

Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève

Utilisation des médicaments injectables dans les services de soins suraigus

Travail de diplôme

présenté à la

Faculté des sciences de
l'Université de Genève

par

Stéphanie Martignoni

Responsables

Stucki Cyril, Evard Thérèse, Prof. Bonnabry Pascal

Genève
2009

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le Prof. Pascal Bonnabry pour son accueil au sein de la Pharmacie des HUG, ce qui m'a donné l'opportunité de découvrir le milieu de la pharmacie hospitalière.

J'aimerais aussi remercier M. Stucki Cyril et Mme Thérèse Evard pour leur encadrement et leurs précieux conseils pendant toute la réalisation de mon travail.

MERCI à Mme Josette Simon et Mme Christine Chemin pour leur chaleureux accueil au sein des Urgences et des Soins Intensifs Adultes des HUG.

Un grand merci à l'équipe infirmière des urgences en particulier M. Denis Favre et M. Philippe Pittet pour le temps qu'ils m'ont consacré et leurs nombreux conseils.

Je remercie chaleureusement Madame Valérie Gardaz, infirmière spécialiste clinique, pour sa disponibilité et sa gentillesse.

MERCI à toutes les infirmières qui ont participé à cette étude pilote, sans qui ce travail n'aurait pas pu être effectué.

Enfin, je tiens à remercier Mme Nicole Bonvin pour son aide précieuse lors de l'élaboration de la version allemande du questionnaire.

Stéphanie Martignoni

Résumé

Les conditions particulières d'administration de médicaments par voie parentérale dans les services de soins suraigus (multitude de médicaments/ voies restreintes, gravité des pathologies, contexte d'urgence) engendrent un risque d'erreur élevé. Parmi d'autres mesures, la fabrication centralisée des médicaments injectables peut contribuer à améliorer la sécurité de dispensation des médicaments en réduisant le risque d'erreurs de dosage, de confusion et de contamination microbienne.

Plusieurs médicaments injectables prêts à l'emploi (CIVAS) ont été développés à la Pharmacie des HUG et mis à disposition des soignants depuis quelques années mais jusqu'à présent aucune évaluation stricte de l'utilisation dans les différents services suraigus n'a été effectuée.

Dans cette perspective, la première partie de ce travail s'est intéressée à l'extraction des données de consommation des services. Elle a abouti à un premier état des lieux qui met en évidence de grandes différences de consommation de CIVAS entre les services : 81% des seringues sont utilisées par l'anesthésiologie et moins de 0.1% par le service des urgences.

Dans un deuxième temps, il s'agissait d'élaborer une grille d'observation afin de recenser toutes les informations relatives à la préparation des médicaments injectables par les soignants. L'observation directe et la participation de quelques infirmiers à des entretiens ont permis de définir les besoins en médicaments injectables prêts à l'emploi.

Un autre objectif consistait à évaluer l'utilisation actuelle et future des CIVAS en Suisse par le biais d'une enquête. Il est ressorti que 7 hôpitaux sur les 19 ayant répondu à l'enquête fabriquent actuellement des CIVAS au sein de leur établissement.

Le dernier volet de ce travail se concentrait sur la création d'un outil d'aide à la décision permettant de détecter rapidement les éléments clés à prendre en considération lors du développement d'un nouveau CIVAS. Cet outil a permis d'établir une liste de médicaments prioritaires.

La partie expérimentale a mis en évidence l'intérêt d'implanter des CIVAS existants (insuline et atropine) au service des Urgences. Les axes de développement soulevés par cette étude pilote suggèrent de s'intéresser dans un premier temps aux amines, utilisées en réanimation cardio-pulmonaire et aux analgésiques.

Mots-clés : médicament injectable, CIVAS, erreur de préparation, soins suraigus, observation

Abbreviations

A	Anesthésiologie
ADE	Evénement médicamenteux évitable
AG	Anesthésie générale
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CIVAS	Centralized Intravenous Additive Service
CPOE	Computer Physician Order Entry
GMP	Good Manufacturing Practice
GSASA	Société Suisse des Pharmaciens d'Administration et des Hôpitaux
G5%	Glucose 5%
IV	Intra-veineuse
IVD	Injection intraveineuse directe
HUG	Hôpitaux universitaires de Genève
MMEQ	Milliéquivalent
NaCl	Chlorure de sodium 0.9%
NP	Nutrition parentérale
OFSP	Office Fédéral de la Santé Publique
PA	Principe actif
PS	Pousse- Seringue
SFAR	Société Française d'Anesthésiologie et de Réanimation
SI	Soins Intensifs
SIA	Soins Intensifs Adulte
SU	Service des urgences
SPCI	Service de prévention et contrôle des Infections
UI	Unité Internationale
US	Unité de Soins

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Les erreurs en milieu hospitalier	1
1.1.1	<i>Erreurs et médicaments injectables</i>	<i>1</i>
1.1.2	<i>Erreurs et services de soins suraigus</i>	<i>2</i>
1.2	CIVAS : Centralised IntraVenous Additive Service	2
1.2.1	<i>Avantages et inconvénients des CIVAS.....</i>	<i>3</i>
1.2.2	<i>Développement des CIVAS au HUG</i>	<i>3</i>
1.3	Objectifs du travail de recherche.....	4
2	ETAT DES LIEUX DANS LES UNITES DE SOINS SURAIGUS	5
2.1	Statistique de consommation	5
2.1.1	<i>CIVAS et Soins Intensifs Adulte (SIA).....</i>	<i>5</i>
2.1.2	<i>CIVAS et urgences (SU)</i>	<i>7</i>
2.1.3	<i>CIVAS et anesthésiologie</i>	<i>8</i>
2.2	Comparaison des dilutions standards entre les services	9
2.2.1	<i>Méthode</i>	<i>9</i>
2.2.2	<i>Résultats</i>	<i>9</i>
2.3	Conclusion	10
3	UTILISATION DES MEDICAMENTS INJECTABLES DANS LES UNITES DE SOINS SURAIGUS.....	11
3.1	Méthode	11
3.1.1	<i>Grille de récolte d'information</i>	<i>11</i>
3.1.2	<i>Récolte des données par observation sur le terrain et entretiens</i>	<i>11</i>
3.2	Résultats et discussion de l'étude observationnelle.....	11
3.2.1	<i>Processus de préparation et administration.....</i>	<i>13</i>
3.2.2	<i>Etiquetage</i>	<i>14</i>
3.2.3	<i>Asepsie</i>	<i>15</i>
3.2.4	<i>Ergonomie générale.....</i>	<i>16</i>

3.2.5	<i>Résultats des entretiens</i>	16
3.3	Discussion.....	17
3.3.1	<i>Aepsie et étiquetage</i>	17
3.3.2	<i>Les médicaments et leur problématique</i>	18
3.3.3	<i>Médicaments candidats prioritaires CIVAS</i>	20
3.3.4	<i>Alternatives au CIVAS pour la sécurisation de la préparation des médicaments</i>	22
3.4	Conclusion	23
4	ETAT DES LIEUX SUR L'UTILISATION DES CIVAS EN SUISSE	24
4.1	Méthode	24
4.2	Résultats et discussion de l'enquête.....	24
4.2.1	<i>Activités de production hospitalière à la pharmacie</i>	25
4.2.2	<i>Intérêt des hôpitaux pour les CIVAS et les partenariats</i>	25
4.3	Conclusion	26
5	DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION	27
5.1	Méthode	27
5.2	Critères à prendre en considération.....	27
5.3	Application de l'outil aux CIVAS HUG et aux candidats proposés.....	29
5.4	Evaluation des coûts.....	29
5.5	Algorithme décisionnel.....	32
5.6	Conclusion	33
6	CONCLUSION GENERALE	33
7	BIBLIOGRAPHIE	34
8	ANNEXES	36

1 INTRODUCTION

1.1 Les erreurs en milieu hospitalier

« *Le système de santé n'est pas aussi sûr qu'il devrait être ou qu'il pourrait l'être.* » [1] Deux grandes études américaines ont démontré l'envergure des accidents liés à des erreurs médicales. Elles font état de 44'000 à 98'000 décès chaque année dans les hôpitaux. 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. Quant aux erreurs médicamenteuses, elles seraient responsables de plus de 7'000 décès par an. [1]

Depuis cette constatation, l'amélioration de la sécurité des patients est devenue un thème prioritaire de santé publique avec la volonté de sécuriser les processus médicamenteux impliquant un risque pour le patient.

Selon le *dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse* [2], l'erreur médicamenteuse est définie comme « un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient, l'omission ou la réalisation non intentionnelles d'un acte relatif à un médicament qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ». Beaucoup d'entre elles résultent en événements médicamenteux évitables (ADE) dont 20% environ mettent directement la vie du patient en danger [3]. On entend ici par ADE « tout événement indésirable qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement. » L'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient [2].

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.

De nombreux travaux [4] ont été menés afin de détecter ces erreurs et le moment auquel elles surviennent. La prescription demeure une opération critique avec 49% des erreurs survenant à cette étape, suivi de l'administration (26%), la préparation (14%) et finalement la retranscription (11%). Dans le but d'apporter des améliorations significatives de la sécurité, une révision en profondeur des processus (*re-engineering*) permettra d'induire des changements majeurs de technologie. L'informatisation de la prescription (CPOE)¹ par exemple a permis de sécuriser les étapes de prescription et de retranscription tandis que la préparation d'injectables prêts à l'emploi et l'élaboration de protocoles standards ont consenti à contrôler les erreurs de préparation et d'administration. Au niveau de la préparation des médicaments injectables, les erreurs les plus fréquentes concernent la dilution (52%), la sélection de la spécialité (28%) et finalement le dosage (20%). [5]

1.1.1 Erreurs et médicaments injectables

L'administration intraveineuse de médicaments est une pratique très courante en milieu hospitalier. Elle présente des avantages non négligeables par rapport à la voie orale : une réponse physiologique plus rapide, une absence de dégradation du principe actif (PA) par les sécrétions gastro-intestinales et une facilité d'administration chez des patients peu coopératifs, nauséux ou inconscients. L'administration intraveineuse (IV) nécessite par contre d'avoir du personnel formé pour l'injection et d'utiliser obligatoirement du matériel stérile (procédure aseptique). Deux autres inconvénients sont la douleur au point d'injection et la stabilité des PA en solution. D'un point de vue pharmaceutique, des critères de qualité tels que la stérilité, l'absence de particule et de pyrogène, une stabilité à long terme doivent être garantis et devraient être conservés dans la perfusion définitive. [6]

¹ CPOE : Computerized Prescription Order Entry = système de prescription électronique

Les médicaments injectables sont particulièrement vulnérables face aux erreurs médicamenteuses compte tenu :

- De la voie d'administration particulièrement à risque (contact immédiat avec l'organisme)
- De la durée d'administration sur quelques heures des perfusions (asepsie)
- De la rapidité et l'irréversibilité de l'effet
- Des incompatibilités (multitude de médicaments pour un nombre de voies restreintes)

A cela s'ajoute des défaillances humaines, qui peuvent survenir au niveau des :

- Calculs mentaux (dissolution, dilution, détermination de la vitesse de perfusion)
- Nombreuses manipulations (asepsie)
- Erreurs, oublis et confusions au moment du ré-étiquetage

1.1.2 Erreurs et services de soins suraigus

Les urgences (SU), les soins intensifs (SI) et l'anesthésiologie (A) font partie des services de soins suraigus. **61%** des événements indésirables seraient d'origine médicamenteuse aux SI [7] par rapport à **19%** en moyenne dans les autres services. [8] **26%** des événements médicamenteux y détiendraient un potentiel de mise en danger vital par rapport à **11%** en moyenne. [9] Ces chiffres dévoilent que ces trois unités sont très touchées par le problème d'erreur de préparation étant donné le contexte d'urgence, la gravité des pathologies rencontrées et la multitude de médicaments administrés par patient. Il y règne un stress quasi permanent lié à la situation clinique. Beaucoup d'études se sont déjà intéressées aux erreurs survenant au moment de la préparation et de l'administration aux SI et chacune expose des taux d'erreur différents. [10] Une d'entre elles reporte un taux de 6.6% d'erreurs sans qu'aucune n'ait été pour le moins fatale. 4.2% concernait la préparation, avec le plus souvent des erreurs de dilution (83%) et de reconstitution (8.3%). [11] L'étiquetage, le choix du solvant et de la spécialité sont compris comme erreur de reconstitution. La plupart du temps, ces erreurs ne sont pas détectées parce qu'elles n'ont pas de répercussion clinique visible mais dans certains cas, elles peuvent augmenter la morbidité/mortalité ainsi que les coûts. Par exemple, une erreur de dilution peut engendrer l'administration d'une solution à une concentration trop élevée qui augmente le risque d'intolérance veineuse dans le cas d'une chimiothérapie. Une telle concentration peut aussi être problématique face à un médicament à marge thérapeutique étroite. Un solvant non adapté peut, lui, diminuer l'efficacité thérapeutique voir même désactiver le médicament (p. ex : précipitation de la molécule).

La préparation des médicaments injectables dans les unités de soins suraigus réunit ainsi deux critères à haut risque où l'erreur médicamenteuse peut survenir : des médicaments et des unités de soins à haut risque.

1.2 CIVAS : Centralised IntraVenous Additive Service

A l'origine anglo-saxonne, le terme CIVAS désigne un service de la pharmacie qui vise à mettre à disposition des soignants des médicaments injectables prêts à l'emploi, soit sous forme de poche ou de seringue. Dans les années 1970, une série d'incidents survenus en Grande-Bretagne conduisirent à la création d'un groupe de travail dirigé par le Prof. Alistair Breckenridge. Il examina la problématique de la préparation des médicaments injectables et releva que cette procédure devait être faite en milieu aseptique ce qui nécessite un environnement approprié que l'on trouve au sein des pharmacies d'hôpital. [12] Par abus de langage, la définition s'est étendue au médicament injectable prêt à l'emploi lui-même. Au sens large, le terme CIVAS englobe 3 catégories de produits : les nutriments parentéraux (NP), les cytostatiques et les médicaments injectables à risque élevé (marge thérapeutique faible, préparation complexe). Dans cette étude, seule la troisième catégorie sera prise en considération et sera comprise sous le terme de CIVAS. Les préparations de NP, puis celles de chimiothérapie anticancéreuse, ont été les premières à faire l'objet d'une reconstitution centralisée. [6] Les thérapies intraveineuses adjuvantes comme les antiémétiques, les antibiotiques, les cardio-actifs

et les analgésiques ont suivi par la suite. Surtout profilés à l'origine pour éviter les complications infectieuses, la mise sur pied de tels services est aujourd'hui largement préconisée pour prévenir plus largement les erreurs de médication.

