience et que l'investigateur s'assurait au maximum de la compréhension de la méthode, on ne peut exclure un biais lié à l'apprentissage. Pourtant, l'analyse statistique a montré que chacun des deux groupes n'ont pas eu de meilleur résultat avec la méthode dont ils avaient l'habitude.

## 4.5 Conclusion

Le but de cette étude était d'apporter des éléments objectifs et subjectifs sur les avantages et désavantages des concentrations standards en évaluant et comparant en condition de simulation la qualité et la sécurité du processus actuel (concentrations variables) versus un processus redessiné utilisant des concentrations standards.

Ainsi, l'étude de simulation a permis de montrer que l'utilisation de concentrations standards apportait un gain net de temps par rapport à la méthode actuelle, en augmentant légèrement le temps de prescription, mais en réduisant d'environ un tiers le temps de préparation/administration.

Du point de vue de la sécurité, l'étude montrait que la prescription avec « la règle des 6 » était un processus à haute fréquence d'erreur avec une détectabilité *in process* peu fiable, notamment au niveau du calcul de la concentration. Le processus redessiné et basé sur les concentrations standards permettrait de sécuriser la prescription en supprimant toutes ces étapes de calculs par sélection d'une concentration programmée dans le système de prescription. En revanche, l'étude a montré une grande hétérogénéité dans le choix des concentrations standards entre médecins. Une standardisation plus claire des critères à prendre en compte ou pas dans le processus de choix devrait être réfléchie.

Les concentrations standards offraient plus de précision dans la préparation des médicaments et diminuait d'un facteur deux les préparations avec une concentration inférieure à 80% ou supérieure à 120% de la dose cible. Elles permettaient de supprimer toutes les erreurs de calculs inhérentes à la préparation d'un médicament avec la « règle des 6 ». Un nouveau type d'erreur inhérent à la méthode concentration standard était observé. Il s'agissait d'erreurs de sélection d'étiquettes qui contenaient le protocole de préparation de la solution. L'apport des technologies de l'information et de la communication pourrait jouer un rôle important dans la diminution de ce type d'erreur avec par exemple l'impression d'étiquettes directement à partir de la prescription informatisée.

En revanche, le bénéfice apporté par la méthode concentration standard sur la méthode concentration variable au niveau des préparations était compensé et dépassé par la forte proportion de mesures imprécises du débit avec la méthode concentration standard. L'utilisation d'un plus grand nombre de concentrations standards, la réduction de la dépendance au facteur humain et le recours aux technologies de l'information (smart-pumps) seraient des pistes à envisager pour diminuer ces imprécisions et erreurs.

---

# 5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'analyse de la littérature et des recommandations d'institutions actives dans le domaine de la sécurité des patients incite les hôpitaux à migrer vers un système de concentrations standards, afin de réduire le risque d'erreurs graves. Les différentes étapes de notre travail ont montré que la mise en place des concentrations standards n'est pas si facile, ce qui est attesté par la grande proportion d'hôpitaux qui a répondu à notre enquête et qui travaille toujours en grande partie avec la « règle des 6 ». Notre étude de simulation a par ailleurs ciblé les failles de la méthode en concentration standard, ce qui conditionne l'amélioration de la sécurité à la mise en œuvre de plusieurs mesures d'accompagnement, tant au niveau de la prescription, de la préparation que de l'administration.

L'enquête européenne a permis de relever que les concentrations standards étaient souvent considérées comme une stratégie d'amélioration de la sécurité et qu'elles étaient utilisées dans un quart des unités. L'étude de simulation a permis de montrer que l'utilisation de la « règle des 6 » pour doser en fonction du poids corporel un médicament injectable administré de façon continue était un processus complexe et source d'erreurs au niveau de la prescription et de la préparation.

La préparation de concentrations standards permet d'économiser du temps, d'être plus précis et d'éviter des erreurs importantes. Par contre, les concentrations standards n'ont pas amélioré la sécurité quant à la dose administrée (forte proportion d'imprécision sur le débit). Cette imprécision découlait de facteurs inhérents à la méthode (les arrondis de débit) et de facteurs humains (mauvaise utilisation de la formule de calcul).

Dans l'enquête, certains centres ont mis en lumière des facteurs contribuant à l'échec de la mise en place des concentrations standards. Ils mentionnaient la gestion de l'apport hydrique ou le choix des concentrations standards. Ils ont particulièrement mis en avant le souci du nombre de dilutions à implémenter afin de couvrir le large panel de patients rencontrés soit en néonatalogie ou en pédiatrie ainsi que les résistances du personnel médico-soignant, inhérentes à tout changement de pratiques.

Les concentrations standards pourraient être une stratégie intéressante dans l'amélioration de la qualité et de la sécurité du processus des perfusions IV continues en comparaison à l'utilisation des concentrations variables. Toutefois, la réduction de la dépendance au facteur humain et le recours aux technologies de l'information et de la communication sont des conditions *sine qua non*. Les éléments suivants devraient être implémentés ou pris en compte dans le processus:

- diminuer au maximum la variabilité apportée par les arrondis de débits en augmentant le nombre de dilutions par substance (avec une attention particulière aux petits poids);
- développer un système informatique permettant de sélectionner automatiquement la concentration standard la plus adaptée en fonction du niveau de restriction hydrique de l'enfant ;

- utiliser la technologie des smart-pumps pour calculer les débits et prévenir les erreurs d'administrations relatives à une mauvaise programmation des doses (bibliothèque de médicaments avec des limites inférieures et supérieures, afin de prévenir respectivement des sous-dosages et des surdosages) ;
- intégrer les smart-pumps avec d'autres systèmes de sécurité, tels que le système de prescription informatisée (avec impression des étiquettes pour éviter les erreurs de sélection) et la technologie des codes barres sur les différents identifiants du médicament à préparer jusqu'à son administration ;
- utiliser si possible des solutions prêtes à l'emploi et développer des CIVAS pour les substances les plus à risques.

Le Tableau 24 (page suivante) offre un aperçu du processus entier avec les résultats obtenus pour les deux méthodes ainsi que les propositions d'amélioration pour la méthode concentration standard.

	Prescription		Préparation			Administration				
	Temps	Sécurité	Temps	Précision	Sécurité	Débit			Dose	
						Temps	Précision	Sécurité	Précision	Sécurité
<b>Concentration Variable</b>	- 13 sec par prescription 					- 38 sec par calcul de débit 	- 5.3% d'écart à la cible et 87.8% de mesures = 100 % de la cible (versus 0% pour standard) 	9.6% de mesures >±30% de la valeur cible 	- 4.7% d'écart à la cible 	Diminution d'un facteur 2 environ (27.0 à 15.6%) de la proportion de mesures >± 20% 
<b>Concentration Standard</b>		 Ø erreurs de calculs, mais grande hétérogénéité dans le choix entre médecin	 - 108 sec par préparation	 - 0.7% d'écart à la cible	 Diminution d'un facteur 2 (16.3 à 8.8%) de la proportion de mesures > 20%			 9.3% de mesures >30% de la valeur cible		
<b>Concentration Standard « amélioré » : possibilités :</b>	Augmenter le nombre de concentration par substance et affiner le choix des dilutions selon une déviation acceptable sur la précision de débit. Développer un outil d'aide à la décision pour choisir la dilution la plus appropriée (par ex. en prenant compte que la concentration ne représente pas plus de 10% de l'apport hydrique journalier de l'enfant)		Utilisation de <b>solutions prêtes à l'emploi ; CIVAS</b> Système de <b>prescription informatisée avec impression des étiquettes</b> <b>Technologie des codes barres</b>			<b>Smart-pumps</b> avec bibliothèque de médicaments pour gérer les calculs de débit et prévenir les erreurs d'administration relatives à une mauvaise programmation des doses				
	Intégrer les smart-pumps avec le système de prescription informatisé (avec impression des étiquettes pour éviter les erreurs de sélection) et la technologie des codes barres sur les différents identifiants du médicament à préparer jusqu'à son administration.									

**Tableau 24** : résumé des résultats de l'étude de simulation selon les étapes du processus et les deux méthodes expérimentées & propositions d'amélioration pour la méthode concentration standard.

Pour terminer, les études suivantes pourraient être réalisées pour poursuivre la démarche d'évaluation de la méthode par concentration standard :

#### 1) Détermination des concentrations standards

Dans l'optique de diminuer la variabilité des arrondis de débit, un affinement des dilutions pour chacune des substances devrait être envisagé.

Pour ce faire, il serait dans un premier temps nécessaire de connaître pour chaque médicament les données d'administration des médicaments perfusés en continu. Ces données pourraient être obtenues par une extraction dans la base de données du logiciel Clinisoft®. A partir de celles-ci, il serait alors possible de déterminer pour chaque substance l'intervalle des doses (initiale et maximale) et les incréments utilisés dans la majorité des cas, ainsi que les poids minimum et maximum des enfants recevant le traitement.

A partir de ces données, on pourrait déterminer des dilutions en fonction d'un degré de déviation maximum que les médecins seraient prêts à accepter (par exemple pour la noradrénaline pas plus de 10% de déviation). Toujours avec ces données, il serait également possible de déterminer des intervalles de poids corporel pour chaque dilution. Cette plage de poids serait fonction d'une valeur d'apport hydrique maximum.

#### 2) Evaluation de l'apport des smart-pumps :

La simulation réalisée dans cette étude n'a pas intégré la technologie des « pompes intelligentes » (smart-pumps) dans le processus. Ainsi, on pourrait imaginer évaluer dans une seconde étude l'impact de ces smart-pumps pour sécuriser l'étape d'administration.

L'étude pourrait également être simulée et découpée en deux bras pour comparer les concentrations variables et standards :

1) processus actuel d'utilisation des smart-pumps (bibliothèque des médicaments programmée pour les concentrations variables) simulé par un certain nombre de cas fictifs

2) processus d'utilisation des smart-pumps avec une bibliothèque des médicaments programmée avec des concentrations standards.

Des critères d'évaluation intéressants pourraient être

- les erreurs de sélection des médicaments dans la bibliothèque des médicaments pour la méthode concentration standard. ;

- les erreurs de saisie des concentrations dans la bibliothèque des médicaments pour la méthode concentration variable ;
- évaluation ergonomique (analyse des tâches ou autres analyses) au niveau de l'utilisation par l'homme de la « machine ».

### 3) Analyse prospective des risques

Une analyse prospective des risques de type AMDEC pourrait être entreprise sur le processus « prescription, préparation et administration » des perfusions continues en concentrations standards. Cette approche permettrait d'apporter la notion de sévérité (et de détectabilité) aux fréquences observées d'imprécisions et d'erreurs relevées dans ce travail.