1.2.1 Avantages et inconvénients des CIVAS [13 ; 14]

Les CIVAS font partie intégrante de la stratégie de sécurisation du processus médicament à l'hôpital dont les maîtres mots sont : simplification, standardisation, informatisation et industrialisation. Ils permettent entre autre de :

- ✓ Garantir la stabilité et la stérilité du médicament ainsi qu'un certain standard de qualité (production GMP).
- ✓ Administrer des médicaments injectables aux bons dosages avec un étiquetage adéquat et par la bonne voie d'administration.
- ✓ Standardiser les concentrations des médicaments et les modes d'administration.
- ✓ Améliorer l'ergonomie, les contrôles et les stocks des pharmacies.

Conditionner le médicament en une forme prête à l'emploi peut améliorer la compliance des soignants face aux *guidelines* et diminuer le temps de préparation du médicament. De ce fait, on favorise l'administration au moment adéquat, ce qui représente tout de même 4% des erreurs d'administration des médicaments injectables. [11]

Les CIVAS permettent de répondre à des exigences de sécurité pour le patient et le soignant. Le patient est moins exposé à :

- ✓ Un risque d'erreur de dosage (sur/sous dosage). En passant par un contrôle qualité (CQ), le dosage du CIVAS est assuré.
- ✓ Un risque de mauvais médicament administré (calcul, étiquetage)
- ✓ Un risque infectieux, souvent problématique lors d'une administration prolongée à des patients fragilisés (perfusions sur 24h très fréquente aux SI).

Dans le cas des chimiothérapies, le soignant est protégé d'éventuelles toxicités, aigue ou chronique, du médicament préparé.

Pour faire face à ces problèmes rencontrés lors de la préparation de médicaments dans les unités de soins (US), la pharmacie peut apporter des solutions grâce à des mesures d'assurance qualité (BPF) qui concernent les locaux (salle blanche avec flux laminaire/isolateur), la formation du personnel (entraînement spécifique), les méthodes de travail validées, la documentation (protocoles de fabrications standardisés), la traçabilité (étiquette finale avec n° lot + code couleur) et le contrôle qualité.

Finalement, les CIVAS sont par extension une réponse de mission des soins infirmiers : l'apport de soins de qualité aux patients. La diminution de la charge de travail à l'US permet de récupérer ce temps gagné pour un encadrement supplémentaire du patient.

1.2.2 Développement des CIVAS au HUG

Depuis plusieurs années, la volonté des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) en ce qui concerne la fabrication de médicaments est de réorienter les activités de production de la pharmacie vers un domaine qui apporte une réelle plus-value aux patients. [14] Les CIVAS remplissent de telles aspirations en étant une activité de production « orientée client ».

Tous les CIVAS développés au HUG font suite soit à des incidents survenus au sein de l'établissement, soit à des problèmes de gaspillage ou encore à des difficultés rencontrées lors de la préparation des médicaments. Comme exemple, l'insuline rapide HUG a été développée en 2006, suite à 42 incidents déclarés aux Soins Intensifs Adulte (SIA) sur une période de cinq ans. Aux SIA, les patients reçoivent en continu l'héparine et l'insuline en pousse seringue (PS) et plusieurs d'entre eux se sont retrouvés en hypoglycémie grave à la suite d'une confusion entre les deux emballages primaires.



Figure 1 : Ressemblance de l'héparine et de l'insuline

Un autre exemple, illustrant le gaspillage des médicaments préparés à l'avance est celui de l'éphédrine utilisée en salle d'accouchement en prévention d'une éventuelle complication : l'hypotension liée à l'anesthésie générale. Lors d'une telle complication, les patientes doivent être traitées rapidement afin d'éviter la détresse fœtale et c'est la raison pour laquelle l'éphédrine en seringue était préparée pour chaque patiente à partir d'une ampoule la veille pour le lendemain matin. L'introduction de seringues prêtes à l'emploi a permis leur utilisation directe au lit du patient et ainsi d'éviter un gaspillage non négligeable. [15]

Au jour d'aujourd'hui, onze CIVAS sont fabriqués par la pharmacie dans un environnement contrôlé (dans les conditions GMP) et mis à disposition des services sous forme prête à l'emploi.

Tableau 1 : CIVAS fabriqués actuellement au HUG

Médicament	Forme	Quantité/an
Atropine sulfate	Seringue 1mg=10ml	2'000
Ephedrine	Seringue 20mg=2ml	12'000
Insuline rapide	Seringue 50UI=50ml	6'000
Isoprenaline HCl	Seringue 5mg=50 ml	340
Ketamine HCl	Seringue 10mg=10ml	1'000
Phenylephrine HCl	Seringue 1mg=10ml	5'300
Vancomycine ped.	Seringue 10mg=10ml	540
Vancomycine	Seringue 5mg=0.5ml	150
Ceftazidime	Seringue 1.25mg=0.5ml	150
Cefuroxime	Seringue 5mg=5ml	1'500
Dexamethasone	Seringue 2mg=0.5ml	150

1.3 Objectifs du travail de recherche

Le premier objectif de ce travail est d'effectuer un **état des lieux** sur l'utilisation des médicaments injectables dans les services de soins suraigus par :

- Une étude rétrospective constituée d'une analyse statistique des consommations des services de soins suraigus et une comparaison des dilutions standards entre ces services.
- Une étude observationnelle prospective dans les unités de soins (Urgences et Soins Intensifs Adulte).
- Des entretiens semi-structurés avec les soignants.

Le deuxième objectif consiste à effectuer une **enquête** sur l'utilisation actuelle et future des médicaments injectables prêts à l'emploi (CIVAS) en Suisse.

Finalement, le troisième objectif se focalise sur l'élaboration d'un **outil d'aide à la décision** pour la mise en place d'éventuels CIVAS ce qui permettra d'établir une liste de produits prioritaires.

2 ETAT DES LIEUX DANS LES UNITES DE SOINS SURAIGUS

2.1 Statistique de consommation

L'analyse des consommations des médicaments injectables est pratiquement le seul moyen statistique que possède le pharmacien hospitalier pour connaître les besoins de chaque service. Dans cette logique, l'extraction des données de consommation des CIVAS dans toutes les unités de soins et plus particulièrement aux SIA, aux urgences et en anesthésiologie a été rendue possible grâce au logiciel DAISI (DAwarehouse Institutionnel du Système d'Information). Cette statistique de consommation a été entreprise sur ces cinq dernières années (janvier 2005 à février 2009) et également sur l'année passée soit l'année 2008. Elle inclut uniquement les CIVAS utilisés par les services de soins suraigus.

Tableau 2 : Statistique de consommation des CIVAS

Unité de soins	Période de consommation			
	2005-2009	2008	% 2005-2009	% en 2008
Toutes les unités	66'317	21'175	100%	100%
Soins Intensifs	6'083	2'586	9%	12%
Urgences	57	23	0.09%	0.11%
Anesthésiologie	53'488	16'800	81%	79%

De cette analyse statistique, dont les consommations détaillées par médicament et par service sont présentées en annexe 1, il ressort que 66'317 CIVAS ont été commandés depuis 2005: 53'488 d'entre eux par l'anesthésiologie (81% des commandes), 6'083 par les SIA (9%) et seulement 57 par les urgences (0.1%). Sur l'année 2008, on compte un total de 21'175 CIVAS commandés dont 16'800 par l'anesthésiologie, 2'586 par les SIA et 23 par les urgences.

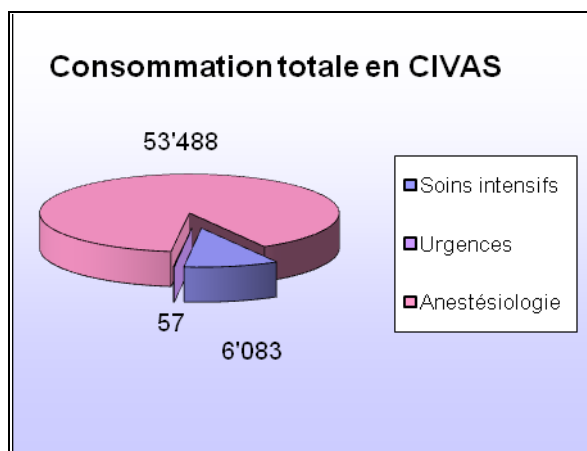


Figure 2 : Consommation des différents services sur 5 ans

2.1.1 CIVAS et Soins Intensifs Adulte (SIA)

Les CIVAS sont déjà bien implantés dans la culture des SIA bien que leur consommation ne représente que 9% des consommations totales. En effet, l'isoprénaline et l'insuline rapide ont été développées pour les SIA avec une demande qui équivaut respectivement à 74% et 95% des consommations totales de ces produits. La figure 3 ci-dessous montre que les SIA utilisent cinq

CIVAS depuis 2005 : l'insuline rapide (95% des commandes), l'isoprénaline (74%), la phényléphrine (15%), l'atropine (12%) et l'éphédrine (2%). Cette gamme couvre tous les CIVAS excepté les quatre antibiotiques destinés à l'ophtalmologie et la vancomycine pédiatrique.

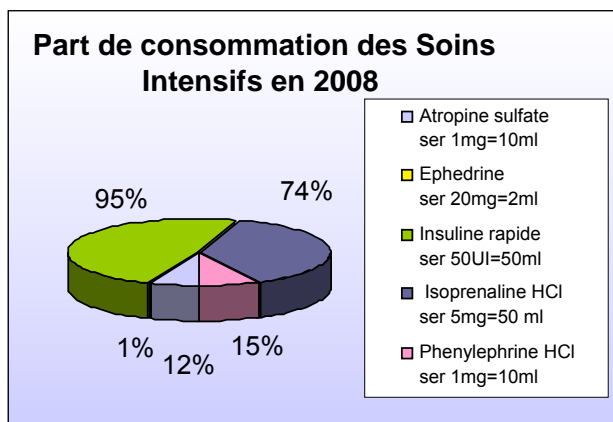


Figure 3 : Résumé de la part de consommation des SIA en CIVAS en 2008

Tableau 3 : Résumé des consommations des SIA

Médicament	CIVAS		Original	
	2005-2009	2008	2005-2009	2008
Atropine	422	248	839	166
Ephédrine	296	48	82	33
Insuline rapide	3'084	1'104	570	46
Isoprenaline	192	69	44	8
Ketamine	29	0	13	1
Phényléphrine	2'060	1'117	319	79

N.B. Le pourcentage représente le pourcentage des consommations totales alors que la taille de la tranche représente la proportion du CIVAS dans le service.

Comme déjà mentionné, le CIVAS d'insuline a été développée suite à des incidents de confusion survenus aux SIA. Ceci explique que leur consommation représente 95% des commandes. L'isoprénaline aussi développée pour ce service est le CIVAS le moins produit par la pharmacie avec moins de 70 unités en 2008. Il est uniquement utilisé lorsqu'un patient est en attente d'un pacemaker. La phényléphrine est un médicament cardio-vasculaire utilisé lors d'hypotension artérielle consécutive à une induction ou dans les états de choc. Elle se présente sous forme de CIVAS de 10ml à 1mg. Elle est également disponible sous forme d'ampoule de 10mg à 1ml. Dans la pharmacie des SIA, on y trouve encore les deux conditionnements.



Figure 4 : Conditionnements de la phényléphrine

L'atropine est employée lors de bradycardie grave, sous forme de CIVAS de 10ml à 1 mg, et se trouve également sous forme d'ampoule de 1 ml à 3 dosages : 0.25mg, 1mg et 0.5 mg. Les deux premiers dosages ne sont pas utilisés dans ces services alors que l'ampoule à 0.5mg/ml est toujours commandée par les SIA (166 en 2008 =31%).

Ce phénomène qui touche les deux médicaments pré-cités gagnerait à être pris en considération d'autant plus que la présence de leurs deux conditionnements « originaux » représente une source d'erreur potentielle de confusion *look-alike*. C'est pourquoi, la pharmacie essaie de privilégier l'utilisation d'une seule forme.



Figure 5 : Confusion look-alike entre l'atropine et la phényléphrine

2.1.2 CIVAS et urgences (SU)

Aux urgences, les CIVAS ne sont pas ancrés dans les habitudes de pratique de soins puisque leur consommation représente moins de 0.1% des consommations de tous les services. La gamme de CIVAS commandés se compose uniquement de l'isoprénaline (16% des commandes totales) et l'éphédrine (0.01%). Les commandes du SU sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Résumé des consommations des urgences

Médicament	CIVAS		Original	
	2005-2009	2008	2005-2009	2008
Atropine	0	0	333	79
Ephedrine	6	6	6	5
Insuline rapide	0	0	201	47
Isoprenaline	51	17	0	0
Ketamine	0	0	0	0
Phenylephrine	0	0	0	0

Toutefois, il est intéressant de noter que l'insuline est utilisée par le SU et les SIA au même dosage (50 UI) et au même volume final (50ml). Ainsi, bien que cette préparation soit disponible sous forme de seringue prête à l'emploi de 50UI à 50ml et mise à disposition par la pharmacie, les soignants des urgences préparent l'insuline à partir d'une fiole de 10ml à 1'000 UI dont ils prélèvent 0.5ml correspondant aux 50 UI qu'ils diluent jusqu'à 50ml de NaCl. En plus du temps consacré à la préparation, au risque d'erreur de dilution (prélever un petit volume) et de confusion expliqué précédemment, cette pratique engendre un risque potentiel de contamination microbiologique car la fiole entamée est conservée au frigo durant un mois.



Figure 6 : Conditionnements de l'insuline

Un autre point à relever est la consommation de l'atropine. Depuis 2005, l'atropine existe en CIVAS de 10ml à 0.1mg/ml. Les analyses de consommation montrent que les urgences ne consomment pas du tout ce CIVAS mais qu'ils commandent des ampoules d'atropine de 1ml à 0.5mg.

2.1.3 CIVAS et anesthésiologie

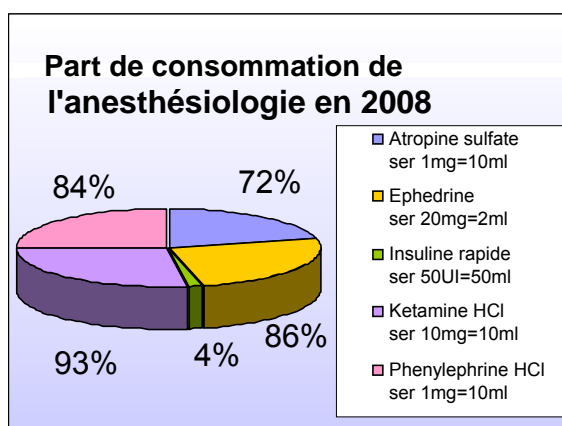


Figure 7 : Résumé de la part de consommation d'anesthésiologie en CIVAS en 2008

Tableau 5 : Résumé des consommations de l'anesthésiologie

Médicament	CIVAS		Original	
	2005-2009	2008	2005-2009	2008
Atropine	6'138	1'455	408	5
Ephedrine	26'552	7'977	209	5
Insuline rapide	130	47	542	114
Isoprenaline	0	0	113	18
Ketamine	3'413	995	650	217
Phenylephrine	17'255	6'326	17	3

N.B. Le pourcentage représente le pourcentage des consommations totales alors que la taille de la tranche représente la proportion du CIVAS dans le service.

En analysant les consommations de l'anesthésiologie, il ressort clairement que ce service est le plus grand consommateur avec une moyenne en 2008 de 93% des consommations totales pour la kétamine, 85% pour l'éphédrine, 84% pour la phényléphrine et 72% pour l'atropine. Tous ces CIVAS ont d'ailleurs été développés à la demande de l'anesthésiologie.

L'éphédrine est le CIVAS le plus utilisé sur ces cinq dernières années, spécialement par l'anesthésiologie (83%), avec une consommation totale de 26'500 emballages. En ayant atteint une quantité de 10'000 commandes en 2007, l'éphédrine a été sous traitée par la pharmacie à l'industrie.

La phényléphrine se trouve au deuxième rang avec une moyenne de 7'000 commandes par an et une consommation de 20'000 emballages depuis son introduction. (cf. Annexe 1, tableau 20,21) Elle est également principalement consommée par l'anesthésiologie avec près de 6'500 commandes en 2008. Depuis 2006, la pharmacie des HUG a développé la kétamine sous forme de seringue prête à l'emploi de 10ml=10mg. Plus de 3'500 seringues ont été commandées par les services depuis lors dont 97% par l'anesthésiologie. Elle est aussi disponible sous forme de solution injectable à deux

concentrations : Ketalar® fiole de 20ml=200mg (10mg/ml) utilisée en pédiatrie et Ketalar® fiole de 10ml=500mg (50mg/ml). La kétamine est généralement utilisée comme anesthésique général à une concentration de 50mg/ml mais parfois utilisée comme antalgique à une concentration de 1mg/ml. Utilisée comme antalgique, la kétamine nécessitait donc une dilution à risque qui a abouti à trois cas d'erreur graves liés à chaque fois à un oubli de cette dernière. C'est la raison qui a motivé l'élaboration du CIVAS de kétamine. [16]

2.2 Comparaison des dilutions standards entre les services

Comparer les dilutions variables dans les trois services permet de mettre en contraste la diversité de pratique. Dans la perspective de développer de nouveaux CIVAS, il est essentiel de définir le dosage, le volume et la concentration des produits finaux et de standardiser les pratiques pour qu'ils soient utilisés par le plus grand nombre.

2.2.1 Méthode

Ainsi, à partir des trois protocoles d'administration (SIA, SU, A), les dilutions différentes ont été mises en évidence. Une première étape du développement serait de s'accorder sur la forme standard d'utilisation. La comparaison complète des dilutions entre les trois services détaillées par médicament et par technique d'administration est exposée en Annexe 2.

2.2.2 Résultats

21 médicaments sont utilisés conjointement par les services de soins suraigus à près de 55 dilutions différentes. La majorité des dilutions est déjà bien standardisée et il ne sera pas nécessaire de s'accorder sur la meilleure concentration à considérer lors d'une prise de décision. Le tableau 6 ci-dessous résume la situation :

Tableau 6 : Médicaments et dilutions communes aux services

	SIA +SU	SIA + A	SIA + A + SU
Médicaments communs	14	3	6
Dilutions communes	19	5	7

Par contre, certains médicaments présentent quelques disparités intéressantes. Sur les 21 médicaments étudiés, 11 sont concernés par des particularités de dilution ; soit spécifiques à un service (voir midazolam et fentanyl) soit hétérogènes entre les services.

Tableau 7 : Dilutions différentes dans les trois services

Médicament	SIA	SU	Anesthésiologie
INSULINE RAPIDE CIVAS 50UI =50ml Fiole 1'000UI=10ml	PS 50UI=50ml CIVAS	PS 50UI=50ml Fiole1'000UI =10ml	
NORADRENALINE Amp.4mg=4ml Amp.10mg=10ml	PS 4mg=4ml 40ml		PS 5mg=5ml 50ml
FENTANYL Amp.0.5mg=10ml	PS 2.5mg=50ml	Bolus 0.5mg=10ml	Bolus 0.5mg=10ml
MIDAZOLAM Amp.50mg=10ml	PS 250mg=50ml	PS 50mg=10ml 50ml	PS 50mg=10ml 50ml
HEPARINE Fiole 20'000UI=48ml	PS 20'000UI=48ml	Perf 20'000UI=48ml 298ml	

L'insuline est utilisée aux SIA et au SU à une dilution commune de 50UI/ml à 50ml mais elle doit être préparée au SU alors qu'elle est disponible en CIVAS au SIA. (cf. paragraphe 2.1.2) L'uniformisation concernerait plutôt la forme du médicament mise à disposition plutôt que la dilution en tant que telle. La noradrénaline est utilisée en pousse-seringue (PS) de 50ml à 200µg/ml aux SIA et au SU ainsi qu'à 100µg/ml aux SIA et en anesthésiologie. Pour cette dernière concentration, elle est préparée de deux manières différentes : au SIA à partir d'une ampoule de 4mg=4ml ad 40ml et en anesthésiologie à partir d'un flacon de 10mg=10ml dont 5ml sont prélevés et compléter ad 50ml. Un ajustement entre les deux services pourrait être envisagé en mettant à disposition de l'anesthésiologie l'ampoule à 4ml=4mg et retirer le flacon à 0.01%, qui en plus génère du gaspillage.

Deux médicaments- le fentanyl et le midazolam- sont administrés purs aux SIA en PS de 50ml à 2.5mg pour le fentanyl et en PS de 50ml à 250mg pour le midazolam lors d'une analgésie et sédation à long terme. Ces dilutions inhabituelles concernent uniquement ce service. En comparaison, dans les autres unités le fentanyl est administré en bolus de 10ml à 0.5 mg et le midazolam en PS de 50ml à 50mg.

L'héparine a subit récemment un changement de conditionnement pour être plus adaptée aux besoins des services. Elle est maintenant disponible sous forme de fiole de 48ml à 20'000UI commandée communément par les SIA et le SU et administrée en PS. Aux urgences, elle est également administrée en perfusion de 250ml. L'héparine semble ainsi avoir trouvé sa mise à disposition optimale.

Les protocoles d'administration affichent de nombreuses dilutions différentes pour l'adrénaline, utilisée en PS, bolus et perfusion. Avant l'observation, il aurait été difficile de trouver une dilution commune mais l'observation en milieu clinique a révélé que la majorité des dilutions se rejoignait entre les trois services. En effet, l'adrénaline est plus souvent administrée en bolus à trois dilutions habituelles qu'en PS, où l'on préfère la noradrénaline. Le cas de ces deux médicaments sera discuté dans le paragraphe 3.3.3.

2.3 Conclusion

Les statistiques de consommation ont permis d'établir un premier état des lieux sur la consommation de chaque service de soins suraigus pour chaque CIVAS particulier et d'avoir une vue d'ensemble statistique de la situation. En conclusion, l'anesthésiologie est le service à l'origine de la plupart des demandes en CIVAS et le plus grand consommateur au contraire des SIA et du SU.

Cependant, une commande ne traduit pas forcément un besoin ou une consommation. Par exemple, l'isoprénaline est commandée par les urgences en prévision de la pose d'un pacemaker mais n'est que très rarement utilisée. Le CIVAS finit la plupart du temps à la poubelle sans avoir été utilisé. La comparaison des dilutions standards a permis de se familiariser avec les pratiques infirmières avant l'observation sur le terrain mais montre également vite ses limites. Les protocoles ne sont pas systématiquement mis à jour et ne reflètent pas toujours ce qui se passe dans les unités de soins.

Ce premier stade de l'étude reste une approche théorique nécessaire mais pas suffisante pour obtenir une photographie fidèle de la réalité. C'est dans cette optique que, la deuxième partie de cet état des lieux va se dérouler directement en milieu clinique par de l'observation directe.

3 UTILISATION DES MEDICAMENTS INJECTABLES DANS LES UNITES DE SOINS SURAIGUS

3.1 Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et prospective réalisée sur une période de treize jours aux soins intensifs adulte (SIA) et au service des urgences (SU) des HUG. Afin de récolter au mieux les données observées, une grille d'observation a été élaborée. Cette observation a été complétée par des entretiens semi-structurés avec des infirmiers pour rendre compte des éventuels problèmes rencontrés par les soignants dans leur pratique quotidienne de l'utilisation des médicaments injectables.

3.1.1 Grille de récolte d'information

La grille, exposée en Annexe 3, a été élaborée pour être utilisée aussi bien aux SIA qu'au SU afin d'englober toutes les observations en rapport avec la préparation d'un médicament injectable. (1 médicament = 1 grille). Elle comprend une partie d'identification du médicament (dosage, volume, forme galénique) ainsi que du lieu d'observation et plusieurs aspects de la préparation d'un médicament injectable comme le processus de préparation, d'administration et d'étiquetage. Elle englobe également les notions d'asepsie et d'ergonomie générale.

3.1.2 Récolte des données par observation sur le terrain et entretiens

Avant de commencer les observations, une fiche de présentation a été rédigée et affichée afin d'informer le personnel soignant sur le but et les modalités de ce travail de recherche. (Annexe 4) Les observations se sont déroulées pendant quatre semaines au SU à raison de 2 demi-journées par semaine durant le mois de mars 2009 et pendant les matinées de la semaine du 23 mars aux SIA.

Le SU est composé de 18 box repartis en trois secteurs : le jaune (3), le bleu (6) et le mauve (9) et de 33 unités d'observation. L'observation aux urgences s'est concentrée sur le secteur jaune et bleu (6 box d'urgences et 3 box rouges de réanimation) et à chaque fois, trois infirmières chacune responsable de trois box ont été suivies. (ratio infirmière : patient = 1:3)

En ce qui concerne les SIA, ils sont repartis en 2 sites : le site E et le site D. L'observation s'est déroulée uniquement au site E, qui comprend 24 lits repartis dans 8 box. On y trouve également deux box d'isolement qui ne seront toutefois pas compris dans cette étude. Aux SIA, une infirmière s'occupe d'un patient (ratio 1:1) sauf les weekends et les jours fériés (ratio 1:2). Les entretiens semi-structurés ont eu lieu fin avril avec trois infirmiers de chaque service durant lesquels une grille de questions ouvertes a été utilisée comme fil conducteur (Annexe 5). Ces entretiens ont ainsi permis de compléter et d'approfondir les observations récoltées sur le terrain.

3.2 Résultats et discussion de l'étude observationnelle

Pour des raisons de clarté, il a volontairement été choisi de présenter certains résultats et la discussion correspondante sous un même chapitre.

Les médicaments injectables sont disponibles la plupart du temps sous forme de solution concentrée à diluer ou de lyophilisat à dissoudre juste avant l'utilisation. Une minorité d'entre eux sont disponibles prêt à l'emploi (CIVAS).

Le nombre d'observations faites sur ces 13 jours s'élève à 115, 57 aux SIA et 58 au SU. 73 seringues, 41 poches et 1 flacon ont été préparés. Les poches ainsi que le flacon ont été administrés sous forme

de perfusion (42), et les seringues ont été administrées en PS (31), en push (25) et en intraveineux lent (17).

Tableau 8 : Résumé des observations

Situation	Total	SIA	SU
Urgence	20	6	14
Réanimation	20	5	15
Stress	8	4	4
Routine	67	42	25
Forme	Total	SIA	SU
Seringues	73	33	40
Poches	41	24	17
Flacon	1	0	1
Technique	Total	SIA	SU
Bolus/Push	25	6	19
Perfusion	42	24	18
IV lent	17	6	11
PS	31	21	10

Les deux figures 8 et 9 ci-dessous montrent les classes de médicaments préparés pendant l'observation et la situation dans laquelle ils l'ont été. Les grandes classes concernées sont les sédatifs/analgésiques (22%), les cardio-actifs (18%), les anti-infectieux (17%) et les médicaments maintenant l'homéostasie (13%). Près de 60% des médicaments ont été préparés en routine, 17% en situation d'urgence (état grave du patient), 17% lors d'une réanimation et finalement 7% en situation de stress (charge de travail élevée, stress psychologique).

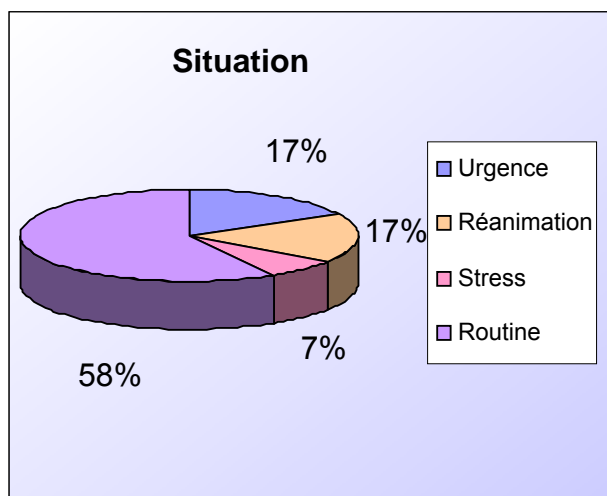


Figure 8: Situation pendant la préparation

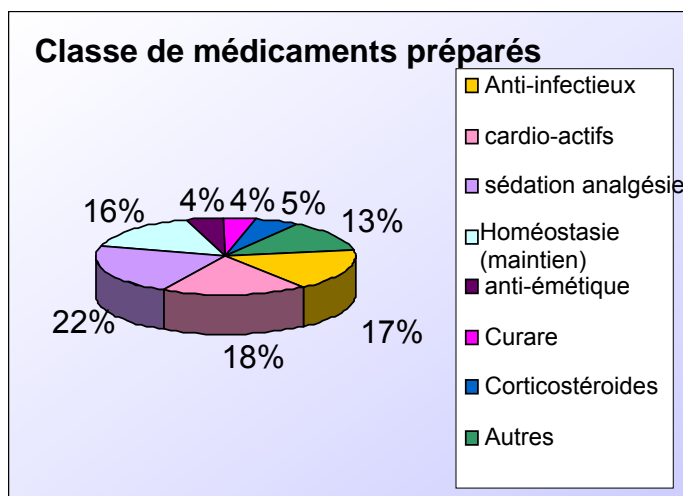


Figure 9: Classe de médicaments préparés

A titre de comparaison, une méta-analyse s'est intéressée aux erreurs d'administration des médicaments injectables aux SI et a fait le lien entre l'erreur et la classe thérapeutique. [10] La classe thérapeutique est un facteur de risque : les cardio-actifs sont à l'origine de 24% à 33% des erreurs médicamenteuses, les sédatifs/analgésiques de 26%, les anticoagulants de 11% à 20% et les antibiotiques de 13%. D'autres facteurs de risque provenant du patient (sévérité de la maladie, âge extrême, besoin de ventilation), du soignant (manque de sommeil, état psychologique, manque d'expérience), de l'organisation (condition de travail difficile, ratio infirmière : patient bas) et de

l'environnement (situation de stress, changement fréquent des doses, SI de médecine vs de chirurgie) augmentent la survenue d'erreur.[10] Selon une autre étude [17], les erreurs surviennent d'ordinaire dans les situations de routine (69%) et moins fréquemment lors d'une admission (8%) ou en situation d'urgence (4%). Ces résultats suggèrent qu'une attention particulière devrait être aussi portée aux préparations faites en routine.