## 6. Bibliographie

1. Why are standard concentrations safer than using the Rule of 6 for pediatric drips? . (Accessed 11.5, 2013, at [http://www.ismp.org/faq.asp#Question\\_18.](http://www.ismp.org/faq.asp#Question_18.))
2. Statement on Standardized Drug Concentrations Pediatric Pharmacy Advocacy Group Committee. (Accessed 11.5, 2013, at [http://www.ppag.org/standardconcentrations/.](http://www.ppag.org/standardconcentrations/))
3. Grissinger M. "Rule of 6" not optimal for patient safety. P&T 2003;20:234.
4. Stucky ER. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. Pediatrics 2003;112:431-6.
5. de Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, et al. Risk and pharmacoeconomic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units. International Journal for Quality in Health Care 2010;22:170-8.
6. Phelps PK. Building a Pediatric Drug Library. In: Smart Infusion Pumps Implementation, Management, and Drug Libraries. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2011:75-102.
7. Fonzo-Christe C, Bochaton N, Kiener A, et al.. Implementation of smart-pumps in a neonatal and paediatric intensive care unit : a safety improvement ? 20th ESPNIC medical and nursing annual congress, Verona, 2009, [http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/espnic2009\\_109\\_cf.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/espnic2009_109_cf.pdf), accédé le 15.05.2013.
8. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. Crit Care Med 2005;33:533-40.
9. Eugène-Humbert G. Revue d'histoire de la pharmacie. Biologie médicale 1939;27:150.
10. Bases du traitement par perfusion. B. Braun Medical, 2012. (Accessed 10.22, 2013, at [http://français.bb Braun.ch/service-layer-core/res/public/document/BTS0000000000000000100007703700000/4F5F50FE1E1A1380E1008000D400106F4F5F51001E1A1380E1008000D400106F?vc=CW\\_FR\\_CH&s=43958302f7afa38f17e21adbfb06b6.](http://français.bb Braun.ch/service-layer-core/res/public/document/BTS0000000000000000100007703700000/4F5F50FE1E1A1380E1008000D400106F4F5F51001E1A1380E1008000D400106F?vc=CW_FR_CH&s=43958302f7afa38f17e21adbfb06b6.))
11. History of Anesthetic Practice (Accessed 12.10, 2013, at [http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED\\_CD/E\\_CDs/anesthesia/site/content/v01/010025r00.HTM.](http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/anesthesia/site/content/v01/010025r00.HTM.))
12. Jacques Douchamps DD. Les médicaments: pour une approche simplifiée de leur effets et de leurs risques. 2nd edition ed: IP Edition; 2001.
13. Neal D, Lin JA. The effect of syringe size on reliability and safety of low-flow infusions. Pediatric Critical Care Medicine 2009;10:592-6.
14. Neff SB, Neff TA, Gerber S, et al. Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps. European Journal of Anaesthesiology 2007;24:602-8.
15. Schmidt N, Saez C, Seri I, et al. Impact of syringe size on the performance of infusion pumps at low flow rates. Pediatric Critical Care Medicine 2010;11:282-6.
16. Proceedings from the ISMP Summit on the Use of Smart Infusion Pumps: Guidelines for safe implementation and use. Institute for Safe Medication Practices. (Accessed 11.05, 2013, at <http://ismp.org/Tools/guidelines/smartpumps/default.asp#IIB.>)
17. Smart Pump Implementation: A Guide For Healthcare Institutions. The Healthcare Technology Safety Institute (HTSI). (Accessed 11.28, 2013, at [www.aami.org/htsi/SI\\_Series/Smart\\_Pump\\_Implementation.pdf.](http://www.aami.org/htsi/SI_Series/Smart_Pump_Implementation.pdf.))
18. OHTAC recommendation: implementation and use of smart medication delivery systems. Ontario Health Technology Advisory Committee. (Accessed 11.08, 2013, at [www.hqontario.ca/english/providers/.../ohtac/tech/.../rec\\_smd\\_20090701.pdf.](http://www.hqontario.ca/english/providers/.../ohtac/tech/.../rec_smd_20090701.pdf.))

19. Husch M, Sullivan C, Rooney D, et al. Insights from the sharp end of intravenous medication errors: Implications for infusion pump technology. *Quality and Safety in Health Care* 2005;14:80-6.
20. Manrique-Rodriguez S, Sanchez-Galindo AC, Lopez-Herce J, et al. Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:1897-906.
21. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention. *Journal of the American Medical Association* 1995;274:29-34.
22. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Journal of the American Medical Association* 2001;285:2114-20.
23. Présentation du Service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques. (Accessed 15.07, 2013, at [http://dea.hug-ge.ch/presentation/presentation\\_intensifs.html](http://dea.hug-ge.ch/presentation/presentation_intensifs.html).)
24. Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan, Molla S. Donaldson, To Err Is Human: Building a Safer Health System. In. National Academy Press, Washington, D.C. ed. Washington; 1999.
25. Vincent C. Patient Safety, l'essentiel sur la sécurité des patients. Fondation pour la Sécurité des Patients ed: Wiley-Blackwell; 2012.
26. About Medication Error? What is a Medication Error. 2013. (Accessed 29.10, 2013, at <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>.)
27. OMS : Organisation Mondiale de la Santé. (Accessed at <http://www.who.int/fr/>.)
28. About Medication Errors : Types of Medication Errors. 1996. (Accessed 10.28, 2013, at <http://www.nccmerp.org/medErrorCatIndex.html>.)
29. Michael R. Cohen, Medication errors The American Pharmacists Association, 2nd Edition, Washington; 2007.
30. James Reason, Human Error: Cambridge University Press, New York; 1990.
31. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Safety* 2005;28:851-70.
32. Barker KN PR. Medication distribution systems in Handbook of institutional pharmacy practice. 2nd Edition ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1986.
33. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: A review of the recent literature. *Drug Safety* 2007;30:379-407.
34. 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:e927-e35.
35. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG, et al. Medication errors in paediatric practice: Insights from a continuous quality improvement approach. *European Journal of Pediatrics* 1998;157:769-74.
36. ISMP's list of high-alert medications. Institute for Safe Medication Practices, 2012. (Accessed 02.04.2013, at [www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf](http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf).)
37. De Giorgi Isabella, Sécurité de Préparation & d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatalogie. Genève: Université de Genève et de Lausanne, 2010, thèse n° 4107, accédé le 03.03.2013 [http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/theses/deGiorgi\\_Isabella\\_these.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/theses/deGiorgi_Isabella_these.pdf).
38. Ross LM, Wallace J, Paton JY, et al. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: Five years operational experience. *Archives of Disease in Childhood* 2000;83:492-7.
39. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, et al. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Quality & safety in health care* 2010;19:341-5.
40. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: How and where they arise. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009;67:605-13.

41. Chappell K, Newman C. Potential tenfold drug on a neonatal unit. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2004;89:F483-F4.
42. Fernandez CV, Gillis-Ring J. Strategies for the prevention of medical error in pediatrics. *Journal of Pediatrics* 2003;143:155-62.
43. Lesar TS. Errors in the use of medication dosage equations. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 1998;152:340-4.
44. Parshuram CS, To T, Seto W, et al. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ* 2008;178:42-8.
45. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, et al. Measuring human-error probabilities in drug preparation: A pilot simulation study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:769-76.
46. Stucki C. Contribution à la sécurisation du processus de préparation des médicaments en anesthésiologie. Genève: Université de Genève et de Lausanne, thèse n° 4220, [http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/theses/stucki\\_cyril\\_these.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/theses/stucki_cyril_these.pdf), accédé le 15.01.2013; 2010.
47. McLeroy PA. The rule of six: Calculating intravenous infusions in a pediatric crisis situation. *Hospital Pharmacy* 1994;29:939-40+43.
48. Newborn Services Drug Protocol, Generic Infusion Calculator. (Accessed 03.04.2013, at <http://www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/Calculators/GenericInfusion.htm>.)
49. Lehmann CU, Kim GR, Gujral R, et al. Decreasing errors in pediatric continuous intravenous infusions. *Pediatric Critical Care Medicine* 2006;7:225-30.
50. Sowan AK, Vaidya VU, Soeken KL, et al. Computerized orders with standardized concentrations decrease dispensing errors of continuous infusion medications for pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15:189-202.
51. Hilmas E, Sowan A, Gaffoor M, et al. Implementation and evaluation of a comprehensive system to deliver pediatric continuous infusion medications with standardized concentrations. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010;67:58-69.
52. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: Multinational prospective study. *BMJ (Online)* 2009;338:928-31.
53. Hôpitaux Universitaires de Genève, Site Web de la pharmacie, Tableau des Dilutions Standard aux Soins adultes. Pharmacie des HUG. (Accessed 10.04.2013, at <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic.html>.)
54. Rich DS. New JCAHO medication management standards for 2004. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004;61:1349-58.
55. JCAHO's compliance expectations for standardized concentrations. Rule of Six in pediatrics does not meet requirements. *Jt Comm Perspect* 2004;24:11.
56. Phillips MS. Standardizing i.v. infusion concentrations: National survey results. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2011;68:2176-82.
57. Standard Concentrations of Neonatal Drug Infusions Institute for Safe Medicine Practices, 2011. (Accessed 03.25, 2013, at [www.ismp.org/tools/PediatricConcentrations.pdf](http://www.ismp.org/tools/PediatricConcentrations.pdf) )
58. Bullock J, Jordan D, Gawlinski A, et al. Standardizing IV infusion medication concentrations to reduce variability in medication errors. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2006;18:515-21.
59. Irwin D, Vaillancourt R, Dalgleish D, et al. Standard concentrations of high-alert drug infusions across paediatric acute care. *Paediatrics and Child Health* 2008;13:371-6.
60. Larsen GY, Parker HB, Cash J, et al. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;116:e21-e5.
61. Mackay MW, Cash J, Farr F, et al. Improving Pediatric Outcomes through Intravenous and Oral Medication Standardization. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009;14:226-35.

62. Mitchell A, Sommo P, Mocerine T, et al. A Standardized Approach to Pediatric Parenteral Medication Delivery. *Hospital Pharmacy* 2004;39:433-59.
63. Niemi K, Geary S, Larrabee M, et al. Standardized vasoactive medications: A unified system for every patient, everywhere. *Hospital Pharmacy* 2005;40:984-93.
64. Apkon M, Leonard J, Probst L, et al. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: Failure mode effects analysis. *Quality and Safety in Health Care* 2004;13:265-71.
65. Roman N. Innovative solutions: Standardized concentrations facilitate the use of continuous infusions for pediatric intensive care unit nurses at a community hospital. *Dimens Crit Care Nurs* 2005;24:275-8.
66. Transition to standardized drug concentrations by the end of 2008. *Jt Comm Perspect* 2005;25:3, 5.
67. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), Facts about Hospital Accreditation (Accessed 15.12, 2013, at [http://www.jointcommission.org/facts\\_about\\_hospital\\_accreditation/.](http://www.jointcommission.org/facts_about_hospital_accreditation/))
68. Utilisation de la simulation dans le circuit du médicament, de la production à l'usage clinique. Pharmacie des HUG, 2013. (Accessed 20.09, 2013, at [http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/recherche/SimulationRD13.pdf.](http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/recherche/SimulationRD13.pdf))
69. Facchinetti NJ, Campbell GM, Jones DP. Evaluating dispensing error detection rates in a hospital pharmacy. *Medical care* 1999;37:39-43.
70. Brannon TS. Ad hoc versus standardized admixtures for continuous infusion drugs in neonatal intensive care: cognitive task analysis of safety at the bedside. *AMIA Annual Symposium proceedings / AMIA Symposium* 2006:862.
71. Parshuram CS, Ng GYT, Ho TKL, et al. Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Critical Care Medicine* 2003;31:2483-7.
72. Dehmel C, Braune SA, Kreymann G, et al. Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Medicine* 2011;37:1311-6.
73. Stucki C, Sautter AM, Wolff A, et al. Accuracy of preparation of i.v. medication syringes for anesthesiology. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2013;70:137-42.
74. Manrique-Rodriguez S, Sanchez-Galindo A, Fernandez-Llamazares CM, et al. Developing a drug library for smart pumps in a pediatric intensive care unit. *Artificial Intelligence in Medicine* 2012;54:155-61.