3.2.1 Processus de préparation et administration

L'administration de médicaments est plus fréquente en seringue (73) qu'en poche (41) car elle permet de réduire considérablement le volume de liquide injecté. Cette pratique est primordiale chez des patients pouvant recevoir jusqu'à quinze médicaments en même temps pour éviter une surcharge hydrique. Pour préparer une poche de perfusion, le soignant prélève la quantité de principe actif désirée et l'injecte dans la poche, la tubulure est ensuite fixée. Pour préparer une seringue, il prélève la quantité voulue directement avec la seringue d'administration et dilue éventuellement en prélevant le volume nécessaire de solvant, généralement du NaCl 0.9% ou du glucose 5%. L'eau distillée pour injectable est également utilisée, spécialement pour la reconstitution d'antibiotiques.

Pour connaître les conditions de reconstitution et de dilution des médicaments injectables, les infirmiers ont à leur disposition des protocoles de recommandations d'utilisation. Ils sont affichés dans chaque pharmacie et les dilutions recommandées sont respectées dans tous les cas.

Tableau 9 : Préparation et administration

Temporalité d'administration	Total	SIA	SU
Immédiat <15min	73	37	36
Retardé >15min	42	20	22
Temps de préparation	Total	SIA	SU
<1min	45	16	29
>1min	49	25	24
>3min	21	16	5

Le temps de préparation a été estimé selon les critères suivant : <1min pour les médicaments dont la préparation a été effectuée en moins d'une minute, >1min pour celle préparée entre 1 et 3 minutes et >3min pour les autres. Les médicaments préparés simultanément ont été considérés comme une préparation pour l'estimation du temps de préparation. Les résultats détaillés sont présentés en Annexe 6.

80% des médicaments injectables sont préparés en moins de trois minutes. Les résultats (cf. tableau 9) montrent une différence entre les SIA et le SU. Plus de 50% des préparations ont été préparées en moins d'une minute au SU et moins de 10% des préparations en plus de trois minutes contre 30% pour chacune de ces catégories aux SIA. Cette différence est expliquée par le fait qu'aux SIA les soignants sont plus fréquemment amenés à préparer plusieurs médicaments à la fois.

Une recommandation du GRESI (Groupe de Référence en Soins Infirmiers des HUG) [18] demande que la personne qui prépare le médicament soit la même que celle qui injecte le médicament. Cette recommandation est respectée dans ¾ des cas. (cf. tableau 34, Annexe 6)

40% des médicaments préparés n'ont pas été administrés immédiatement (< 15 minutes). Ce chiffre soulève une autre problématique des services de soins suraigus : les médicaments préparés à l'avance. Les recommandations de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) [19] préconisent de ne pas préparer les médicaments à l'avance à l'exception des médicaments de l'urgence et indiquent que le taux d'erreur avec des conséquences sérieuses est justement plus élevé dans ces services suraigus.

Bien que les résultats obtenus (cf. tableau 9) indiquent que 38% et 35% des médicaments ont été préparés à l'avance aux SIA et au SU, cette problématique est plus fréquente aux SIA car 45

observations supplémentaires ont été faites et ne sont pas comprises dans ces pourcentages. Il s'agit de médicaments préparés en dehors des heures d'observation mais laissés sur la paillasse ou au lit du patient. Ce phénomène est essentiellement dû au fait que pendant certaines périodes (après-midi, nuit, week-end), les soignants sont en effectif réduit et anticipent plus la préparation des médicaments. Ce phénomène survient également quand le patient part en examen. Quatre médicaments sont particulièrement touchés, comme l'illustre la figure 10 ci-dessous :

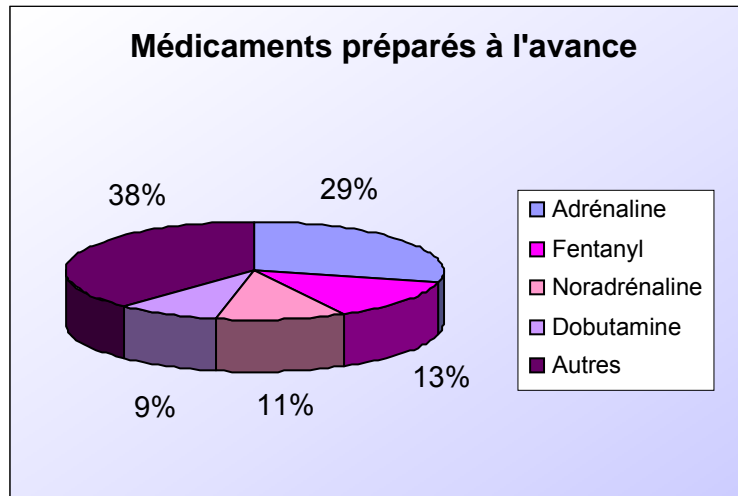


Figure 10 : Médicaments concernés par la préparation en avance

3.2.2 Etiquetage

En ce qui concerne l'étiquetage, 97 médicaments préparés ont été étiquetés. Les 18 restants ont été administrés sans étiquette mais tous ont été administrés immédiatement après la préparation. Sur les 97 médicaments étiquetés avec le nom du médicament, voici ce que contenaient en outre les différentes étiquettes :

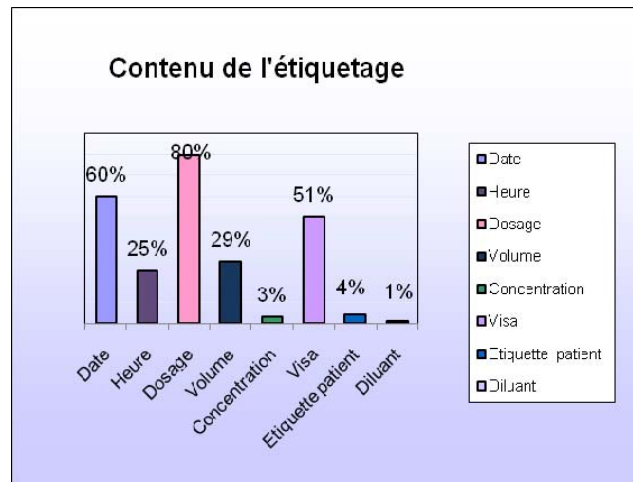


Figure 11 : Contenu des étiquettes

Ces résultats montrent que l'étiquetage n'est pas fait conformément aux recommandations professionnelles (GRESI) : il devrait toujours contenir le dosage, la date, l'heure, la signature de l'infirmier qui l'a préparé et pour les poches de perfusion le débit, la durée de la perfusion, l'heure de la pose et l'heure de la fin. L'observation a relevé que la qualité de l'étiquetage dépend plus de la personne que de la situation. En effet, ce sont souvent les médicaments préparés en même temps par la même personne qui ne sont pas étiquetés.

Les médicaments impliqués sont ceux administrés par voie intraveineuse lente (IVD) immédiatement par la même personne qui les prépare, typiquement un antiémétique. Une autre recommandation suggère que l'étiquetage devrait être fait avant de préparer la seringue ou la poche mais la réalité est tout autre. Sur 115 observations, une seule a montré que l'étiquetage a été effectué avant la préparation du médicament.

3.2.3 Asepsie

Les recommandations du GRESI [18] ont été considérées afin d'établir les critères sur lesquels le niveau d'asepsie est évalué. Il inclut la désinfection de la paillasse, des mains avant et après la préparation ou le port de gants stériles, la désinfection de toutes les surfaces à perforer avec des compresses stériles et un désinfectant.

Tableau 10 : Résumé des résultats d'asepsie des préparations

Asepsie	Total	SIA	SU
Mains	27	20	7
Ampoule	9	7	2
Bouchon	12	10	2
Compresse stérile	26	24	2
Ports de gants	16	11	5
Aucune désinfection	55	13	42
Score aseptique	Total		
0	55	(48%)	
1	34	(30%)	
>2	26	(23%)	

Au niveau de l'asepsie, comme l'expose le tableau 10 ci-dessus, 55 médicaments (48%) ont été préparés sans aucune précaution aseptique dans les deux services confondus. Si on analyse plus en détail ces chiffres, on remarque que 79% des médicaments préparés aux urgences et 23% aux SIA l'ont été sans aucune mesure aseptique. Les détails de ces résultats sont présentés en Annexe 6.

Les règles d'asepsie du GRESI ne sont pas du tout respectées. Une première remarque soulevée est que les infirmières ne se désinfectent que très rarement les mains avant la préparation d'un médicament injectable mais par contre la désinfection devient systématique après contact avec le patient. Cette première impression a été confirmée par les chiffres puisque seulement dans 12% des cas au SU et 35% aux SIA, les soignants se sont désinfectés les mains. (cf. Tableau 10 ci-dessus)

Le respect des bonnes pratiques varie considérablement d'un soignant à l'autre, et souvent lorsqu'un soignant se désinfecte les mains, il prend également toutes les autres précautions nécessaires (désinfection du septum, de l'ampoule). En additionnant les actes aseptiques de chaque préparation (1 point par acte p. ex désinfection des mains, de l'ampoule) un système de score aseptique a été établi. De cette façon, trois catégories de soignants ont pu être mises en évidence : les premiers qui prennent toutes les précautions, les seconds qui se désinfectent les mains et les derniers qui ne prennent aucune mesure aseptique. (23 %, 30% et 48% des soignants respectivement)

Les résultats exposés dans le tableau 10 ci-dessus mettent en évidence le port des gants lors de la préparation des médicaments à 16 reprises (14%). Cependant, ce geste ne traduit pas une précaution aseptique mais plutôt une mesure d'hygiène personnelle : le port de gants est systématique quand il y a risque de contact avec du sang (patient hémorragique en urgence).

3.2.4 Ergonomie générale

Finalement, l'ergonomie générale est le volet qui pose le moins de problème dans les unités. Dans 80 % des cas, l'infirmier n'a pas été interrompu pendant sa préparation (pas de BIP, ni de téléphone ou d'alarme) et la majorité des interruptions (87%) sont des discussions non professionnelles entre collègues. (cf. tableau 44, Annexe 6)

Tableau 11 : Médicaments préparés simultanément

Préparation simultanée de médicaments	TOTAL	SIA	SU
Nombre	57	35	22
Pourcentage	50%	61%	38%

Dans 50% des observations, le soignant était amené à préparer plusieurs médicaments simultanément, allant de 2 à 5 médicaments. Cette situation concerne spécialement le service des SIA, comme le montre le tableau 11 ci-dessus. Ce résultat révèle un autre problème : le risque de confusion entre les médicaments préparés en même temps et un risque d'erreur ainsi plus élevé. Tout le matériel nécessaire à la préparation était disponible sur place dans 91% des cas et les rares exceptions concernent les médicaments stockés au frigo et les stupéfiants. Le détail de ces résultats se trouve en Annexe 6.

3.2.5 Résultats des entretiens

Six soignants ont été questionnés entre autre sur les médicaments injectables qu'ils considéraient à haut risque pour le patient ainsi que sur les trois médicaments qu'ils jugeaient prioritaires à développer sous forme prête à l'emploi. Les réponses sont résumées dans les tableaux 12 et 13 suivants.

Tableau 12: Médicaments à risque pour le patient

Médicament	Dose	Technique	Cité
Adrénaline	1mg/10ml	Bolus	6
Noradrénaline	4mg/40ml	PS	5
Amiodarone	600mg/48ml	PS	3
Fentanyl	2.5mg/50ml	PS	1
Clonazépam	1mg/2ml	IV lent	1
Atropine	1mg/2ml	Bolus	1
KCl	50mmol	Perfusion	1
Dopamine	500mg/50ml	PS	1

Tableau 13 : Candidat CIVAS prioritaire

Médicament prioritaire	Cité
Adrénaline	6
Noradrénaline	3
Amiodarone	1
Fentanyl	1
Atropine	1
Clonazépam	1
Morphine	1
Nitroglycérine	1
Aspegic 250mg	1

En outre, il leur a été demandé de classer cinq critères de décision différents par ordre de priorité (1^{er} =5 pts => 5^{ème} =1 pt). Un classement a ainsi pu être établi et voici ce qui est ressorti des entretiens.

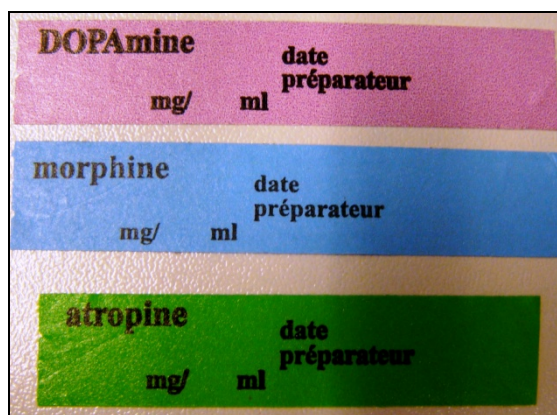
Tableau 14 : Critères de décision

Critères de décision	SCORE	RANG
Urgence	29	1
Préparation complexe	21	2
Risque de confusion	15	3
Fréquence d'utilisation	14	4
Médicament dangereux	13	5

Le critère d'urgence est le plus important à prendre en considération pour les soignants travaillant sur le terrain. Le processus de préparation joue également un grand rôle dans la prise de décision. Ensuite, le risque de confusion, la fréquence d'utilisation ainsi que la « dangerosité » de la molécule viennent dans un troisième temps de réflexion.

En ce qui concerne l'étiquetage, les entretiens ont permis de confirmer que le non étiquetage des médicaments administrés immédiatement en IVD est fréquent et admis dans les deux services. Les médicaments d'urgence sont généralement bien étiquetés mais les antibiotiques et les antiémétiques paraissent moins dangereux. C'est pour cette raison qu'ils ne nécessiteraient pas obligatoirement d'étiquette. Il est également commun de laisser couler une perfusion sur une heure sans étiquetage aux SIA bien que cette pratique soit dangereuse pour des raisons de confusion de poche et d'incompatibilités médicamenteuses.

Deux avis divergents à propos des étiquettes sont ressortis. Pour certains, l'étiquetage n'était que partiellement fait, une raison étant la difficulté d'écrire sur ces étiquettes (stylo spécial requis et manque de place pour écrire dans les items). Pour les autres, ces étiquettes sont vraiment optimales (code couleur, champ pré imprimé) et représentent un gage de sécurité : le fait de devoir remplir les champs les obligent à une attention supplémentaire et responsabilise en quelque sorte l'infirmier qui prépare le médicament.



Figures 12 et 13 : Etiquettes

3.3 Discussion

3.3.1 Asepsie et étiquetage

L'immersion en milieu clinique représente une très bonne méthode de détection et de compréhension des besoins des soignants. Malgré tout, la présence d'un observateur direct pendant la préparation des médicaments injectables constitue une limitation (Effet Hawthorne). Le personnel peut se sentir perturbé et surveillé donc agir d'une façon inhabituelle. Il est connu que cet effet s'estompe rapidement.

Les résultats obtenus pour l'asepsie peuvent sembler mauvais mais en comparaison avec d'autres études similaires entreprises en Grande-Bretagne, en Allemagne et en France, les HUG font bonne figure. En Grande-Bretagne, la place dédiée à la préparation n'a jamais été nettoyée (0%) et les mains n'ont jamais été désinfectées (0%) avant la préparation des injectables. [20] Les résultats obtenus aux SIA (35% de compliance) pendant cette étude correspondent à la littérature [21], qui évoque 36% de compliance pour l'hygiène des mains dans ce type de service. Par ailleurs, cette même étude montre que les services de soins aigus sont les moins bons élèves contrairement à la pédiatrie où la compliance atteignait près de 60%. Les urgences avec 12% de compliance devraient prendre plus de précaution avant un acte aseptique. La désinfection des mains avant un acte aseptique fait partie des cinq indications à l'hygiène des mains [22] tout comme : avant et après contact avec le patient, après contact avec des liquides biologiques ou objets à proximité du patient et après retrait des gants. Pittet et al. ont montrés que la compliance était plus élevée après contact avec des fluides biologiques et

des plaies qu'avant la préparation ou l'administration IV d'un médicament. [21] Ces résultats corroborent avec l'observation qui a montré que les soignants se protègent (port de gants) mais ne pensent pas systématiquement à protéger le médicament préparé (désinfection des mains, des surfaces à perforer) d'une éventuelle contamination de leur part.

3.3.2 Les médicaments et leur problématique

Bien que l'ergonomie générale du service n'ait pas occasionné d'ennui particulier, la redondance de remarques a soulevé un problème de logistique pour plusieurs médicaments particuliers. Passons-les en revue.

☆ **Amiodarone**

Le conditionnement primaire de l'amiodarone (Cordarone®) n'est pas adapté à son utilisation. Elle se présente sous forme d'ampoule de 3ml à 150mg alors que le dosage utilisé dans ces US est de 300mg en bolus ou 600mg en PS. Deux ou quatre ampoules sont systématiquement cassées pour avoir le dosage désiré, puis diluées avec du G5% ad 20ml ou 48ml respectivement. Une solution serait de changer le dosage de l'ampoule et la mettre directement à 300mg pour l'avoir sous un dosage plus adapté et éviter ainsi une étape susceptible de provoquer une erreur.

☆ **Vitamine B₁**

La vitamine B₁ est disponible en ampoule d'1ml à 100mg (Benerva®). Elle est utilisée lors de cardiopathie d'origine alcoolique à une dose de charge de 300mg (= 3 ampoules). Là aussi, le processus de casser plusieurs ampoules prend du temps et multiplie les risques d'erreur d'asepsie par trois. De plus, la vitamine B₁ a une odeur désagréable.

☆ **Midazolam**

Le midazolam (Dormicum®) est administré en PS à une dose de charge de 250mg dans 50ml. Par contre, dans la pharmacie d'étage, il se présente en ampoule de 10ml à 50mg. Il faut là encore en casser cinq pour obtenir le dosage et le volume désiré. Une solution serait de mettre à disposition ce médicament sous forme de fiole de 50ml à 250mg (comme la dobutamine) mais malheureusement aucun conditionnement adapté ne semble être disponible sur le marché actuellement.

☆ **KCl**

Il est disponible dans les pharmacies d'étage sous forme de fiole de 20 ml à 20mmol. Le dosage utilisé est soit de 30mmol, soit de 50mmol. Les soignants sont donc amenés à utiliser à chaque fois une ampoule et demie ou deux ampoules et demie (gaspillage à chaque préparation). Néanmoins, le chlorure de potassium (KCl) se trouve également sous forme de fiole de 50ml à 50mmol mais n'est apparemment pas disponible dans les pharmacies des services. Les conséquences d'un surdosage et le fait que tous les patients recevant du KCl en perfusion ne sont pas sous monitoring cardiaque, peuvent être deux raisons expliquant cette situation dans les pharmacies des US.

Certains médicaments sont déjà disponibles sous forme prête à l'emploi au sein des HUG mais ne sont pas utilisés aux urgences.

☆ **Atropine**

L'intérêt d'introduire cette molécule sous forme prête à l'emploi dans un tel service semble évident. Premièrement, l'atropine est utilisée lors de bradycardie grave donc en **situation d'urgence** et nécessite une préparation de la part du soignant (risque lié au manque d'asepsie). Dans les pharmacies de SU, l'atropine se présente sous forme d'ampoule d'1ml à 0.5mg et non pas sous forme de seringue CIVAS 1mg à 10ml. Le dosage utilisé est de 0.5mg ou 1mg. Dans ce dernier cas, le soignant doit casser 2 ampoules au lieu d'avoir un CIVAS déjà tout prêt. En outre, elle est souvent sujette à une préparation à l'avance dans la prévision de la pire situation et souvent finalement pas

utilisée par les soignants, ce qui engendre un gaspillage. Tous ces arguments convergent donc vers l'introduction logique de ce médicament sous forme prête à l'emploi aux urgences.



Figure 14 et 15: Atropine aux urgences et atropine aux SIA

☆ **Insuline**

Comme déjà discuté sous le point 2.1.2, l'insuline est disponible sous forme de seringue de 50ml à 50 UI mais est préparée au SU par l'infirmière à cette même concentration et à ce même volume final. Le risque de contamination microbiologique et le risque réel d'erreur de dilution étant donné le petit volume prélevé constituent deux arguments en faveur de l'introduction de l'insuline en CIVAS aux urgences. D'autant plus que cette forme prête à l'emploi est déjà disponible au HUG et ne nécessiterait aucun développement.

☆ **Morphine**

Une solution de morphine prête à l'emploi est très demandée par le personnel infirmier des urgences. Les soignants ont à disposition une ampoule d'1ml à 10mg à partir de laquelle ils préparent une seringue de 10ml d'1mg/ml de Morphine HCl. Ils prélèvent le contenu de l'ampoule dans une seringue et la complète ad 10ml avec du NaCl. Etant donné que la morphine se trouve dans la pharmacie à stupéfiant et qu'ils doivent inscrire chaque ampoule qu'ils sortent de la pharmacie, tout ce processus prend un certain temps. En même temps, en bout de chaîne, il y a les patients algiques qui attendent parfois de longues minutes (charge de travail, urgence imprévue...). Une ampoule de 10ml à 10mg, est disponible aux HUG mais les urgences ne semblent pas en être informés.

La partie d'observation n'a pas relevé de problème flagrant par rapport à la préparation des antibiotiques excepté le temps de préparation généralement plus long. Cette étude émettrait plus la conclusion que mettre à disposition des poches d'antibiotiques prêtes à l'emploi reviendrait à améliorer le confort infirmier plutôt qu'à répondre à une demande vitale. Ceci reviendrait à un déplacement de temps de travail (infirmier -> pharmacien) et dans le cadre d'une même institution n'apporterait aucune plus-value. Par contre, la revue de la littérature montre un intérêt de la pharmacie hospitalière pour les antibiotiques. Ce sont des médicaments touchés par le problème d'administration au mauvais moment et d'après Chan et al. l'introduction de forme prête à l'emploi apporterait une nette amélioration de ce type d'erreur d'administration. [23] Un autre argument serait le problème lié à l'asepsie (préparation et administration longue). D'ailleurs la plupart des antibiotiques déjà développés au HUG l'ont été pour le service d'ophtalmologie, où une qualité microbiologique optimale est requise.

3.3.3 Médicaments candidats prioritaires CIVAS

☆ **Fentanyl 50µg/ml à 50ml**

Il serait intéressant de développer le fentanyl sous forme de seringue prête à l'emploi de 50ml à une concentration de 50µg/ml pour les SIA et cela pour plusieurs raisons.

La première est la préparation laborieuse qui demande au soignant de casser à chaque fois 5 ampoules de 10ml pour avoir un volume final de 50ml. Avoir un CIVAS pourrait en outre assurer une meilleure traçabilité dans la gestion de ce stupéfiant car dans les situations de stress et comme ils utilisent plusieurs ampoules pour une préparation de médicaments, la traçabilité n'est pas optimale. A la dispensation, l'infirmier doit noter chaque sortie de stock sur la carte de suivi et la traçabilité pourrait être améliorée s'il n'y avait qu'une fiole ou seringue prête à l'emploi. Une première étape serait de mettre à disposition des soignants une fiole comme la dobutamine de 50ml à 2.5mg voir de développer un CIVAS comme l'insuline. Un tel conditionnement (fiole) est d'ailleurs disponible en Allemagne.

☆ **Adrénaline à 100µg/ml à 10ml**

L'adrénaline a été citée à chaque entretien comme un des trois médicaments prioritaires à développer sous forme prête à l'emploi. (cf. tableau 13) Elle est disponible sous forme d'ampoule de 1mg à 10ml et de 5mg à 5ml au SIA et sous forme d'ampoule de 1mg à 1ml au SU.



Figure 16 : Les trois emballages d'adrénaline

Elle est utilisée par voie intraveineuse lors de réanimation cardio-pulmonaire, lors d'un choc anaphylactique ou d'état de choc. C'est principalement lors de ces administrations en bolus qu'il serait intéressant d'avoir une seringue prête à l'emploi à une concentration de 100µg/ml à un volume final de 10ml et une à 1mg/ml à 5ml. En effet, à chaque fois qu'il y a une possible réanimation, les infirmiers préparent systématiquement trois concentrations d'adrénaline : une à 10µg/ml pour titrer (tester la réponse du patient), une à 100µg/ml qui est la plus utilisée et si aucun effet n'est constaté il y a encore la concentration à 1mg/ml. Ces trois dilutions d'adrénaline sont préparées à l'avance simultanément (confusion), dans un état de stress (erreur), à partir de deux conditionnements primaires (confusion). Ce risque d'erreur est réel puisque Calabrese et al. ont montré qu'à elle seule, l'adrénaline représente 9% des erreurs médicamenteuses survenues aux SI. [24]

☆ **Noradrénaline**

Tout comme l'adrénaline, la noradrénaline (NA) a été citée par la majorité des soignants comme étant un médicament prioritaire à développer sous forme prête à l'emploi.

Les PS de NA sont fréquemment utilisés aux SIA et en salle d'opération. La NA est préparée dans les US à partir d'une ampoule de 4ml à 4mg qu'on dilue ad 40ml avec de G5% ou à partir d'une ampoule de 10ml à 10mg ad 50ml avec de G5% pour donner une concentration de 100µg/ml et 200µg/ml (deux étapes de préparation). C'est un médicament concerné par le gaspillage. Premièrement, elle est souvent préparée en avance à double pour assurer le relais du PS. Deuxièmement, la pratique de l'étiquetage des PS au SU n'est pas la même qu'aux SIA et l'infirmière des SIA jette la seringue quand un patient arrive car la seringue n'est pas étiquetée de la même manière.

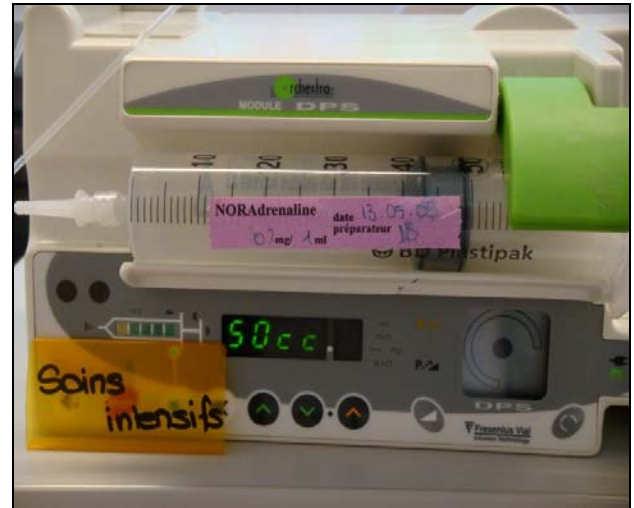
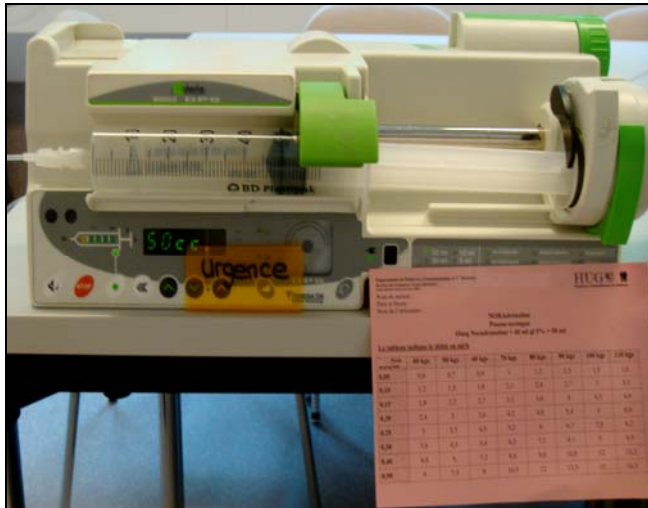


Figure 17 et 18 : Etiquetage des PS aux urgences et aux SIA

En plus du gaspillage engendré, un autre argument serait d'améliorer la continuité des soins entre le SU et les SIA et donc l'uniformité de pratique entre les services. Mettre à disposition des soignants une solution de NA prête en l'emploi pourrait nettement **améliorer la sécurité, l'économicité et la continuité des soins**. Là aussi, le risque est réel puisque la NA est responsable de 4.8% des erreurs médicamenteuses survenues aux SI selon Calabrese et al. [24]

Par contre, les données sur la stabilité à long terme des solutions de NA font défaut. Comme les autres catécholamines, la NA en solution est sujette à la dégradation par plusieurs mécanismes, comme l'oxydation, la cyclisation et la polymérisation. Cette dégradation est causée par l'oxygène, la chaleur, la lumière, l'alcalinité et la présence en trace d'éléments tels que le fer ou le cuivre. [25] Mais le déterminant le plus important pour la stabilité de la noradrénaline reste le pH de la solution finale, qui doit être ajusté entre 3 et 4.5. [26]

Une étude récente, s'est intéressée à l'évaluation de la stabilité de la NA dans des solutions de G5% et de NaCl 0.9% pendant une durée de 7 jours. La conclusion de cette étude est que les solutions de NA, aux concentrations fréquemment utilisées en clinique sont chimiquement stables pour 7 jours, à température et lumière ambiantes, qu'elles soient diluées dans des solutions de G5% ou de NaCl 0.9%. [25] Il semble primordial de réfléchir à cette possibilité d'autant plus que d'autres hôpitaux suisses s'y sont déjà intéressés. (cf. Annexe 8, tableau 56)

☆ Clonazépam

Ce dernier médicament n'a pas été observé directement mais il a été mentionné par le personnel soignant et l'enquête suisse a montré que des collègues s'y sont déjà intéressés. (cf. Annexe 8 tableau 56) C'est pourquoi, il semble important de relever la problématique concernée : la situation d'urgence dans laquelle les infirmiers sont amenés à le préparer. Le clonazépam (Rivotril®) est

administré en IVD ou en miniperfusion pour soigner l'état de mal épileptique. La première dose est préparée alors que le patient convulse (stress du soignant) et une deuxième dose est immédiatement préparée en prévision d'une prochaine crise éventuelle (susceptible d'être jeté).