## 7. Annexes

<b>Annexe 1 : tableau des concentrations standards</b>	<b>i</b>
<b>Annexe 2: enquête européenne sur les pratiques d'administration et de préparation des perfusions intraveineuses continues</b>	<b>viii</b>
<b>Annexe 3: médicaments à préparer &amp; administrer avec la méthode concentration variable</b>	<b>xv</b>
<b>Annexe 4 : médicaments à préparer &amp; administrer avec la méthode concentration standard</b>	<b>xvi</b>
<b>Annexe 5 : questionnaire d'évaluation de l'expérience prescription</b>	<b>xvii</b>
<b>Annexe 6 : questionnaire d'évaluation de l'expérience préparation et administration</b>	<b>xix</b>
<b>Annexe 7 : étiquettes pour la préparation en concentration variable</b>	<b>xxi</b>
<b>Annexe 8 : étiquettes pour la préparation en concentration standard</b>	<b>xxii</b>
<b>Annexe 9 : carte de préparation des médicaments injectables USI-PED</b>	<b>xxiv</b>
<b>Annexe 10 : validation d'analyse de la lidocaïne 4% par CE-UV (aqueux-coté court)</b>	<b>xxv</b>
<b>Annexe 11 : données statistiques complètes</b>	<b>xxviii</b>







Médicament	Concentrations recommandées										
	<i>ISMP<sup>1</sup> Neonatal P</i>	<i>Phillips MS<sup>2</sup> (US survey)</i>	<i>Hilmas and al.<sup>3</sup></i>	<i>Niemi and al.<sup>63</sup></i>	<i>MacKay and al.<sup>61</sup></i>	<i>Irwin and al.<sup>69</sup></i>	<i>Phelps<sup>6</sup></i>	<i>Mitchell<sup>62</sup></i>	<i>Manrique-Rodriguez and al.<sup>74</sup></i>	<i>Larsen and al.<sup>60</sup></i>	<i>Bullock and al.<sup>58</sup></i>
hydrocortisone			0.5 mg/mL 1 mg/mL 2 mg/mL								
hydromorpnone					1 mg/mL					1 mg/mL	
insuline	0.1 UI/mL 0.5 UI/mL	Neonatal P 0.1 UI/mL Pediatric P 1 UI/mL	0.2 UI/mL 1 UI/mL		0.1 UI/mL 1 UI/mL			0 – 5 kg : 0.06 UI/mL 6 – 20 kg : 0.5 UI/mL 21 – 50 kg : 1 UI/mL	1 UI/mL 0.7 UI/mL 0.5 UI/mL 0.3 UI/mL 0.1 UI/mL	0.1 UI/mL 1 UI/mL	1 UI/mL
isoproterenol	-		25 µg/mL 50 µg/mL 200 µg/mL	0 - 10 kg : 4 µg/mL > 10 kg : 8 µg/mL	8 µg/mL 64 µg/mL		20 µg/mL	0 – 5 kg : 16 UI/mL 6 – 20 kg : 32 UI/mL 21 – 50 kg : 64 UI/mL	≤ 5 kg : 8 µg/mL > 5 - 10 kg : 16 µg/mL > 10 - 25 kg : 20 µg/mL >25 kg : 40 µg/mL	8 µg/mL 64 µg/mL	20 µg/mL
ketamine			5 mg/mL 10 mg/mL 20 mg/mL		10 mg/mL 100 mg/mL		2 mg/mL	6 – 20 kg : 5 mg/mL 21 – 50 kg : 5 mg/mL		10 mg/mL 100 mg/mL	10 mg/mL
labetalol	-		5 mg/mL				5 mg/mL	6 – 20 kg : 1 mg/mL 21 – 50 kg : 1 mg/mL	≤ 20 kg : 2 mg/mL > 20 kg : 5 mg/mL		5 mg/mL
levosimendan									50 µg/mL 100 µg/mL		
lidocaïne	-	Pediatric P 8 mg/mL	4000 µg/mL 8000 µg/mL	0 - 1.5 kg : 500 µg/mL > 1.5 kg : 4000 µg/mL	4000 µg/mL 8000 µg/mL		8000 µg/mL	0 – 5 kg : 4000 µg/mL 6 – 20 kg : 4000 µg/mL 21 – 50 kg : 8000 µg/mL		4000 µg/mL 8000 µg/mL	8000 µg/mL

Médicament	Concentrations recommandées										
	<i>ISMP<sup>1</sup> Neonatal P</i>	<i>Phillips MS<sup>2</sup> (US survey)</i>	<i>Hilmas and al.<sup>3</sup></i>	<i>Niemi and al.<sup>63</sup></i>	<i>MacKay and al.<sup>61</sup></i>	<i>Irwin and al.<sup>69</sup></i>	<i>Phelps<sup>6</sup></i>	<i>Mitchell<sup>62</sup></i>	<i>Manrique-Rodriguez and al.<sup>74</sup></i>	<i>Larsen and al.<sup>60</sup></i>	<i>Bullock and al.<sup>58</sup></i>
lorazépam			1 mg/mL 2 mg/mL				1 mg/mL	6 – 20 kg : 0.1 mg/mL 21 – 50 kg : 0.1 mg/mL			
methylpred nisolone	-		50 mg/mL								
metronIDA ZOLE	5 mg/mL										
midazolam	0.5 mg/mL 1 mg/mL	Neonatal 0.1 mg/mL Pediatric 1 mg/mL	0.2 mg/mL 1 mg/mL 2 mg/mL		1 mg/mL 5 mg/mL	0.2 mg/mL 0.1 mg/mL	0.5 mg/mL 1 mg/mL	0 – 5 kg : 0.08 mg/mL 6 – 20 kg : 0.5 mg/mL 21 – 50 kg : 1 mg/mL	Dilué: 0.3 mg/mL Concentré: 5 mg/mL ≤ 10 kg : 0.6 mg/mL > 10 - 25 kg : 1.2 mg/mL > 25 - 50 kg : 1.8 mg/mL >50 kg : 3 mg/mL	1 mg/mL 5 mg/mL	1 mg/mL
milrinone	-	200 µg/mL	200 µg/mL 400 µg/mL	0 - 3 kg : 50 µg/mL > 3 kg : 200 µg/mL	200 µg/mL	60 µg/mL 100 µg/mL 200 µg/mL 400 µg/mL	200 µg/mL	0 – 5 kg : 100 µg/mL 6 – 20 kg : 200 µg/mL 21 – 50 kg : 200 µg/mL	≤ 5 kg : 200 µg/mL > 5 - 25 kg : 400 µg/mL >25 kg : 600 µg/mL	200 µg/mL 400 µg/mL	0.4 mg/mL
morphine	0.1 mg/mL 0.5 mg/mL	Neonatal P 0.1 mg/mL Pediatric P 1 mg/mL	0.1 mg/mL 0.2 mg/mL 1 mg/mL		1 mg/mL	0.05 mg/mL 0.1 mg/mL 0.5 mg/mL 1 mg/mL		0 – 5 kg : 0.05 mg/mL 6 – 20 kg : 0.2 mg/mL 21 – 50 kg : 1 mg/mL		1 mg/mL	1 mg/mL
naloxone	-		10 µg/mL 100 µg/mL 200 µg/mL 400 µg/mL				40 µg/mL				
nicardipine	-		500 µg/mL 1000 µg/mL 1500 µg/mL				0.1 mg/mL				500 µg/mL

Médicament	Concentrations recommandées										
	<i>ISMP<sup>1</sup> Neonatal P</i>	<i>Phillips MS<sup>2</sup> (US survey)</i>	<i>Hilmas and al.<sup>3</sup></i>	<i>Niemi and al.<sup>63</sup></i>	<i>MacKay and al.<sup>61</sup></i>	<i>Irwin and al.<sup>59</sup></i>	<i>Phelps<sup>6</sup></i>	<i>Mitchell<sup>62</sup></i>	<i>Manrique-Rodriguez and al.<sup>74</sup></i>	<i>Larsen and al.<sup>60</sup></i>	<i>Bullock and al.<sup>58</sup></i>
nitroglycérine	-		100 µg/mL 200 µg/mL 400 µg/mL	0 – 1.5 kg : 50 µg/mL 1.5 - 5 kg : 100 µg/mL > 5 kg : 200 µg/mL			0.2 mg/mL	6 – 20 kg : 200 µg/mL 21 – 50 kg : 400 µg/mL	≤ 15 kg : 0.2 mg/mL > 15 kg: 0.4 mg/mL		400 µg/mL
nitroprusside		200 µg/mL		0 – 1.5 kg : 50 µg/mL 1.5 - 5 kg : 100 µg/mL > 5 kg : 200 µg/mL	400 µg/mL 1000 µg/mL		400 µg/mL 1600 µg/mL	0 – 5 kg : 100 µg/mL 6 – 20 kg : 200 µg/mL 21 – 50 kg : 400 µg/mL	≤ 10 kg : 200 µg/mL > 10 - 20 kg : 400 µg/mL > 20 - 50 kg : 600 µg/mL >50 kg : 1000 µg/mL	400 µg/mL 1000 µg/mL	1000 µg/mL
norepinephrine	16 µg/mL	10 µg/mL 16 µg/mL	25 µg/mL 50 µg/mL 200 µg/mL	0 – 1.5 kg : 4 µg/mL 1.5 - 5 kg : 16 µg/mL > 5 kg : 32 µg/mL	8 µg/mL 64 µg/mL	6 µg/mL 12 µg/mL 25 µg/mL 50 µg/mL 100 µg/mL 200 µg/mL	32 µg/mL 64 µg/mL	6 – 20 kg : 250 µg/mL 21 – 50 kg : 500 µg/mL	≤ 5 kg : 20 µg/mL > 5 - 10 kg : 40 µg/mL >10 – 25 kg : 60 µg/mL > 25 - 50 kg : 80 µg/mL > 50 kg : 100 µg/mL	8 µg/mL 64 µg/mL	40 µg/mL
octréotide	-		5 µg/mL				5 µg/mL				
pentobarbital	-		8 mg/mL 50 µg/mL				8 mg/mL				
PHENobarbital	10 mg/mL 65 mg/mL										
phenylephrine	-	Pediatric P 40 µg/mL	50 µg/mL 250 µg/mL 500 µg/mL 1000 µg/mL	0 – 1.5 kg : 10 µg/mL 1.5 -10 kg : 40 µg/mL > 10 kg : 80 µg/mL	50 µg/mL 100 µg/mL		20 µg/mL	0 – 5 kg : 40 µg/mL 6 – 20 kg : 80 µg/mL 21 – 50 kg : 120 µg/mL		50 µg/mL 100 µg/mL	200 µg/mL
Potassium chloride					0.2 mmol/mL 1 mmol/mL				≤ 20 kg : 0.4 mmol/mL	0.2 mmol/mL 1 mmol/mL	
procainamide	-		4000 µg/mL 8000 µg/mL		4 mg/mL 8 mg/mL		8 mg/mL			4 mg/mL 8 mg/mL	20 mg/mL
remifentanyl					25 µg/mL 50 µg/mL					25 µg/mL 50 µg/mL	

Médicament	Concentrations recommandées										
	<i>ISMP<sup>1</sup> Neonatal P</i>	<i>Phillips MS<sup>2</sup> (US survey)</i>	<i>Hilmas and al.<sup>3</sup></i>	<i>Niemi and al.<sup>63</sup></i>	<i>MacKay and al.<sup>61</sup></i>	<i>Irwin and al.<sup>69</sup></i>	<i>Phelps<sup>6</sup></i>	<i>Mitchell<sup>62</sup></i>	<i>Manrique-Rodriguez and al.<sup>74</sup></i>	<i>Larsen and al.<sup>60</sup></i>	<i>Bullock and al.<sup>58</sup></i>
terbutaline	-		50 µg/mL 250 µg/mL 500 µg/mL 1000 µg/mL					6 – 20 kg : 250 µg/mL 21 – 50 kg : 1000 µg/mL		1 mg/mL	1 mg/mL
sufentanil					1 µg/mL 5 µg/mL 10 µg/mL					0.5 µg/mL 1 µg/mL 5 µg/mL 10 µg/mL	
tranexamic acid					5 mg/mL 10 mg/mL 25 mg/mL 50 mg/mL					5 mg/mL 10 mg/mL 25 mg/mL 50 mg/mL	
vancomycin	5 mg/mL										
vasopressi ne	-		50 mUI/mL 200 mUI/mL 1000 mUI/mL	0 - 10 kg : 2 mUI/mL > 10 kg : 10 mUI/mL	25 mUI/mL 1000 mUI/mL		1000 mUI/mL	0 – 5 kg : 200 mUI/mL 6 – 20 kg : 400 mUI/mL 21 – 50 kg : 400 mUI/mL		0.025 UI/mL 1 UI/mL	
vecuronium	-	1 mg/mL	0.5 mg/mL 1 mg/mL		2 mg/mL		1 mg/mL	0 – 5 kg : 1 mg/mL 6 – 20 kg : 1 mg/mL 21 – 50 kg : 1 mg/mL		2 mg/mL	1 mg/mL

## Annexe 2: enquête européenne sur les pratiques d'administration et de préparation des perfusions intraveineuses continues



Service of Pharmacy &  
Department of Paediatrics, Neonatal and  
Paediatric Intensive Care Units

Geneva University Hospitals,  
Switzerland

Geneva, March 18th 2013

### Standard concentrations in the intensive care unit – the way to go?

Dear Intensivists and Neonatologists,

We are conducting a European survey on the implementation of standard concentrations for the administration of continuous drug infusion.