3.3.4 Alternatives au CIVAS pour la sécurisation de la préparation des médicaments injectables

En vue d'améliorer tous les points faibles soulevés dans la partie « Résultats » et de prévenir les erreurs médicamenteuses, il existe de nombreuses alternatives au développement de formes prêtes à l'emploi. D'une manière générale, des mesures actives de contrôle et des mesures passives destinées à en renforcer l'efficacité sont combinées. La sensibilisation du corps infirmier au sujet des règles d'asepsie, de l'étiquetage et des médicaments préparés à l'avance semble nécessaire. Comme par exemple, pour la problématique des médicaments préparés à l'avance et le non étiquetage des perfusions au SIA, il serait judicieux d'intervenir auprès du personnel pour leur rappeler les recommandations. Au SU, l'étiquetage des poches et des seringues doit être revu. L'implication du pharmacien hospitalier en collaboration directe avec les soignants à travers **l'assistance pharmaceutique** est une première alternative intéressante. La rédaction et la diffusion de tableaux de dilutions des injectables permettent de standardiser les méthodes de préparation dans les unités de soins. Ces tableaux préviennent des erreurs de dilution et d'incompatibilités en précisant les associations médicamenteuses utilisables et la durée de conservation. L'instauration de ces protocoles constitue une barrière supplémentaire pour éviter les erreurs de préparation.

La gestion du stock et la **diminution de la ressemblance des médicaments** (amélioration de la reconnaissance visuelle des produits) est un sujet toujours d'actualité dans le but d'éviter les confusions. D'autant plus que les résultats (cf. tableau 11) indiquent que dans 50% des cas, l'infirmier est amené à préparer plusieurs médicaments simultanément et est ainsi exposé à un plus grand risque d'erreur de confusion.

Le risque de confusion inquiète certains soignants et ne doit pas être négligé. Les CIVAS peuvent apporter une sécurité supplémentaire comme l'a illustré l'exemple de l'insuline et de l'héparine mais poussé à l'extrême, ce concept pourrait lui-même créer des confusions. L'industrie a sûrement un grand rôle à y jouer pour sécuriser les problèmes de confusion (look-alike, sound-alike).



Figure 19 et 20 : Ressemblance look-alike entre le CIVAS phényléphrine et éphédrine

Comme les médicaments injectables sont reconstitués par l'infirmier juste avant l'administration, ils sont sujets à un ré-étiquetage qui peut être une source de confusion, d'oubli ou d'erreur. Une attention toute particulière a été portée à cette étape du processus et le projet initié en 1999 sur l'étiquetage et qui a permis de mettre à disposition depuis 2001 des étiquettes pré-imprimées a porté ses fruits. Les soignants sont dans l'ensemble satisfaits de ce système d'identification des seringues et des perfusions [27], exception faite de la difficulté d'écriture. Un nouveau projet s'étend à la Suisse romande, où une harmonisation de l'étiquetage et des dilutions est en cours. En attendant une mesure plus globale pour améliorer l'étiquetage, la prévention des erreurs d'étiquetage nécessite que chaque médicament soit reconstitué d'une seule séquence de gestes par la même personne, sans interruption ni changement de lieu. [19]

La complexité croissante et la vaste gamme des médicaments IV signifie qu'il est indispensable que la pharmacie hospitalière et l'industrie pharmaceutique travaillent ensemble afin d'identifier les priorités en terme de médicaments qui nécessiteraient une forme prête à l'emploi. [6] Pour corriger les problèmes de conditionnement mal adapté aux pratiques infirmières, tels que ceux soulevés sous le point 3.3.2, une solution serait dans un premier temps de chercher la disponibilité de conditionnement mieux adapté sur le marché suisse et mondial. Si aucune recherche n'aboutit, il pourrait être envisagé de collaborer avec l'industrie pour développer des médicaments plus adaptés (dosage ou volume). L'industrie pourrait également aider au niveau de l'étiquetage, en développant des étiquettes autocollantes qui permettrait de les transférer facilement sur la seringue et les poches de perfusion. La littérature montre que la charge de travail est associée à un risque élevé d'effets indésirables. L'équipe soignante interrogée au cours d'une étude, [17] a reporté que la communication orale ou écrite était un facteur contributif fréquent à des erreurs. Elle a estimé que la fatigue, le stress et la charge de travail était un facteur contributif à la survenue d'erreur à 32% alors que le changement récent du nom de marque y contribue à 18% et la violation du protocole standard à 9%. Sachant qu'une erreur sur 100 peut aboutir à un dommage permanent ou la mort, un changement dans la culture d'organisation reste un grand challenge pour améliorer le système des soins médicaux. Le pharmacien hospitalier contribue grandement à la gestion du risque médicamenteux à l'hôpital à travers sa présence dans les unités de soins (assistance pharmaceutique) et par le report d'incident médicamenteux. En guise de conclusion, toute action minimisant le risque d'erreurs ou augmentant la qualité des soins vis à vis du patient, tout en réduisant les coûts est d'un impact important pour le management de la santé. La fourniture de doses unitaires prêtes à l'emploi devient un aspect essentiel de la bonne pratique pharmaceutique tout comme les services de préparation des nutriments parentéraux des cytostatiques l'ont maintenant clairement démontré. [6]

3.4 Conclusion

L'asepsie dans les unités de soins constitue un point faible à prendre en considération lors d'une réflexion pour l'optimisation des conditionnements et pour la sécurisation de la préparation des médicaments injectables.

Le projet d'étiquetage a permis de mettre à disposition des étiquettes couleur qui s'inscrivent dans la gestion du risque d'erreur de préparation. Toutefois, un rappel de la nécessité de la présence d'une étiquette sur chaque seringue ou poche et pour tout médicament confondu devrait être entrepris.

Certains médicaments, notamment l'adrénaline et le fentanyl, se sont montrés problématiques et gagneraient à être pris en considération afin d'améliorer la sécurité et alléger la charge de travail des soignants.

Finalement, les entretiens avec les soignants ont permis de mettre en évidence une réelle demande de médicaments injectables prêts à l'emploi. Tous les soignants interrogés, aussi bien au SU qu'aux SIA sont nettement favorables à l'introduction de CIVAS. Les axes de développement soulevés par cette étude pilote suggèrent de s'intéresser dans un premier temps aux amines puis aux analgésiques.

4 ETAT DES LIEUX SUR L'UTILISATION DES CIVAS EN SUISSE

4.1 Méthode

Le choix de l'outil de récolte des informations pour cette enquête menée auprès des différents hôpitaux suisses s'est porté sur le questionnaire. Ce questionnaire comprend une trentaine de questions et a été élaboré afin d'aborder des sujets allant de la production aseptique à la pharmacie aux préparations des médicaments injectables dans les unités de soins en passant par la collaboration entre hôpitaux, industries et pharmaciens hospitaliers. Il a été envoyé par courrier électronique à tous les pharmaciens chefs membre de la GSASA, en deux versions : française et allemande. Cet état des lieux s'étend à la Suisse allemande et Suisse italienne et les HUG sont inclus dans cette enquête. Un premier envoi a été lancé début avril 2009 et une relance téléphonique puis électronique a été réalisée trois semaines plus tard, c'est-à-dire fin avril. La récolte des réponses s'est étendue sur 5 semaines (début avril- début mai). La version française du questionnaire est présentée en Annexe 7.

4.2 Résultats et discussion de l'enquête

Sur les 41 hôpitaux questionnés, 19 ont répondu. Le taux de réponse est de 46% dont la répartition des hôpitaux par type d'établissement (selon l'OFSP) est illustrée dans la figure 21 ci-dessous. Cinq hôpitaux étaient localisés en Suisse romande, douze en Suisse allemande et deux en Suisse italienne. Cependant, ayant reçu une réponse tardive, cette dernière n'a pas pu être comptabilisée et exploitée pour l'analyse des résultats qui suit.

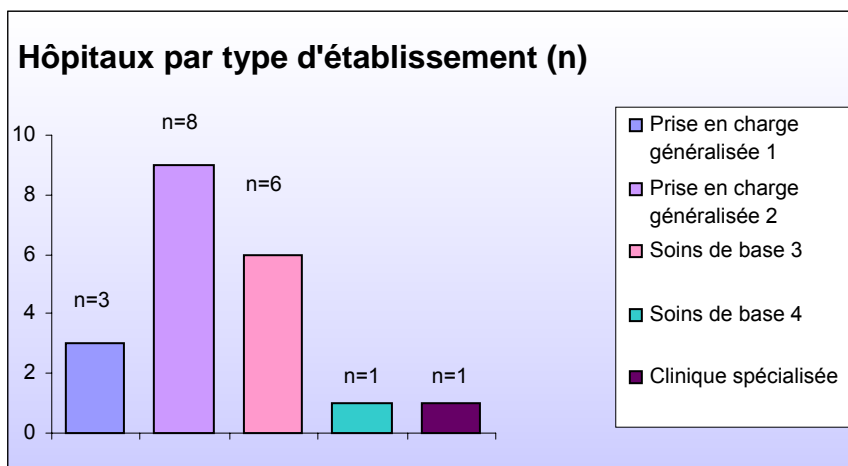


Figure 21: Répartition des hôpitaux par type d'établissement

Sept hôpitaux ont répondu par l'affirmative pour la production de CIVAS au sein de leur établissement. Les hôpitaux concernés sont aussi bien des petits hôpitaux que des plus grands établissements (niveau 1 à niveau 3). La plupart d'entre eux se sont basés sur une étude de stabilité interne à l'établissement en plus des données trouvées dans la littérature afin d'établir la validité de leur produits prêts à l'emploi. L'information concernant la stabilité provient également de travaux d'autres collègues (étude de stabilité externe). Quatre d'entre eux affirment avoir déjà entrepris un état des lieux de l'utilisation des médicaments injectables dans les unités de soins soit par observation directe (3/4), par entretien avec des soignants (1/4) ou par assistance pharmaceutique sur site (1/2) ou encore par statistiques de consommation (1/2). En comparaison, dans les hôpitaux ne produisant pas de CIVAS, un seul a entrepris cet état des lieux. Cette tendance démontre bien la nécessité de définir initialement les besoins des services en termes de médicaments prêts à l'emploi ainsi que la faisabilité

en termes de stabilité avant de se lancer dans la production d'un nouveau CIVAS. Les résultats de l'enquête par hôpital sont détaillés en Annexe 8.

4.2.1 *Activités de production hospitalière à la pharmacie*

Tous les hôpitaux affirmant préparer des médicaments en environnement aseptique le font aussi bien sur prescription qu'en série excepté un hôpital qui répond uniquement aux demandes sur prescription. L'équipement aseptique varie tant en terme de type que de nombre mais on peut souligner que seul trois d'entre eux possèdent un isolateur. Un hôpital l'utilise pour la production de CIVAS, le deuxième pour les cytostatiques et le dernier pour les deux catégories. Les trois grandes classes de médicaments préparés en environnement aseptique sont les antibiotiques, les analgésiques et les électrolytes. En revanche, le reste de la production reste très cloisonnée à un hôpital : chaque hôpital a son domaine de prédilection. Elle s'étend du métoclopramide (antiémétique) au clonazépam (antiépileptique) en passant par l'oxybutinine, un anticholinergique utilisé en gynécologie pour le traitement de la vessie hyperactive. Les productions des différents hôpitaux sont détaillées en Annexe 8 (tableau 55,56). Les services demandeurs de ces médicaments sont principalement : l'ophtalmologie, les SI, l'anesthésiologie, la pédiatrie, la gynécologie, l'ORL puis l'ambulatoire. Il ressort que les principales motivations sont en premier lieu et par ordre de priorité la sécurité, la qualité et la facilité d'emploi. Une autre grande raison évoquée est la mise à disposition de médicament indisponible sur le marché. La majorité des médicaments fabriqués sous forme prête à l'emploi sont des seringues (86%).

Pour les 12 hôpitaux qui ne possèdent pas d'unité de préparation centralisée des médicaments injectables, aucun envisage la mise en place d'un tel service au sein de son hôpital la plupart du temps par manque d'infrastructure (83%) ou parce qu'il n'estime pas être une priorité pour l'institution (50%). Le manque de personnel (42%) et le manque d'intérêt du personnel médical (17%) sont aussi des raisons couramment citées. Un hôpital envisage la mise en place d'un tel service mais pas avant 2015.

4.2.2 *Intérêt des hôpitaux pour les CIVAS et les partenariats*

79% des pharmaciens répondants seraient intéressés par la formation d'un groupe CIVAS au sein de la GSASA. En parallèle, 74% des pharmaciens sont informés des incidents causés lors de la préparation des médicaments injectables via le CIRS (Critical Incident Report System). Dans trois autres établissements, c'est en voie de développement, les pharmaciens sont informés de temps en temps mais pas systématiquement. Dans les deux hôpitaux restants, ils ne le sont pas du tout. La possibilité d'avoir un groupe CIVAS en Suisse et un forum sur lequel les pharmaciens hospitaliers pourraient échanger facilement leur expérience serait profitable pour mettre en évidence les besoins. En ce qui concerne le partenariat entre hôpitaux pour la fabrication des CIVAS, il suscite également un vif intérêt de la part des pharmaciens hospitaliers en Suisse : 14 sont favorables, 3 ne sont pas intéressés et 2 sans avis. Cette alternative semble devoir être exploitée d'autant que des changements législatifs en cours (en attente de l'ordonnance) permettront la vente à d'autres hôpitaux (LPT art.14d). [28] Finalement, peu d'hôpitaux ont des partenariats avec l'industrie pour la production d'une forme prête à l'emploi (5) mais une remarque intéressante serait que sur les 14 restants, 6 seraient intéressés par un tel partenariat.