The current preparation and administration practices of the different European paediatric and neonatal intensive care unit will be the main focus of the survey.

Therefore we would like to invite you to a short online survey to discover your way of practice and hereby get an idea of the European practices.

You will find the survey under [https://fr.surveymonkey.com/s/Electronic\\_Link\\_Survey](https://fr.surveymonkey.com/s/Electronic_Link_Survey)  
This survey will take about 5 minutes of your time to fill out.

The results of the survey will be accessible online.

If you are already using standard concentrations we would greatly appreciate you sharing your standard concentration lists with us. You can email your list to [salim.senhaji@hcuge.ch](mailto:salim.senhaji@hcuge.ch)

All information of the survey will be kept confidential.

Thank you for sharing your experience with.

Sincerely,

  
Salim Senhaji, PharmD  
Pharmacy Department HUG

  
Dr. Caroline Fonzo-Christe, PhD  
Pharmacy Department HUG

  
Carolyn Fubmann-Lutz, MD  
Paediatric Intensive Care HUG

  
Regula Corbelli, MD  
Paediatric Intensive Care HUG

## Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

### 1. AIM OF THE SURVEY

In acute care settings such as pediatric and neonatal intensive care units (PICUs and NICUs) delivery of infusions is a complex process. It requires dosage calculation and frequent dosage adjustment, evaluation of drug and diluent compatibility, and simultaneous handling of multiple infusions. Historically, continuous infusion medications for pediatric patients have been dosed using a weight-based equation (rules of six), which delivers continuous infusions by standardizing infusion rates and varying concentrations. This equation (1:1 ratio between the infusion rate in mL/h and the ordered dose in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) results in a potentially unlimited number of concentrations.

In USA, some organizations (Joint Commission, Institute for Safe Medication Practices and Vermont Oxford Network, Pediatric Pharmacy Advocacy Group) have highlighted the risk of using individualized concentrations by using the rule of 6 for solution preparation especially with neonatal care. Therefore they are advising to move from the rule of six to a limited number of standard concentrations.

Standard concentrations should help for example to reduce the risk of prescribing and pump programming errors, and increase safety.

In this context, we are interested to evaluate the preparation and administration practices (rule of 6, standard concentrations or mixt) and the infusion material used (smart pump) in the paediatric and neonatal intensive care units in Europe.

This survey will provide a picture inventory and will be available to all persons who will kindly answer to it.

## Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

### 2. GENERAL INFORMATIONS

#### Are you

- Physician  
 Nurse  
 Hospital pharmacist

Other

#### Name of the hospital

#### Address (please specify your email address for contact if necessary)

#### Number of beds

- < 50                       100 - 499                       > 1000  
 50-99                       500 - 999

#### You are an intensive care unit :

- Pediatric  
 Neonatal  
 Pediatric&Neonatal

#### Number of beds in the pediatric intensive care unit

#### Number of beds in the neonatal intensive care unit

#### Medication management system: which technological strategies are implemented to secure the drug prescription to administration process?

- Computerized physician order entry (CPOE)                       Automated dispensing machines (Pyxis, Omnicell)  
 Electronic medical records                       Bar-coding  
 Computerized decision support alerts                       Smart pumps

Other (please specify)

Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

**3. PRESCRIPTION OF DRUGS**

**How are drugs prescribed?**

- Orally
- Manuscript (paper)
- Computerized physician entry order (CPOE)

Other

**Are drugs prescribed in trade name or international nonproprietary name (INN, DCI)?**

- Trade name (or generic name)
- International nonproprietary name (INN, DCI)
- Both

Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

**4. PREPARATION OF THE DRUGS**

**\*Which percentage of the drugs administered as intermittent or continuous IV infusions are prepared with standard concentration?**

- > 80 % standard concentrations
- < 20 % standard concentrations
- 20 - 80 % standard concentrations

## Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

### 4.1 STANDARD CONCENTRATIONS > 80%

#### Which types of drugs are used as standard concentration?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> adrenergic agonists (e.g., epinephrine, norepinephrine)           | <input type="checkbox"/> anticoagulants (e.g. unfractionated heparin)     |
| <input type="checkbox"/> adrenergic antagonists (e.g., propranolol, metoprolol, labetalol) | <input type="checkbox"/> insulin  |
| <input type="checkbox"/> anesthetic agents (e.g., propofol)                                | <input type="checkbox"/> sodium chloride greater than 0.9 % concentration |
| <input type="checkbox"/> antiarrhythmics (e.g., lidocaine, amiodarone)                     | <input type="checkbox"/> potassium  |
| <input type="checkbox"/> inotropic medications (e.g., digoxin, milrinone)                  | <input type="checkbox"/> magnesium sulfate                                |
| <input type="checkbox"/> sedation agents (e.g., midazolam)                                 | <input type="checkbox"/> All continuous drugs                             |
| <input type="checkbox"/> analgesic medications (e.g., fentanyl)                            | <input type="checkbox"/> All intermittent drugs                           |

Other (please specify)

#### How long is your experience with standard concentration?

- 0 – 1 year
- 2 – 5 years
- More than 5 years

#### Who prepares IV drugs infusions?

- Nurse
- Hospital/Clinical pharmacist
- Pharmacy technician

Other

#### Where are IV drugs infusions prepared?

- Bedside preparation
- In the ward
- Laminar flow cabinet in the ward (pharmacy satellite)
- Central pharmacy

Other

#### Identification of the syringes and the drips : what kind of labels are you using?

- Blank label handwritten
- Prefilled label
- Computerized label with bar-code

Other

## Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

### How did you determine the standard concentrations?

- Expertise of practice in various institutions
- Adapted on commercially available concentrations
- Based on concentrations routinely used in the institution
- Based on the literature such as the list of ISMP "Standard concentrations of neonatal drug infusions" or other list

Other (please specify)

May you send us your list of standard concentrations?

Salim.Senhaji@hcuge.ch

### Which type of volumetric pumps are you using?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> Volumed µVP 7000 (Arcomed)      | <input type="radio"/> Argus 707 V (Codan)                   |
| <input type="radio"/> Volumed µVP 5005 (Arcomed)      | <input type="radio"/> Optima VS (Fresenius Vial)            |
| <input type="radio"/> Alaris pump Module (CareFusion) | <input type="radio"/> Optima PT (Fresenius Vial)            |
| <input type="radio"/> Infusomat Space (BBraun)        | <input type="radio"/> Orchestra module MVP (Fresenius Vial) |

Other

### Which type of syringe pumps are you using?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> Syramed uSP6000 (Arcomed)           | <input type="radio"/> Injectomat Agilia (Fresenius Vial)    |
| <input type="radio"/> Alaris Syringue Module (CareFusion) | <input type="radio"/> Orchestra module DPS (Fresenius Vial) |
| <input type="radio"/> Perfusor Space (BBraun)             | <input type="radio"/> Argus 606 S (Codan)                   |

Other

In relation with the following question: by individual management, we mind a classic programming of the infusion parameters (such as flow rate, volume, concentration, ...) directly on the volumetric or syringe pump. By centralized management, we mind a programming by a device (such as a Base intensive from Fresenius Vial) containing a drug library and concentration and flow rate thresholds, and enabling to program several pumps.

### \*How are the volumetric and syringe pumps managed for use of smart pumps?

- Individual management
- Centralized management, but only for the volumetric pumps
- Centralized management, but only for the syringe pumps
- Centralized management for the volumetric pumps and for the syringe pumps



## Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

### 4.2 STANDARD CONCENTRATIONS < 20%

#### Why has the implementation failed?

- Lack of an intuitive relationship between the dose in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  and infusion rate  $\text{mL}/\text{h}$
- Limits choices of volume and rate that can be delivered
- Increase in drug administration errors
- Resistance of nurses to change of practices
- Too many drug concentrations necessary to cover panel of patients
- Problems with infusion rate
- Problems with fluid balance (eg neonates, fluid restriction)

Other (please specify)

#### Which type of volumetric pumps are you using?

- Volumed  $\mu\text{VP}$  7000 (Arcomed)  Argus 707 V (Codan)
- Volumed  $\mu\text{VP}$  5005 (Arcomed)  Optima VS (Fresenius Vial)
- Alaris pump Module (CareFusion)  Optima PT (Fresenius Vial)
- Infusomat Space (BBraun)  Orchestra module MVP (Fresenius Vial)

Other

#### Which type of syringe pumps are you using?

- Syramed uSP6000 (Arcomed)  Injectomat Agilia (Fresenius Vial)
- Alaris Syringe Module (CareFusion)  Orchestra module DPS (Fresenius Vial)
- Perfusor Space (BBraun)  Argus 606 S (Codan)

Other

In relation with the following question: by individual management, we mind a classic programming of the infusion parameters (such as flow rate, volume, concentration, ...) directly on the volumetric or syringe pump. By centralized management, we mind a programming by a device (such as a Base intensive from Fresenius Vial) containing a drug library and concentration and flow rate thresholds, and enabling to program several pumps.

#### \*How are the volumetric and syringe pumps managed for use of smart pumps?

- Individual management
- Centralized management, but only for the volumetric pumps
- Centralized management, but only for the syringe pumps
- Centralized management for the volumetric pumps and for the syringe pumps

## Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care

### 4.3 STANDARD CONCENTRATIONS 20 - 80 %

#### Which types of drugs are used as standard concentration?

- adrenergic agonists (e.g., epinephrine, norepinephrine)  anticoagulants (e.g. unfractionated heparin)
- adrenergic antagonists (e.g., propranolol, metoprolol, labetalol)  insulin
- anesthetic agents (e.g., propofol)  sodium chloride greater than 0.9 % concentration
- antiarrhythmics (e.g., lidocaine, amiodarone)  potassium
- inotropic medications (e.g., digoxin, milrinone)  magnesium sulfate
- sedation agents (e.g. midazolam)  All continuous drugs
- analgesic medications (e.g., fentanyl)  All intermittent drugs

Other (please specify)

#### Who prepares IV drugs infusions?

- Nurse
- Hospital/Clinical pharmacist
- Pharmacy technician

Other

#### Where are IV drugs infusions prepared?

- Bedside preparation
- In the ward
- Laminar flow cabinet in the ward (pharmacy satellite)
- Central pharmacy

Other

#### Identification of the syringes and the drips : what kind of labels are you using?

- Blank label handwritten  Prefilled label  Computerized label with bar-code

Other

**Evaluation of attitudes and practices of pediatric and neonatal critical care****End of the survey**

Salim Senhaji, Pharm.D (1)  
Dre Caroline Fonzo-Christe, PhD (1)  
Dre Carolyn Luhmann-Lunt, MD (2)  
Dre Regula Corbelli, MD (2)  
Prof. Peter Rimensberger, MD (2)

1. Service of Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland. <http://pharmacie.hug-ge.ch/>
2. Neonatal and Paediatric Intensive Care Units, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

THANKS FOR YOUR COLLABORATION !

FOR PEOPLE WHO HAVE A LIST OF STANDARD CONCENTRATION, PLEASE DON'T FORGET TO SEND US:  
Salim.Senhaji@hcuge.ch

**Comments?**

## Annexe 3: médicaments à préparer & administrer avec la méthode concentration variable

<p><u>#1 préparation</u></p> <p><b>patient de 1.9 kg</b>  Médicament : midazolam  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 0.2 mg/kg/h  Solvant : G5%  Débit : 0.5 mL/h  Adapter débit pour 0.15 mg/kg/h</p>	<p><u>#2 préparation</u></p> <p><b>patient de 43.6 kg ;</b>  Médicament : fentanyl  Posologie : 5 µg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 1 µg/kg/h  Solvant : G5%  Débit : 5 mL/h  Adapter débit pour 8 µg/kg/h</p>	<p><u>#3 préparation</u></p> <p><b>patient de 4.2 kg</b>  Médicament : noradrénaline  Posologie : 0.05 µg/kg/min  Préparation : 1 mL/h = 0.1 µg/kg/min  Solvant : G5%  Débit : 0.5 mL/h  Adapter débit pour 0.1 µg/kg/min</p>
<p><u>#4 préparation</u></p> <p><b>patient de 29.2 kg</b>  Médicament : kétamine  Posologie : 2 µg/kg/min  Préparation : 1 mL/h = 2 µg/kg/min  Solvant : G5%  Débit : 1 mL/h  Adapter débit pour 5 µg/kg/min</p>	<p><u>#5 préparation</u></p> <p><b>patient de 8.1 kg</b>  Médicament : furosémide  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 0.2 mg/kg/h  Solvant : NaCl0.9%  Débit : 0.5 mL/h  Adapter débit pour 0.2 mg/kg/h</p>	<p><u>#6 préparation</u></p> <p><b>patient de 27.1 kg ;</b>  Médicament : midazolam  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 0.1 mg/kg/h  Solvant : G5%  Débit : 1 mL/h  Adapter débit pour 0.2 mg/kg/h</p>
<p><u>#7 préparation</u></p> <p><b>patient de 1.9 kg</b>  Médicament : fentanyl  Posologie : 1.5 µg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 1 µg/kg/h  Solvant : G5%  Débit : 1.5 mL/h  Adapter débit pour 2 µg/kg/h</p>	<p><u>#8 préparation</u></p> <p><b>patient de 13.5 kg</b>  Médicament : noradrénaline  Posologie : 0.05 µg/kg/min  Préparation : 1 mL/h = 0.05 µg/kg/min  Solvant : G5%  Débit : 1 mL/h  Adapter débit pour 0.01 µg/kg/min</p>	<p><u>#9 préparation</u></p> <p><b>patient de 10.5 kg</b>  Médicament : kétamine  Posologie : 0.3 µg/kg/min  Préparation : 1 mL/h = 1 µg/kg/min  Solvant : G5%  Débit : 0.3 mL/h  Adapter débit pour 2 µg/kg/min</p>
<p><u>#10 préparation</u></p> <p><b>patient de 32.2 kg</b>  Médicament : furosémide  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 0.1 mg/kg/h  Solvant : NaCl0.9%  Débit : 1 mL/h  Adapter débit pour 0.3 mg/kg/h</p>	<p><u>#11préparation</u></p> <p><b>patient de 8.6 kg</b>  Médicament : midazolam  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 0.1 mg/kg/h  Solvant : G5%  Débit : 1 mL/h  Adapter débit pour 0.15 mg/kg/h</p>	<p><u>#12 préparation</u></p> <p><b>patient de 12.3 kg ;</b>  Médicament : fentanyl  Posologie : 1.5 µg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 1 µg/kg/h  Solvant : G5%  Débit : 1.5 mL/h  Adapter débit pour 0.1 µg/kg/h</p>
<p><u>#13 préparation</u></p> <p><b>patient de 8.1 kg</b>  Médicament : noradrénaline  Posologie : 0.05 µg/kg/min  Préparation : 1 mL/h = 0.1 µg/kg/min  Solvant : G5%  Débit : 0.5 mL/h  Adapter débit pour 0.01 µg/kg/min</p>	<p><u>#14 préparation</u></p> <p><b>patient de 16 kg</b>  Médicament : kétamine  Posologie : 1 µg/kg/min  Préparation : 1 mL/h = 5 µg/kg/min  Solvant : G5%  Débit : 0.2 mL/h  Adapter débit pour 5 µg/kg/min</p>	<p><u>#15 préparation</u></p> <p><b>patient de 3.9 kg</b>  Médicament : furosémide  Posologie : 0.03 mg/kg/h  Préparation : 1 mL/h = 0.1 mg/kg/h  Solvant : NaCl0.9%  Débit : 0.3 mL/h  Adapter débit pour 0.1 mg/kg/h</p>

## Annexe 4 : médicaments à préparer & administrer avec la méthode concentration standard

<p><u>#1 préparation</u></p> <p><b>patient de 1.9 kg</b>  Médicament : midazolam  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Concentration: 1 mg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.2 mL/h  Adapter débit pour 0.15 mg/kg/h</p>	<p><u>#2 préparation</u></p> <p><b>patient de 43.6 kg ;</b>  Médicament : fentanyl  Posologie : 5 µg/kg/h  Concentration: 50 µg/mL  Solvant : G5%  Débit : 4.4 mL/h  Adapter débit pour 8 µg/kg/h</p>	<p><u>#3 préparation</u></p> <p><b>patient de 4.2 kg</b>  Médicament : noradrénaline  Posologie : 0.05 µg/kg/min  Concentration: 100 µg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.1 mL/h  Adapter débit pour 0.1 µg/kg/min</p>
<p><u>#4 préparation</u></p> <p><b>patient de 29.2 kg</b>  Médicament : kétamine  Posologie : 2 µg/kg/min  Concentration: 10 mg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.4 mL/h  Adapter débit pour 5 µg/kg/min</p>	<p><u>#5 préparation</u></p> <p><b>patient de 8.1 kg</b>  Médicament : furosémide  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Concentration: 5 mg/mL  Solvant : NaCl0.9%  Débit : 0.2 mL/h  Adapter débit pour 0.2 mg/kg/h</p>	<p><u>#6 préparation</u></p> <p><b>patient de 27.1 kg ;</b>  Médicament : midazolam  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Concentration: 0.5 mg/mL  Solvant : G5%  Débit : 5.4 mL/h  Adapter débit pour 0.2 mg/kg/h</p>
<p><u>#7 préparation</u></p> <p><b>patient de 1.9 kg</b>  Médicament : fentanyl  Posologie : 1 µg/kg/h  Concentration: 20 µg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.1 mL/h  Adapter débit pour 2 µg/kg/h</p>	<p><u>#8 préparation</u></p> <p><b>patient de 13.5 kg</b>  Médicament : noradrénaline  Posologie : 0.05 µg/kg/min  Concentration: 50 µg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.8 mL/h  Adapter débit pour 0.01 µg/kg/min</p>	<p><u>#9 préparation</u></p> <p><b>patient de 10.5 kg</b>  Médicament : kétamine  Posologie : 0.3 µg/kg/min  Concentration: 1 mg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.2 mL/h  Adapter débit pour 2 µg/kg/min</p>
<p><u>#10 préparation</u></p> <p><b>patient de 32.2 kg</b>  Médicament : furosémide  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Concentration: 10 mg/mL  Solvant : NaCl0.9%  Débit : 0.3 mL/h  Adapter débit pour 0.3 mg/kg/h</p>	<p><u>#11 préparation</u></p> <p><b>patient de 8.6 kg</b>  Médicament : midazolam  Posologie : 0.1 mg/kg/h  Concentration: 2 mg/mL  Solvant : G5%  Débit : 0.4 mL/h  Adapter débit pour 0.15 mg/kg/h</p>	<p><u>#12 préparation</u></p> <p><b>patient de 12.3 kg ;</b>  Médicament : fentanyl  Posologie : 1.5 µg/kg/h  Concentration : 10 µg/mL  Solvant : G5%  Débit : 1.8 mL/h  Adapter débit pour 0.1 µg/kg/h</p>
<p><u>#13 préparation</u></p> <p><b>patient de 8.1 kg</b>  Médicament : noradrénaline  Posologie : 0.05 µg/kg/min  Concentration: 10 µg/mL  Solvant : G5%  Débit : 2.4 mL/h  Adapter débit pour 0.01µg/kg/min.</p>	<p><u>#14 préparation</u></p> <p><b>patient de 16 kg</b>  Médicament : kétamine  Posologie : 1 µg/kg/min  Concentration: 5 mg/mL  Solvant : G5%  Débit 0.2 mL/h  Adapter débit pour 5 µg/kg/min</p>	<p><u>#15 préparation</u></p> <p><b>patient de 3.9 kg</b>  Médicament : furosémide  Posologie : 0.03 mg/kg/h  Concentration: 1 mg/mL  Solvant : NaCl0.9%  Débit : 0.1 mL/h  Adapter débit pour 0.1 mg/kg/h</p>

## Annexe 5 : questionnaire d'évaluation de l'expérience prescription

Ce questionnaire a pour but de connaître votre opinion sur le niveau de sécurité des deux méthodes de prescription que vous avez expérimentées. Inscrivez une croix dans la colonne la plus appropriée. Ne cochez qu'une seule case par proposition. Les données seront analysées de manière confidentielle et ne seront pas communiquées à des tiers. Je vous remercie d'avance pour votre précieuse et indispensable collaboration.

- **Année de naissance:**.....
- **Nombre de mois ou d'année(s) d'expérience aux USI/néonats :** .....
- **Service actuel :** Service :  USI       Néonatalogie
- **Dans quel service avez-vous travaillé auparavant ?:**.....
- **Trouvez-vous logique la règle utilisée pour préparer les médicaments injectables continus (par ex. noradrénaline 1mL/h = 0.1 mcg/kg/min → 0.3 X PC pour seringue 50 mL) ?**.....