Les principaux médicaments concernés sont les médicaments d'urgence, les opiacés et les électrolytes comme l'illustre le tableau 15 ci-dessous :

Tableau 15 : Partenariat avec l'industrie

Hôpital	Médicament
Interlaken => Bichsel	KCl Héparine Magnésium Adrénaline
Berne AG => Bichsel	Morphine- kétamine Fentanyl- Ropivacain
Soleure	KCl
HUG => Sintetica	Ephedrine Bupifenta
HUG => Bichsel	Morphine
Nord Vaudois = > Sintetica	Ephedrine HCl

Cette tendance soulève un autre point crucial : la collaboration entre l'industrie et la pharmacie hospitalière. Cette dernière doit faire le pont entre les besoins des soignants et l'offre de l'industrie. L'industrie pourrait jouer un rôle dans la production de médicaments injectables prêts à l'emploi plus sûrs et moins coûteux. Un tel partenariat permet d'optimiser la thérapie médicamenteuse du patient et de réduire la charge de travail de la pharmacie d'hôpital. Ceci aurait comme effet de diminuer le risque d'erreur et de permettre au pharmacien de se concentrer sur les services « orienté patient ». [29]

4.3 Conclusion

La partie pratique composée de l'observation et de l'enquête auprès des établissements hospitaliers a permis de mettre en évidence quatre grandes classes de médicaments candidates pour la forme prête à l'emploi.

Les amines (NA et A), évoquées à tous les entretiens et observées pendant cette étude, sont déjà disponibles sous forme prête à l'emploi dans d'autres hôpitaux. Ceci prouve qu'une réelle attention et un intérêt certain sont portés pour ces médicaments.

Les analgésiques (fentanyl, morphine) et **les anesthésiques** (bupivacaïne, prilocaïne) développés par plusieurs établissements hospitaliers ont aussi suscités des interrogations pendant l'observation, comme le fentanyl à haute dose ou le cas de la morphine aux urgences.

Les antibiotiques, spécialement ceux destinés à l'ophtalmologie, où une qualité microbiologique optimale est requise et qui sont l'une des classes de médicaments les plus utilisés en milieu hospitalier.

5 DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION

5.1 Méthode

Il s'agit ici d'élaborer un outil permettant de détecter les éléments clés à prendre en considération lors du développement d'un CIVAS et de son implantation. Il servira à établir une liste de priorités dans le choix des futurs CIVAS. La première étape a consisté à récolter les besoins et à classer les demandes en fonction de leur criticité. Grâce à cette observation, différents critères d'importance ont pu être mis en évidence. Un système de score a été choisi afin de pouvoir pondérer les différents critères selon leur importance. Plus le critère semble décisif, plus son score attribué sera haut. Mais la classification selon la criticité n'est pas suffisante, il faut également déterminer la faisabilité de chaque demande du point de vue de la stabilité et de la qualité avant de prendre une décision. Une méthode analytique simple et rapide doit être disponible afin d'effectuer le contrôle qualité du médicament prêt à l'emploi du point de vue de sa stabilité physico-chimique (dosage du principe actif, détermination du pH et recherche de produits de dégradation). Après avoir évalué et démontré les bénéfices potentiels pour la sécurité du patient et la possibilité de réalisation de la forme prête à l'emploi, il reste encore à identifier les coûts d'un tel changement. Pour résumer les différentes étapes intervenant dans la prise de décision, un algorithme décisionnel sera finalement élaboré.

5.2 Critères à prendre en considération

Un consensus de trois personnes spécialistes de la pharmacie hospitalière s'est réuni et s'est entendu pour l'attribution de la pondération de ces différents critères. L'élaboration de cet outil s'est basé sur les informations récoltées lors de l'observation sur le terrain et s'est également inspirée de deux articles de la littérature. [30:31]

Tableau 16: Outil d'aide à la décision

Dimension	Facteur de risque	Description	Pondération
Sécurité	Calcul complexe et inhabituel	Conversion d'unité (% en mg, mg en mmol) calcul de débit pour adm. sur 24h	1.5
	Processus de préparation	Plusieurs étapes => risque d'erreur cumulatif	0.5 par geste
	Consommation	Utilisation très rare ou très fréquente	2
	Médicament sujet à confusion	Look-alike, Sound-Alike, Plusieurs []	1.5
	Indication et dosage inhabituels	Ex: Kétamine analgésique ou anesthésique	1.5
	Risque thérapeutique et marge étroite	Risque important d'atteinte du patient si le médicament n'est pas utilisé correctement (létal)	2
Asepsie et contamination microbiologique	Nombre de manipulation aseptique	Risque de contamination cumulatif	0.5 par manip.
	Voie d'administration		
	Intrathécale		3
	Epidurale		2
	IV	Certaines voies d'administration sont plus dangereuses si le médicament est contaminé ou confondu! (Ex: chimio en intrathécal)	1
	IM ou SC		0.5
	Autres voies (intravitréale, intrapéritonéale, intracardiaque)		1
Préparation à l'avance	Risque microbiologique	2	
Administration sur 24h	Règle institutionnelle SPCI pas >24h	1	

	Condition défavorable du patient (NN, IR, immunosupprimé, patient SI)	Conséquence d'une contamination microbienne plus sérieuse pour certains patients	1.5
	Milieu favorable pour la croissance	Milieu lipidique (Ex: Propofol, NP) vs antibiotiques ou (Thiopental, lidocaïne)	2
Economie + sécurité	Médicament préparé à l'avance	Erreur de confusion, gaspillage...	1.5
	Conditionnement mal adapté	Ex: besoin de 5ml et disponible sous 10ml ou besoin de 5x5ml pour une dose unique Erreur de dosage et gaspillage	1.5
Facilité d'emploi	Médicament d'urgence	Stress et pression psycho (p.ex. réanimation)	3
	Dilution standard et commune	Toujours utilisé sous la même forme (dosage, volume final, technique..) par plusieurs services	1

La pondération la plus importante (3 pts) a été attribuée aux médicaments d'urgence car selon l'observation et les témoignages des soignants, c'est le critère n°1 à prendre en compte pour la sécurité. Sont entendus sous « médicaments d'urgence » les amines et les médicaments devant être préparés en un laps de temps très court répondant à une nécessité vitale. La même pondération a été attribuée à la voie intrathécale qui représente une voie d'administration à risque (vincristine en intrathécal = létal). Les critères comme la marge thérapeutique étroite, la préparation à l'avance (du point de vue risque microbiologique), la voie épidurale ainsi que la notion du milieu favorable sont pondérés à 2 points. Certains médicaments sont bactériostatiques (pex : thiopental et lidocaïne) mais certains milieux lipidiques, favorables à la croissance microbienne, peuvent poser des problèmes de contamination. La notion de consommation, qui a été prise en compte aussi bien pour les médicaments utilisés fréquemment (probabilité d'erreur plus fréquente) que ceux utilisés rarement (personnel peu habitué = source d'erreur) vaut également 2 pts car il répond à la facilité d'emploi et à la sécurité.

Vient ensuite une série de critères à 1.5 pts comme la préparation à l'avance mais cette fois-ci du point de vue de l'ergonomie (confusion, gaspillage), le conditionnement mal adapté (Ex : Fentanyl 50µg/ml = 5 ampoules), le risque de confusion entre médicaments (Ex : atropine-phényléphrine) et le dosage inhabituel pour une indication particulière, comme l'illustre l'exemple de la kétamine en anesthésiologie. La notion de condition défavorable du patient (nouveau-né, IR, transplanté, SI) s'est également vue attribuée un score de 1.5 pts. Tous ces patients sont plus vulnérables face à des problèmes d'erreur de préparation des médicaments et d'erreur microbiologique.

En ce qui concerne la voie d'administration, la pondération décroît parallèlement au danger potentiel (intrathécal > épidural > IV > IM). La notion de durée d'administration prise en compte dans cet outil comprend uniquement les médicaments perfusés sur 24h car les règles institutionnelles (SPCI) interdisent l'administration sur plus de 24h. Une différence avec les administrations en bolus, IV lent et en perfusion a voulu être mise en évidence pour cette raison.

Le processus de préparation a été évalué sous l'angle de l'asepsie (0.5 points / manipulation aseptique) et de la sécurité (occurrence d'erreur). Chaque étape du processus vaut 0.5 pt avec un maximum de 3pts (= 6 étapes). Les gestes considérés sont le prélèvement, la reconstitution (lyophilisat) et la dilution. Il a été choisi d'attribuer un score de 0.5 point par manipulation du point de vue de l'asepsie, car de notre point de vue, ce n'est pas le critère déterminant dans la prise de décision.

Par contre, l'outil développé par l'équipe d'Alison Beaney [30] a pris comme critère décisif l'asepsie. La pondération de ce critère dans leur ORS (Overall Risk Score) est beaucoup plus importante car ils se sont intéressés aux médicaments destinés spécialement aux patients greffés et immunosupprimés alors que notre étude s'est déroulée dans les services de soins suraigus.

Après addition de tous les critères correspondants au médicament étudié, les médicaments sont classés selon leur score en trois catégories : rouge (>12), orange (10<x<12) et jaune (<10). Les candidats remportant un haut score seront prioritaires dans la liste de développement de nouveaux CIVAS.

Tableau 17 : Classification des médicaments selon le score

Médicament	Score	Décision
Rouge	>12	Hautement prioritaire
Orange	10<x<12	Prioritaire
Jaune	<10	Non prioritaire

5.3 Application de l'outil aux CIVAS HUG et aux candidats proposés

Afin d'évaluer la validité de cet outil, il a été appliqué aux CIVAS existants ainsi qu'aux médicaments injectables discutés dans le paragraphe 3.3.3. Les scores obtenus sont exposés dans le tableau 18 ci-dessous et le détail des calculs pour chaque médicament se trouve en Annexe 9.

Tableau 18 : Scores obtenus pour différents médicaments

Médicament	Score
CIVAS Atropine	14.5
Adrénaline 100µg/ml 10ml	14
Fentanyl 50µg/ml 50ml	13
Adrénaline 10µg/ml 10ml	13
CIVAS Ephédrine	12.5
Adrénaline 1mg/ml 5ml	12
CIVAS Kétamine	11.5
Amiodarone 600mg/48ml	11.5
Noradrénaline 100µg/ml 40ml	11.5
Noradrénaline 200µg/ml 50ml	11.5
Amiodarone 300mg/20ml	10.5
CIVAS Insuline	10
CIVAS Phényléphrine	8.5
CIVAS Isoprénaline	8
Morphine 1mg/ml 10ml	4

5.4 Evaluation des coûts

Les avantages économiques des CIVAS sont établis : une réduction des coûts liés au stockage (réduction de la quantité de médicaments stockés à l'étage et réduction de la consommation de matériel de conditionnement) [6] et une réduction du gaspillage des médicaments préparés en avance. Par surcroît, en améliorant la sécurité au niveau de la préparation et de l'administration des médicaments, les CIVAS sont également avantageux en termes de surcoûts évités. Abstraction faite des pertes humaines qu'elles provoquent, les erreurs médicales peuvent aboutir à une diminution de la qualité de vie, une prolongation du séjour hospitalier ou à des consultations supplémentaires.

Selon une étude menée aux Etats-Unis, un événement médicamenteux augmente le coût d'hospitalisation de plus de 2000 \$ ce qui se traduit par une augmentation des coûts directs de 2 mia

par an dans tout le pays. [3] Ces chiffres peuvent même atteindre entre 17\$ et 29\$ mia par an si l'on tient compte de la perte de productivité (journées de travail perdues, restriction de la capacité de travail professionnel ou domestique). L'impact psychologique (perte de confiance et de satisfaction des patients et des soignants en leur système de santé) représente également un coût intangible inestimable. [1]

Ainsi, l'économicité apportée par un tel service du point de vue de l'ergonomie et de la sécurité en milieu clinique est établie. Par contre, la réduction des risques est associée nécessairement à un changement des coûts de production et de développement dépendant de chaque médicament. Ainsi, la prochaine étape dans la prise de décision consiste à comparer les coûts induits et les coûts évités.

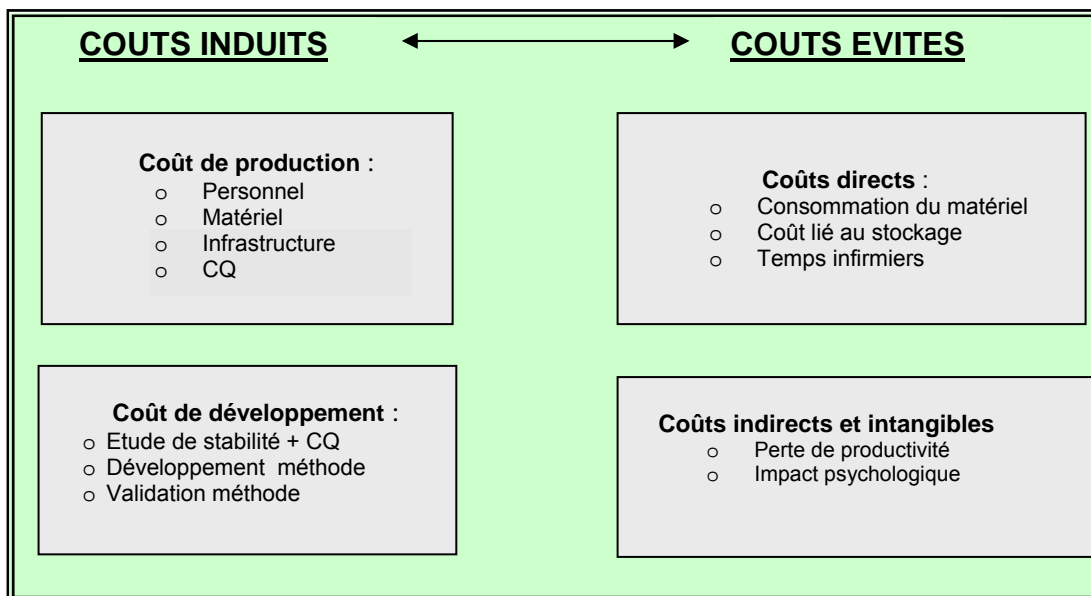


Figure 22 : Coût à considérer lors de l'analyse

Les coûts induits à considérer lors de la prise de décision dans l'implantation d'un nouveau CIVAS sont de deux types : **les coûts de production** et **les coûts de développement**. Les coûts de production englobent le coût du personnel et des ressources humaines, les coûts du matériel qui comprennent la matière première, le diluant, la seringue et le bouchon inviolable ainsi que l'étiquette. Le montant dépendra surtout du prix de la matière première et des éventuels excipients à ajouter (antioxydant, tampon). Il faut encore y ajouter un coût lié à l'infrastructure aseptique qui inclut notamment la maintenance de l'isolateur et les tenues stériles des opérateurs. Pour amortir au mieux ce coût, un lot produit en grande quantité sera plus rentable. Voilà pourquoi, les données de consommations sont importantes à connaître. Finalement, un coût lié au contrôle qualité (CQ) doit être ajouté à chaque production. Les coûts de développement comprennent l'étude de stabilité microbiologique et physico-chimique qui va se dérouler à $t = 0, 1$ semaine, 1 mois, ..., 12 mois. Chaque analyse représente un coût alors plus l'étude est longue, plus les dépenses seront élevées. A cela s'ajoutent les frais du développement et de validation de la méthode analytique qui varient selon la technique utilisée : l'électrophorèse capillaire (EC) ou la chromatographie liquide à haute performance (HPLC). L'HPLC reste plus coûteuse que l'EC : colonne vs capillaire, litre vs nanolitre de solvant.