### Généralités

Sécurité	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
Personnellement, pensez-vous que le mode actuel de prescription et préparation des médicaments injectables continus est à risque d'erreur ?	<input type="checkbox"/>				

### 1. Evaluation de la méthode « concentration variable » (règle utilisée à l'heure actuelle)

La prescription en concentration variable:	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
1. est intelligible/compréhensible	<input type="checkbox"/>				
2. permet de diminuer les risques d'erreurs	<input type="checkbox"/>				
3. est facile à utiliser	<input type="checkbox"/>				
4. diminue le temps de prescription par rapport à la méthode concentration standard	<input type="checkbox"/>				
5. est plus sûre que la méthode concentration standard	<input type="checkbox"/>				

### 2. Evaluation de la méthode « concentration standard » (nouvelle méthode)

La préparation en concentration standard:	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
1. est intelligible/compréhensible	<input type="checkbox"/>				
2. permet de diminuer les risques d'erreurs	<input type="checkbox"/>				

3. est facile à utiliser	<input type="checkbox"/>				
4. diminue le temps de prescription par rapport à la méthode concentration variable	<input type="checkbox"/>				
5. est plus sûre que la méthode concentration variable	<input type="checkbox"/>				

### 3. Utilisation de la calculatrice de débit sur le tableur Excel

La calculatrice de débit :	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
1. est intelligible/compréhensible	<input type="checkbox"/>				
2. est facile à utiliser	<input type="checkbox"/>				
3. est indispensable pour choisir la dilution la plus appropriée (apport hydrique, déviation de la dose...)	<input type="checkbox"/>				

Selon vous, quels sont les paramètres les plus importants pour choisir une concentration par rapport à une autre ? (classer par ordre croissant : commencez par 1 pour le plus important jusqu'à 4 pour le moins important)

Déviations de la dose	<input type="checkbox"/>
Apport hydrique sur 24h	<input type="checkbox"/>
% d'apport hydrique sur 24h	<input type="checkbox"/>
Osmolarité, stabilité du principe actif, compatibilité physico-chimique...etc	<input type="checkbox"/>

#### 4. Outils d'aide à la décision

Avec les concentrations fixes (standards), vous avez certainement observé la perte du lien logique entre le débit (mL/h) et la posologie (par ex. mcg/kg/min) (particularité qui était propre à « règle des 6 »). Ainsi, lorsque l'on veut changer de posologie, vous devez effectuer un calcul pour trouver la nouvelle valeur de débit. Si l'on décidait de changer de pratique, c'est-à-dire que votre service utilisait uniquement des concentrations fixes pour l'administration des médicaments injectables continus, quelle aide vous semblerait utile ? (plusieurs réponses possibles)

Calculatrice de débit (Microsoft Excel ou Clinisoft)	<input type="checkbox"/>
Smart-pump (Base Intensive, Bibliothèque des médicaments)	<input type="checkbox"/>
Tableau indiquant les débits en fonction de la posologie et du poids corporel	<input type="checkbox"/>
Rien du tout, le calcul mental suffit	<input type="checkbox"/>

## Annexe 6 : questionnaire d'évaluation de l'expérience préparation et administration

Ce questionnaire a pour but de connaître votre opinion sur le niveau de sécurité des deux méthodes de préparation/administration que vous avez expérimentées. Inscrivez une croix dans la colonne la plus appropriée. Ne cochez qu'une seule case par proposition. Les données seront analysées de manière confidentielle et ne seront pas communiquées à des tiers. Je vous remercie d'avance pour votre précieuse et indispensable collaboration.

- **Année de naissance:**.....
- **Nombre d'années d'expérience (années de pratiques dans le Service USI/néonate (préparation des médicaments injectables):** .....
- **Nombre d'années depuis votre certification en soins intensifs/néonatalogie :**
- **Taux d'activité :** .....
- **Service :**  USI       Néonatalogie
- **Dans quel service avez-vous travaillé auparavant ?:**.....
- **Trouvez-vous logique la règle utilisée pour préparer les médicaments injectables continus (par ex. noradrénaline 1mL/h = 0.1 mcg/kg/min → 0.3 X PC pour seringue 50 mL) ?.....**

### Généralités

Nombre de médicaments préparés	0	1 - 3	4 - 6	6 - 9	> 10
En moyenne (par jour), combien de médicaments injectables préparez-vous ?	<input type="checkbox"/>				

Sécurité	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
Personnellement, pensez-vous que la méthode actuelle de préparation des médicaments injectables continus est à risque d'erreur ?	<input type="checkbox"/>				

### Evaluation de la méthode « concentration variable » (règle utilisée à l'heure actuelle)

La préparation en « concentration variable » :	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
1. est intelligible/compréhensible	<input type="checkbox"/>				
2. permet de diminuer les risques d'erreurs	<input type="checkbox"/>				
3. est facile à utiliser	<input type="checkbox"/>				
4. diminue le temps de préparation/administration par rapport à la méthode concentration standard	<input type="checkbox"/>				
5. est plus sûre que la méthode	<input type="checkbox"/>				

concentration standard	<input type="checkbox"/>				
6. est plus facile pour adapter les débits					

Autres : .....

### Evaluation de la méthode « concentration standard » (nouvelle méthode)

Préparation en « concentration standard » :	Absolument pas d'accord	Pas d'accord	Sans opinion	D'accord	Tout à fait d'accord
1. est intelligible/compréhensible	<input type="checkbox"/>				
2. permet de diminuer les risques d'erreurs	<input type="checkbox"/>				
3. est facile à utiliser	<input type="checkbox"/>				
4. diminue le temps de préparation/administration par rapport à la méthode concentration variable	<input type="checkbox"/>				
5. est plus sûre que la méthode concentration variable	<input type="checkbox"/>				
6. est plus facile pour adapter les débits	<input type="checkbox"/>				

Autres : .....

Avec les concentrations fixes (standards), vous avez certainement observé la perte du lien logique entre le débit (mL/h) et la posologie (par ex. mcg/kg/min) (particularité qui était propre à « règle des 6 »). Ainsi, lorsque l'on veut changer de posologie, vous devez effectuer un calcul pour trouver la nouvelle valeur de débit. Si l'on décidait de changer de pratique, c'est-à-dire que votre service utilisait uniquement des concentrations fixes pour l'administration des médicaments injectables continus, quelle aide vous semblerait utile ? (plusieurs réponses possibles)

Calculatrice de débit (Microsoft Excel ou Clinisoft)	<input type="checkbox"/>
Smart-pump (Base Intensive, Bibliothèque des médicaments)	<input type="checkbox"/>
Tableau indiquant les débits en fonction de la posologie et du poids corporel	<input type="checkbox"/>
Rien du tout, le calcul mental suffit	<input type="checkbox"/>
Autres : .....	

## Annexe 7 : étiquettes pour la préparation en concentration variable

<b>FENTanyl</b>		
_____ mg	correspond à _____ mL de solution	
	ad _____ mL de _____	
_____ mL/h	= _____ µg/kg/h	
Nom	Prénom	PC(kg)
Date:	Initiale: _____	

<b>MIDAzolam</b>		
_____ mg	correspond à _____ mL de solution	
	ad _____ mL de _____	
_____ mL/h	= _____ mg/kg/h	
Nom	Prénom	PC(kg)
Date:	Initiale: _____	

<b>NORAdrénaline</b>		
_____ mg	correspond à _____ mL de solution	
	ad _____ mL de _____	
_____ mL/h	= _____ µg/kg/min	
Nom	Prénom	PC(kg)
Date:	Initiale: _____	

<b>KETAmine</b>		
_____ mg	correspond à _____ mL de solution	
	ad _____ mL de _____	
_____ mL/h	= _____ µg/kg/min	
Nom	Prénom	PC(kg)
Date:	Initiale: _____	

<b>Furosemide</b>		
_____ mg	correspond à _____ mL de solution	
	ad _____ mL de _____	
_____ mL/h	= _____ mg/kg/h	
Nom	Prénom	PC(kg)
Date:	Initiale: _____	

## Annexe 8 : étiquettes pour la préparation en concentration standard

Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>MIDazolam</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		<b>MIDazolam</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>MIDazolam</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 50 mg = 10 mL	10 mL	40 mL G5%	50 mg = 50 mL	amp 25 mg = 5 mL	4 mL	16 mL G5%	20 mg = 20 mL	amp 25 mg = 5 mL	2 mL	8 mL G5%	10 mg = 10 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>MIDazolam</b>	<b>0.5 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		<b>MIDazolam</b>	<b>0.5 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>MIDazolam</b>	<b>0.5 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 25 mg = 5 mL	5 mL	45 mL G5%	25 mg = 50 mL	amp 25 mg = 5 mL	2 mL	18 mL G5%	10 mg = 20 mL	amp 25 mg = 5 mL	1 mL	9 mL G5%	5 mg = 10 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>MIDazolam</b>	<b>2 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		<b>MIDazolam</b>	<b>2 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>MIDazolam</b>	<b>2 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 50 mg = 10 mL	20 mL	30 mL G5%	100 mg = 50 mL	amp 50 mg = 10 mL	8 mL	12 mL G5%	40 mg = 20 mL	amp 25 mg = 5 mL	4 mL	6 mL G5%	20 mg = 10 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>FENTanyl</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>FENTanyl</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>FENTanyl</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>50 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 500 mcg=10 mL	10 mL		500 mcg=10 mL	amp 500 mcg=10 mL	20 mL		1000 mcg=20 mL	fiolle 2500 mcg=50 mL	50 mL		2500 mcg=50 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>FENTanyl</b>	<b>20 mcg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>FENTanyl</b>	<b>20 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>FENTanyl</b>	<b>20 mcg/mL</b>	<b>50 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 250 mcg=5 mL	4 mL	6 mL G5%	200 mcg=10 mL	amp 500 mcg=10 mL	8 mL	12 mL G5%	400 mcg=20 mL	amp 500 mcg=10 mL	20 mL	30 mL G5%	1000 mcg=50 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>FENTanyl</b>	<b>10 mcg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>FENTanyl</b>	<b>10 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>FENTanyl</b>	<b>10 mcg/mL</b>	<b>50 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 250 mcg=5 mL	2 mL	8 mL G5%	100 mcg=10 mL	amp 250 mcg=5 mL	4 mL	16 mL G5%	200 mcg=20 mL	amp 500 mcg=10 mL	10 mL	40 mL G5%	500 mcg=50 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>NORAdrénaline</b>	<b>100 mcg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>NORAdrénaline</b>	<b>100 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>NORAdrénaline</b>	<b>100 mcg/mL</b>	<b>50 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 5 mg=5 mL	1 mL	9 mL G5%	1 mg=10 mL	amp 5 mg=5 mL	2 mL	18 mL G5%	2 mg=20 mL	amp 5 mg=5 mL	5 mL	45 mL G5%	5 mg=50 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>NORAdrénaline</b>	<b>50 mcg/mL</b>	<b>50 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 5 mg=5 mL	0.5 mL	9.5 mL G5%	0.5 mg=10 mL	amp 5 mg=5 mL	1 mL	19 mL G5%	1 mg=20 mL	amp 5 mg=5 mL	2.5 mL	47.5 mL G5%	2.5 mg=50 mL
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____			
<b>NORAdrénaline</b>	<b>10 mcg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>NORAdrénaline</b>	<b>10 mcg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>NORAdrénaline</b>	<b>10 mcg/mL</b>	<b>50 mL</b>	
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total
amp 5 mg=5 mL	0.1 mL	9.9 mL G5%	0.1 mg=10 mL	amp 5 mg=5 mL	0.2 mL	19.8 mL G5%	0.2 mg=20 mL	amp 5 mg=5 mL	0.5 mL	49.5 mL G5%	0.5 mg=50 mL

Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				
<b>Kétamine</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>Kétamine</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>Kétamine</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	
amp 100 mg=10 mL	10 mL		100 mg=10 mL	amp 100 mg=10 mL	20 mL		200 mg=20 mL	fiolle 500 mg=50 mL	50 mL		500 mg=50 mL	
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				
<b>Kétamine</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>Kétamine</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>Kétamine</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	
amp 50 mg=5 mL	5 mL	5 mL G5%	50 mg=10 mL	amp 100 mg=10 mL	10 mL	10 mL G5%	100 mg=20 mL	fiolle 500 mg=50 mL	25 mL	25 mL G5%	250 mg=50 mL	
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				
<b>Kétamine</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>Kétamine</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>Kétamine</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	
amp 50 mg=5 mL	1 mL	9 mL G5%	10 mg=10 mL	amp 50 mg=5 mL	2 mL	18 mL G5%	20mg=20 mL	amp 50 mg=5 mL	5 mL	45 mL G5%	50 mg=50 mL	

Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				
<b>Furosemide</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>Furosemide</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>Furosemide</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	
amp 100 mg=10 mL	10 mL		100 mg = 10 mL	amp 100 mg=10 mL	20 mL		200 mg = 20 mL	fiolle 500 mg=50 mL	50 mL		500 mg = 50 mL	
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				
<b>Furosemide</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>Furosemide</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>Furosemide</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	
amp 50 mg=5 mL	5 mL	5 mL NaCl0.9%	50 mg=10 mL	amp 100 mg=10 mL	10 mL	10 mL NaCl0.9%	100 mg=20 mL	fiolle 500 mg=50 mL	25 mL	25 mL NaCl0.9%	250 mg=10 mL	
Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				Date: _____ Heure: _____ Initiale: _____				
<b>Furosemide</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>10 mL</b>		<b>Furosemide</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>20 mL</b>		<b>Furosemide</b>	<b>1 mg/mL</b>	<b>50 mL</b>		
Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	Présentation	A prélever	Ajouter	Total	
amp 50 mg=5 mL	1 mL	9 mL NaCl0.9%	10 mg=10 mL	amp 50 mg=5 mL	2 mL	18 mL NaCl0.9%	20 mg=20 mL	amp 50 mg=5 mL	5 mL	45 mL NaCl0.9%	50 mg=50 mL	

## Annexe 9 : carte de préparation des médicaments injectables USI-PED

Hôpital des Enfants  
 Département de l'enfant et l'adolescent  
 service de Soins Intensifs et Néonatalogie  
 VG/CS/ 27.01.04  
 Mise à jour 2009/2013/NB



Pour un débit > 1mL/h : Utiliser une seringue de 50mL Pour un débit entre 0,5 et 1mL/h : Utiliser une seringue de 20mL Pour un débit < 0,5mL/h : Utiliser une seringue de 10mL				
Médicaments	Seringue de 50ml Débit > 1mL/h	Seringue de 20ml Débit 0,5 à 1mL/h	Seringue de 10ml Débit < 0,5mL/h	Posologie si débit = 1mL/h
Adrénaline Isoprénaline Noradrénaline Phényléphrine	0,3mg x PC	0,12mg x PC	0,06mg x PC	0,1 mcg/kg/min
Alprostadiil Canal artériel	0,3mg x PC	0,12mg x PC	0,06mg x PC	0,1 mcg/kg/min
Alprostadiil Grefe hépatique	10mcg x PC	4mcg x PC	2mcg x PC	0,2 mcg/kg/h
Amiodarone Dobutamine Dopamine Kétamine	15mg x PC	6mg x PC	3mg x PC	5 mcg/kg/min
Milrinone	1,5mg x PC	0,6mg x PC	0,3mg x PC	0,5 mcg/kg/min
Nitroprussiate	3mg x PC			1 mcg/kg/min
Nifedipine Salbutamol Nitroglycérine	3mg x PC	1,2mg x PC	0,6mg x PC	1 mcg/kg/min
Furosémide	5mg x PC	2mg x PC	1mg x PC	0,1 mg/kg/h
Fentanyl	0,05mg x PC	0,02mg x PC	0,01mg x PC	1 mcg/kg/h
Morphine	0,5-1- 2 ou 4mg x PC Selon débit souhaité	0,2-0,4-0,8 ou 1,6mg x PC Selon débit souhaité	0,1-0,2-0,4 ou 0,8mg x PC Selon débit souhaité	10- 20-40 ou 80 mcg/kg/h
Midazolam		2mg ou 4mg x PC		0,1 ou 0,2 mg/kg/h
Potassium	25mmol ad 50ml	10mmol ad 20ml	5mmol ad 10ml	0,5 mmol/h À convertir en mmol/kg/24h
Clonidine		10 ou 20 mcg x PC		0,5 ou 1 mcg/kg/h
Lidocaïne	30mg x PC	12mg x PC	6mg x PC	10 mcg/kg/min
Vasopressine	1,5UI x PC	0,6UI x PC	0,3UI x PC	0.0005 UI/kg/min
Dexmedetomidine	25 mcg x PC	10 mcg x PC	5 mcg x PC	0,5 mcg/kg/h

# Annexe 10 : validation d'analyse de la lidocaïne 4% par CE-UV (aqueux-coté court)

**Validation Lidocaïne 4% par CE-UV (aqueux-côté court)**

Préparation de SM du SI à 10 mg/ml  
1000 mg de procaine HCl dans 100 ml d'eau

Préparation de SM à 40 mg/ml de lidocaïne HCl pour les STD  
2,00 g de lidocaïne HCl ad 50 ml d'eau

Préparation de SM à 40 mg/ml de lidocaïne HCl pour les QC  
2,00 g de lidocaïne HCl ad 50 ml de solution excipient

Préparation de la solution excipient  
Dissoudre 150 mg de méthyl parabène + 150 mg de propyl parabène dans 100 ml d'eau bouillante. Après refroidissement, ajouter 800 mg de NaCl, 300 mg de cyclamate de Na, 350 mg de saccharine sodique, 150 mg d'arôme orange et 1 goutte de solution de bleu de méthylène 1%. Compléter à 250 ml avec de l'eau.

**Préparation des STD/QC**

Sol	SM 40 mg/ml Lidocaïne	SM 10 mg/ml Procaine	Eau distillée	Pesées Lidocaïne HCl Jour 1	Pesées Lidocaïne HCl Jour 2	Pesées Lidocaïne HCl Jour 3
STD1 80%	200 µL	1 mL	Ad 100 mL	1,99988 g	1,99990 g	2,00007 g
STD1 100%	250 µL	1 mL	Ad 100 mL			
STD1 120%	300 µL	1 mL	Ad 100 mL			
STD2 80%	200 µL	1 mL	Ad 100 mL	2,00008 g	1,99998 g	1,99996 g
STD2 100%	250 µL	1 mL	Ad 100 mL			
STD2 120%	300 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC1 80%	200 µL	1 mL	Ad 100 mL	2,00005 g	1,99996 g	2,00009 g
QC1 100%	250 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC1 120%	300 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC2 80%	200 µL	1 mL	Ad 100 mL	1,99986 g	1,99993 g	2,00002 g
QC2 100%	250 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC2 120%	300 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC3 80%	200 µL	1 mL	Ad 100 mL	1,99999 g	1,99997 g	1,99994 g
QC3 100%	250 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC3 120%	300 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC4 80%	200 µL	1 mL	Ad 100 mL	1,99998 g	1,99997 g	1,99994 g
QC4 100%	250 µL	1 mL	Ad 100 mL			
QC4 120%	300 µL	1 mL	Ad 100 mL			

Procaine HCl : 1,00070 g

Lidocaïne 4%.xls

Calibration (moyenne des 2 injections)	Conc	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	1.1495	1.174806	1.167072	
80	1.1710	1.154211	1.195455	
100	1.4624	1.456579	1.427179	
100	1.4566	1.450640	1.427818	
120	1.7231	1.725261	1.699050	
120	1.7219		1.711758	

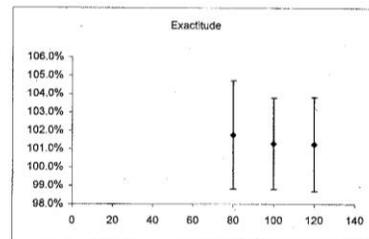
  

Pente ordonnée	0.01406537	0.01407758	0.01310351
R <sup>2</sup>	0.9979	0.9986	0.9870

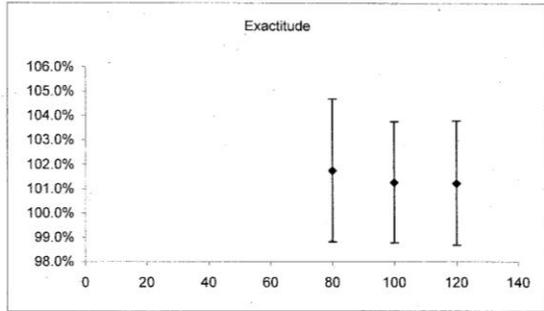
Validation	Conc	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	1.156901	1.203656	1.181563	
80	1.181368	1.209807	1.199990	
80	1.164655	1.203176	1.198060	
80	1.187509	1.185081	1.194200	
100	1.455843	1.465204	1.447082	
100	1.453827	1.473884	1.436504	
100	1.475379	1.496044	1.466746	
100	1.460138	1.480244	1.432332	
120	1.720843	1.730710	1.716435	
120	1.724199	1.730399	1.738441	
120	1.766536	1.743560	1.728224	
120	1.751784	1.749465	1.720702	

Recouvrement	80	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	99.4%	103.3%	100.5%	
80	101.4%	103.8%	102.3%	
80	99.9%	103.2%	102.1%	
80	101.9%	101.6%	101.7%	
100	100.6%	101.2%	100.7%	
100	100.5%	102.2%	99.9%	
100	102.0%	103.4%	102.2%	
100	100.9%	102.3%	99.6%	
120	99.6%	100.0%	101.0%	
120	99.8%	103.5%	102.4%	
120	102.3%	100.8%	101.7%	
120	101.4%	101.2%	101.3%	

Conc. recalculées	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	79.6	82.6	80.4
80	81.1	83.1	81.8
80	79.9	82.6	81.7
80	81.5	81.3	81.4
100	100.6	101.2	100.7
100	100.5	102.2	99.9
100	102.0	103.4	102.2
100	100.9	102.3	99.6
120	119.5	120.1	121.2
120	119.7	124.3	122.9
120	122.7	121.0	122.0
120	121.7	121.4	121.6



Recouvrement	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	99.4%	103.3%	100.5%
80	101.4%	103.8%	102.3%
80	99.9%	103.2%	102.1%
80	101.9%	101.6%	101.7%
100	100.6%	101.2%	100.7%
100	100.5%	102.2%	99.9%
100	102.0%	103.4%	102.2%
100	100.9%	102.3%	99.6%
120	99.6%	100.0%	101.0%
120	99.8%	103.6%	102.4%
120	102.3%	100.8%	101.7%
120	101.4%	101.2%	101.3%