Ces différents coûts sont résumés dans le tableau 19 ci-dessous

Tableau 19 : Résumé des coûts induits

Type de coût induit	Montant
Coût de production	
Personnel	2.-/CIVAS
Matériel	1.50.-/CIVAS
Matière première	variable
Infrastructure	1.-/CIVAS
Contrôle qualité	300.-/lot
Coût de développement	
Etude de stabilité	5'000.-
Développement méthode	3'000 à 5'000.-

N.B. Ces coûts ont été communiqués par le responsable de production (Farshid Sadeghipour).

Ces coûts induits sont ensuite comparés aux coûts évités – coûts liés à la préparation du médicament injectable dans les unités par l’infirmier. Les coûts directs comprennent le médicament en lui-même (coût de l’ampoule, fiole), les consommables non-utilisés (solvant de dilution, compresse stérile, seringue, aiguille, ...) et le temps infirmier épargné. Le temps infirmier se calcule en estimant le gain de temps de préparation du médicament avant/après introduction d’une forme prête à l’emploi et ramené au salaire, le coût en personnel épargné peut être déterminé. Les coûts évités n’ont pas été estimés de façon précise pendant cette étude.

En fin de compte, l’évaluation du changement des coûts (avant/ après) constituera le dernier critère crucial à la prise de décision. Pour certains médicaments, un tel changement ne s’avère guère rentable (quantité nécessaire trop faible, stabilité du PA trop courte), mais pour d’autres, cela permettrait d’accroître la sécurité en gardant voir en réduisant les coûts. [32]

Coûts avant introduction CIVAS – Coûts après introduction	≥ 0	☺
Coûts avant introduction CIVAS – Coûts après introduction	< 0	☹

A ces coûts facilement chiffrables s’ajoutent des coûts plus difficiles à évaluer et qui concernent le gain de sécurité. La question essentielle reste quel prix est- on prêt à mettre pour notre sécurité ?

5.5 Algorithme décisionnel

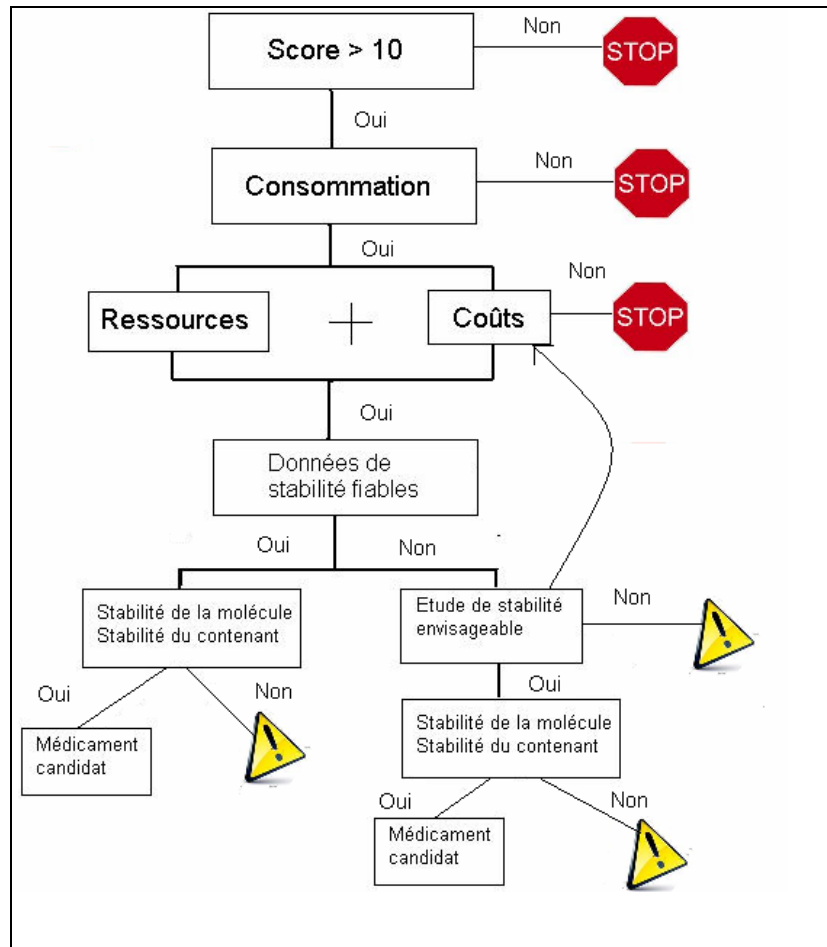


Figure 23 : Algorithme décisionnel

Afin de décider rapidement si un médicament serait réellement envisageable comme candidat, cet algorithme peut être appliqué. Le premier niveau se réfère au score obtenu en appliquant l'outil développé au point 5.2. Le cut-off a volontairement été placé à 10 pour que ce critère soit le plus sensible possible étant donné qu'il intervient au tout début de la décision (éviter les faux-négatifs). La consommation est ensuite estimée : si elle dépasse clairement les 10'000 unités, il ne sera pas envisageable de produire une telle quantité à la pharmacie, un accord avec l'industrie pour la sous-traitance pourra néanmoins être envisagée. Au contraire, si la consommation est très faible, il ne vaudra pas la peine de développer un CIVAS pour des cas ponctuels, et une production sur prescription sera plutôt envisagée. Ainsi après avoir estimé la consommation et que cette estimation semble envisageable, la prochaine étape s'intéressera aux ressources (personnel et équipement) et aux coûts (point 5.4). Si les ressources nécessaires sont disponibles et que l'évaluation des coûts donne un résultat favorable, le prochain point critique sera abordé : la stabilité. La stabilité de la molécule ainsi que l'absence de produits de dégradation et la stabilité du contenant (pas d'interaction avec le matériel, pas d'instabilité en dilution) sera établi.

Dans le cas où aucune donnée de stabilité n'a été trouvée dans la littérature, une étude à l'interne de l'établissement sera envisagée. La notion de coût interviendra également dans la prise de décision (Cf. Coût du laboratoire d'analyse). Si finalement des données ou des études de stabilité fiables démontrent que la molécule est stable sur un long terme, le médicament pourra être candidat au développement d'une forme prête à l'emploi.

Une nuance a été apportée entre un non « catégorique » (stop rouge) et un non « conditionnel » (non-envisageable actuellement). Les problèmes liés à la stabilité peuvent changer dans le futur et un tel changement pourrait permettre le développement si p. ex, une méthode analytique simple aura été développée et validée entre temps ou que des problèmes d'incompatibilités (p. ex : molécule – contenant) auront été outrepassés.

5.6 Conclusion

L'algorithme décisionnel peut rapidement rendre compte de la possibilité de développer un médicament ressorti comme prioritaire grâce à l'outil d'aide à la décision. L'outil développé dans cette dernière partie a montré que l'adrénaline et le fentanyl seraient dans la liste de produits prioritaires à considérer. Il démontre également que le choix des médicaments déjà développés aux HUG s'est effectivement porté sur des médicaments à haut risque.

6 CONCLUSION GENERALE

Ce travail a permis d'avoir une photographie complète de l'utilisation des médicaments injectables dans les services de soins suraigus. L'état des lieux rétrospectif a montré à travers l'analyse des commandes que les CIVAS sont utilisés principalement par l'anesthésiologie. Les urgences sont les moins grands consommateurs en CIVAS et en parallèle leur personnel soignant se montre des plus favorables aux médicaments prêts à l'emploi. Lors des entretiens, ils se sont montrés très enthousiastes en faveur de cette étude montrant un plus grand intérêt que dans les services des SIA où les CIVAS sont déjà présents.

La comparaison des dilutions standards a montré que les pratiques de préparation des médicaments sont déjà bien harmonisées entre les services.

L'étude observationnelle prospective a permis de mettre en évidence un réel besoin et un vif intérêt de ces services, pour les amines utilisées en urgence spécialement.

Au niveau de l'évaluation de l'utilisation actuelle et future des CIVAS en Suisse, l'enquête a mis en évidence que la préparation centralisée d'injectables ne concerne aujourd'hui qu'un tiers des hôpitaux souvent pour une raison de manque de ressources. Néanmoins, la tendance dominante réside en un réel intérêt des pharmaciens hospitaliers pour les formes prêtes à l'emploi.

Finalement, la création de l'outil et de l'algorithme décisionnels devraient permettre d'évaluer rapidement la criticité et la faisabilité de chaque demande après l'avoir récoltée auprès des soignants.

7 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Richardson WC. Berwick DM. To err is human: Building a safer health system. Institute of Medicine 1999. www.iom.edu/Object-File/Master/4/117/ToErr-8pager.pdf (consulté le 21.05.2009)
- [2] Schmitt E. Antier D. Bernheim C. Dufay E. Husson MC. Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique, 1ère édition, 2006.
- [3] http://www.leapfroggroup.org/media/file/FactSheet_CPOE.pdf (consulté le 20.04.2009)
- [4] Bates DW. Cullen DJ. Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *J.Am.Med.Assoc.* **274**:29-34, 1995.
- [5] Meier B. Dispensation des médicaments : Evaluation des erreurs à différentes étapes du processus. DESS 2001 HUG. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_bm.pdf
- [6] Hecq JD. Reconstitution centralisée d'injectables en pharmacie hospitalière. *L'hôpital belge* **2**:(13), 1999.
- [7] Rothschild JM. Landrigan CP. Cronin JW. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit. Care. Med* **33**(8):1694-1700, 2005.
- [8] Leape LL. Brennan TA. Laird N. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *Engl J Med* **324**(6):377-384, 1991.
- [9] Cullen DJ. Sweitzer BJ. Bates DW. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit. Care Med* **25**(8):1289-1297, 1997.
- [10] Camiré E. MD. Moyen E. MD, Stelfox HT. MD PhD. Medication errors in critical care: risk, factors, prevention and disclosure. *CMAJ* **180**:(9) 936-950, 2009.
- [11] Tissot E. Cornette C. Demoly P. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* **25**:353-359, 1999.
- [12] Needle R. Sizer T. The CIVAS handbook: The centralised intravenous additive services reference. *Pharmaceutical Press* London, 1998.
- [13] Stucki C. Contribution à l'amélioration de la sécurisation du processus du médicament en anesthésiologie. DESS 2006, HUG. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_cs.pdf
- [14] Dr. Bonnabry P.PD. Quelles perspectives pour la fabrication hospitalière en Suisse ? DESS en pharmacie hospitalière HUG, 2001. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/pb_civas_dess02.pdf
- [15] Griffiths W. Ho I. The stability of ready-to-use (RTU) ephedrine hydrochloride in propylene syringes for use in maternal hypotension. *EJHP* **11**:107-110, 2005.
- [16] Stucki C. Griffiths W. Ho I. Fleury Souverain S. Développement de préparations injectables prêtes à l'emploi (CIVAS) en anesthésiologie. Poster HUG. 13^{ème} journée franco-suisse de Pharmacie hospitalière, Châlon, 16-17 mars 2006. http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph06_cs_civas_anesthesio.pdf

- [17] Valentin A. Capuzzo M. Guidet B. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* (338), 2009. www.bmj.com/cgi/reprint/338/mar12_1/b814 (consulté le 21.05.09)
- [18] James A. Schmid M. Barbey C. Guillod C. Les Injections - Le Bon Secours, Système de formation, Module 1c5, 2001. http://dsiinternet.neospark.hcuge.ch/library/techniques_pdf/injections.pdf (consulté le 21.05.09)
- [19] Garnerin Ph. Mignon A. Piriou V. Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **26** :270-275, 2007.
- [20] Cousins DH.Sabatier B. Begue D. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* **14**:190-195, 2005.
- [21] Pittet D. Compliance with hand disinfection and its impact on hospital-acquired infections. *Journal of Hospital Infection* **48** (Supplément A): S40-S46, 2001.
- [22] http://vigigerme.hug-ge.ch/library/pdf/FR_quand_A3.pdf (consulté le 20.05.2009)
- [23] Chan R. Ryan M.The impact of a centralized reconstitution of intravenous additives service on administration times of intravenous antibiotics. *Eur.J.Hosp.Pharm* **3** (3):93-95, 1993.
- [24] Calabrese AD. Erstad BL. Brandl K. et al. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med* **27**:1592-8, 2001.
- [25] Tremblay M. Lessard MR. Claude A. Trépanier P. Nicole C. Nadeau L. Turcotte G. Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions. *CAN J ANESTH* **55** :3 163-167,2008.
- [26] Trissel LA. Handbook on injectable drugs. *American Society of Health- System Pharmacists*, 14th edition, p.1231.
- [27] Diby M. Cingria L. Fleury N. Garnerin Ph. Etiquetage des seringues, perfusions, têtes de pression et voies d'injection. Prix qualité HUG 2001.
- [28] <http://www.admin.ch/ch/fr/rs/8/812.21.fr.pdf> (consulté le 29.04.2009)
- [29] Bateman R. Forbes D. What will CIVA services be like in the future? Meetings, *Hospital Pharmacist* **9**:87-88, 2002. www.pharmj.com/pdf/hp/200203/hp_200203_meetings.pdf (consulté le 23.03.2009)
- [30] Beaney AM. Black A. Development and application of a risk assessment tool to improve the safety of patients receiving injectable medicines. *Hospital Pharmacist* **12**:150-154, 2005.
- [31] Promoting safer use of injectable medicines: A template standard operating procedure for: prescribing, preparing and administering injectable medicines in clinical areas, NHS, 2007. www.npsa.nhs.uk/health/alerts (consulté le 17.02.2009)
- [32] Black A.Tucker C. Overcoming cost-related and other barriers to implementing risk-reduction strategies for injectable therapies. *Hospital Pharmacist* **14**:198-201, 2007.

8 ANNEXES

- Annexe 1 : Statistiques de consommation des services de soins suraigus
- Annexe 2 : Comparaison des dilutions standards entre les services
- Annexe 3 : Grille de récolte des données
- Annexe 4 : Fiche de présentation pour les unités de soins
- Annexe 5 : Fil conducteur des entretiens semi-structurés
- Annexe 6 : Résultats de l'étude observationnelle
- Annexe 7 : Questionnaire pour les hôpitaux Suisses version française
- Annexe 8 : Résultats de l'enquête dans les hôpitaux suisses
- Annexe 9 : Outil d'aide à la décision pour l'introduction d'un CIVAS
- Annexe 10 : Algorithme décisionnel