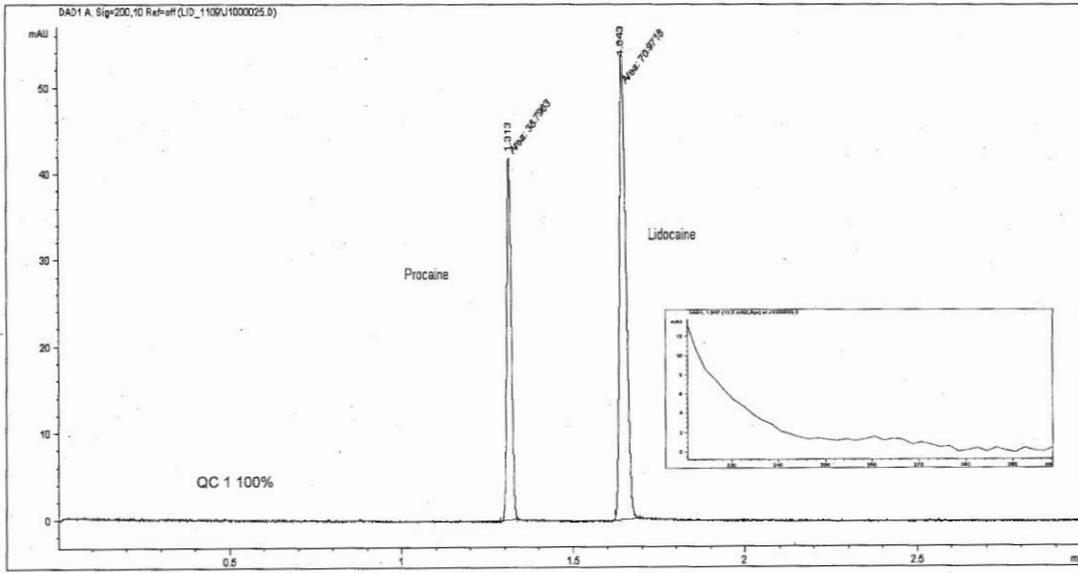
	Justesse	s2r	S2R	interconf	Point sup	Point inf
80	101.8%	0.0001	0.00018	2.9%	104.7%	98.8%
100	101.3%	0.0001	0.00013	2.5%	103.8%	98.8%
120	101.2%	0.0001	0.00014	2.6%	103.8%	98.7%

	Justesse	CVr	Fidélité
80	101.8%	1.0%	1.3%
100	101.3%	0.9%	1.1%
120	101.2%	1.2%	1.1%

Lidocaine 4%.xls

Concentrations	80			100			120		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Attention cellule cachées	99.4%	103.3%	100.5%	100.6%	101.2%	100.7%	99.6%	100.0%	101.0%
	101.4%	103.8%	102.3%	100.5%	102.2%	99.9%	99.8%	103.6%	102.4%
	99.9%	103.2%	102.1%	102.0%	103.4%	102.2%	102.3%	100.8%	101.7%
	101.9%	101.6%	101.7%	100.9%	102.3%	99.6%	101.4%	101.2%	101.3%
Somme des carrés des écarts	0.00041212	0.00026898	0.00018736	0.00014437	0.00024026	0.0004124	0.0005121	0.00069956	0.00011049
ddl	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Variance des méthodes	0.00013737	8.966E-05	6.2454E-05	4.8122E-05	8.0086E-05	0.00013747	0.0001707	0.00023319	3.683E-05
Variance des jours	0.00013737	8.966E-05	6.2454E-05	4.8122E-05	8.0086E-05	0.00013747	0.0001707	0.00023319	3.683E-05
Variance intra-jour	0.000			0.0			0.0		
<b>Variance "inter-méthodes"</b>									
moyenne	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
	1.00639014	1.0298114	1.01666379	1.00997398	1.02264814	1.00580839	1.00738451	1.01395006	1.01610567
Somme des carrés des écarts	0.00027565			0.00015385			4.1271E-05		
ddl	2			2			2		
Variance des moyennes des jours	0.00013783			7.6927E-05			2.0635E-05		
Variance des moyennes des jours	0.00013783			7.6927E-05			2.0635E-05		
n	4			4			4		
Variance "inter-jours"	0.00055131			0.00030771			8.2541E-05		
<i>Estimation de la variance inter-jours</i>	$s^2_g = (qA - qf) / n$			$s^2_g = (qA - qf) / n$			$s^2_g = (qA - qf) / n$		
	$s^2_g = 0.000$			$s^2_g = 0.000$			$s^2_g = 0.000$		
Variance de répétabilité	$s^2_r = 0.000$			$s^2_r = 0.000$			$s^2_r = 0.000$		
Variance de fidélité intermédiaire	$s^2_R = 0.000$			$s^2_R = 0.000$			$s^2_R = 0.000$		
CV répétabilité	CVr = 1.0%			CVr = 0.9%			CVr = 1.2%		
CV fidélité intermédiaire	CVR = 1.4%			CVR = 1.2%			CVR = 1.1%		
Moyenne	101.8%			101.3%			101.2%		

Lidocaine 4%.xls



## Annexe 11 : données statistiques complètes

### 1. Exclusion de l'effet ordre et wash-out

L'effet ordre a été testé pour savoir si la différence des écarts absolus entre la méthode standard et variable était la même selon l'ordre des méthodes (Wilcoxon's test) :

- Concentration :  $p=0.98$
- Débit :  $p=0.57$
- Dose :  $p=0.19$
- Erreur arrondi :  $p=0.99$
- Dose sans arrondi :  $p=0.60$

Clairement, il n'y avait pas d'effet ordre.

L'effet de la durée de wash-out sur les écarts absolus a été testé de la même manière (catégorisation de la période de wash-out en 3 classes et utilisation du test de Kruskal-Wallis) :

- Concentration :  $p=0.23$
- Débit :  $p=0.45$
- Dose :  $p=0.24$
- Erreur arrondi :  $p=1$
- Dose sans arrondi :  $p=0.24$

Clairement, il n'y avait pas d'effet de la durée du wash-out.-

-

---

2. Effet de covariables (analyses univariées) sur la proportion de mesure avec un écart absolu >20% (régression logistique avec effet aléatoires sur l'infirmière)

### Concentration

		VAR		STD	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Years XP</b>	1-5 years	Ref	0.39*	Ref	0.32*
	6-10 years	1.96 (0.57 to 6.74)	0.29	0.36 (0.09 to 1.39)	0.14
	11 years +	0.74 (0.18 to 3.09)	0.68	0.96 (0.31 to 2.96)	0.95
<b>Mean Nb Prep</b>	0 to 6	Ref	0.90*	Ref	0.30*
	6 to 9	1.41 (0.28 to 7.16)	0.68	0.91 (0.27 to 3.13)	0.88
	10 or more	1.50 (0.26 to 8.79)	0.65	0.36 (0.08 to 1.64)	0.19
<b>Volume prelevement</b>	1	Ref	0.20*	Ref	0.43*
	3 or 5	0.57 (0.22 to 1.46)	0.24	0.16 (0.02 to 1.43)	0.10
	10	0.37 (0.10 to 1.48)	0.16	0.69 (0.24 to 1.99)	0.49
	20 or 50	0.38 (0.12 to 1.17)	0.09	0.63 (0.16 to 2.43)	0.51
<b>Worked hours</b>	0	Ref	0.92*	Ref	0.55*
	1 to 7	0.75 (0.19 to 3.07)	0.69	1.85 (0.40 to 8.43)	0.43
	8 or more	0.88 (0.17 to 4.61)	0.88	2.31 (0.52 to 10.27)	0.27
<b>Substance</b>	fentanyl	Ref	0.21*	Ref	NA
	furosemide	4.53 (1.09 to 18.84)	0.04	3.08 (0.75 to 12.60)	0.12
	ketamine	4.53 (1.09 to 18.84)	0.04	1.37 (0.29 to 6.57)	0.69
	midazolam	5.21 (1.27 to 21.42)	0.02	0	
	noradrenaline	4.53 (1.09 to 18.84)	0.04	3.08 (0.75 to 12.60)	0.12
<b>Service</b>	SIA	Ref		Ref	
	USI	1.07 (0.31 to 3.66)	0.92	0.71 (0.26 to 1.94)	0.51

\* : p-value globale

### Débit

		VAR		STD	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Years XP</b>	1-5 years	Ref	0.03*	Ref	0.25*
	6-10 years	2.57 (0.88 to 7.52)	0.09	0.54 (0.25 to 1.16)	0.11
	11 years +	0.18 (0.02 to 1.63)	0.13	0.67 (0.30 to 1.49)	0.33
<b>Mean Nb Prep</b>	0 to 6	Ref	0.63*	Ref	0.21*
	6 to 9	2.40 (0.32 to 17.77)	0.39	0.52 (0.23 to 1.22)	0.13
	10 or more	2.78 (0.33 to 23.27)	0.35	0.46 (0.19 to 1.14)	0.09
<b>Volume prelevement</b>	1	Ref	0.97*	Ref	0.06*
	3 or 5	1.30 (0.43 to 3.92)	0.64	0.41 (0.16 to 1.02)	0.054
	10	1.23 (0.30 to 5.00)	0.78	0.41 (0.20 to 0.85)	0.02
	20 or 50	1.17 (0.36 to 3.80)	0.80	0.33 (0.13 to 0.84)	0.02

<b>Worked hours</b>	0	Ref	0.76*	Ref	0.50*
	1 to 7	1.48 (0.33 to 6.66)	0.61	1.60 (0.66 to 3.85)	0.30
	8 or more	1.89 (0.33 to 10.66)	0.47	1.14 (0.47 to 2.78)	0.78
<b>Substance</b>	<i>fentanyl</i>	Ref	0.90*	Ref	<0.0001*
	<i>furosemide</i>	1.62 (0.41 to 6.40)	0.69	7.36 (2.58 to 21.00)	<0.0001
	<i>ketamine</i>	1.62 (0.41 to 6.40)	0.69	1.88 (0.61 to 5.77)	0.27
	<i>midazolam</i>	1.62 (0.41 to 6.40)	0.69	1.20 (0.37 to 3.95)	0.76
	<i>noradrenaline</i>	1.62 (0.41 to 6.40)	0.69	15.44 (5.31 to 44.94)	<0.0001
<b>Service</b>	SIA	Ref		Ref	
	USI	1.55 (0.44 to 5.42)	0.49	1.43 (0.73 to 2.80)	0.29

\* : p-value globale

## Dose

		VAR		STD	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Years XP</b>	1-5 years	Ref	0.82*	Ref	0.38*
	6-10 years	0.89 (0.36 to 2.18)	0.80	0.67 (0.31 to 1.46)	0.31
	11 years +	0.72 (0.27 to 1.96)	0.52	1.25 (0.57 to 2.78)	0.58
<b>Mean Nb Prep</b>	0 to 6	Ref	0.75*	Ref	0.13*
	6 to 9	1.17 (0.41 to 3.36)	0.77	0.74 (0.33 to 1.68)	0.47
	10 or more	0.83 (0.25 to 2.71)	0.75	0.42 (0.17 to 1.03)	0.06
<b>Volume prelevement</b>	1	Ref	0.98*	Ref	0.45*
	3 or 5	0.83 (0.34 to 2.04)	0.69	0.50 (0.20 to 1.27)	0.15
	10	1.01 (0.34 to 2.98)	0.99	0.63 (0.31 to 1.32)	0.22
	20 or 50	0.90 (0.35 to 2.32)	0.82	0.56 (0.23 to 1.38)	0.21
<b>Worked hours</b>	0	Ref	0.77*	Ref	0.94*
	1 to 7	1.22 (0.50 to 2.98)	0.66	1.15 (0.47 to 2.80)	0.75
	8 or more	1.46 (0.52 to 4.08)	0.47	1.15 (0.47 to 2.79)	0.76
<b>Substance</b>	<i>fentanyl</i>	Ref	0.81*	Ref	<0.001*
	<i>furosemide</i>	1.17 (0.39 to 3.54)	0.78	1.44 (0.62 to 3.32)	0.40
	<i>ketamine</i>	1.00 (0.32 to 3.11)	1.00	1.10 (0.47 to 2.59)	0.83
	<i>midazolam</i>	1.74 (0.61 to 4.96)	0.30	0.37 (0.14 to 1.03)	0.06
	<i>noradrenaline</i>	1.35 (0.46 to 3.98)	0.59	2.54 (1.11 to 5.78)	0.03
<b>Service</b>	SIA	Ref		Ref	
	USI	0.75 (0.35 to 1.63)	0.47	1.00 (0.51 to 1.96)	0.99

\* : p-value globale