

Sécurité de Préparation & d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatalogie

Thèse

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève & de Lausanne

Afin d'obtenir le grade de Docteur ès Sciences

Mention Sciences Pharmaceutiques

par

Isabella De Giorgi

de

Onex (GE) - CH

Morciano di Leuca (LE) - I

Thèse n° 4107



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Madame Isabella DE GIORGI*

intitulée :

**"Sécurité de préparation et d'administration des médicaments
aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie"**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. BONNABRY, professeur et directeur de thèse (Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève), A. PANNATIER, professeur associé et codirecteur de thèse (Service de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse), R. PFISTER, docteur (Unité de néonatalogie et soins intensifs de pédiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève) et de Mesdames F. BRION, professeure (Département des sciences pharmaceutiques, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Paris, Université Paris Descartes et Pharmacie, Hôpital Robert Debré, Paris, France) et C. FONZO-CHRISTE, docteure (Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 juin 2009

Thèse - 4107 -


Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

N.B.- La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Nombre d'exemplaires à livrer par colis séparé à la Faculté : - 4 -



Avant-propos

Ce travail de thèse s'inscrit dans un contexte global d'amélioration de la qualité et de la sécurité de préparation et d'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie.

Il a puisé ses sources d'une discussion avec le Dr Riccardo Pfister (médecin associé responsable de l'unité de néonatalogie) ainsi que d'une évaluation du nombre et du type de questions *spontanées* posées par la pédiatrie à la pharmacie et recensées dans la base de données de l'assistance pharmaceutique (période 01/99-04/03, N=286), afin d'évaluer les besoins sur le terrain. Il a été mis en évidence que 26% d'entre elles traitaient de directives d'administration, 18% de caractéristiques galéniques, 17% de compatibilités et 9% concernaient les renseignements de stabilité et conservation. Il s'agissait de problèmes très concrets, qui se présentaient quotidiennement au personnel infirmier. Notre choix s'est porté sur le service de néonatalogie et des soins intensifs de pédiatrie qui constitue l'environnement dans lequel les pratiques sont le plus à risque, les traitements les plus complexes et les patients les plus fragiles.

Nous avons donc décidé de réaliser une **étude systématique et prospective des pratiques de préparation et d'administration des médicaments** dans ces unités de soins. Ceci a permis de prendre connaissance des caractéristiques de la population hospitalisée, des médicaments les plus utilisés ainsi que de leurs classes thérapeutiques respectives. L'ampleur de l'utilisation de médicaments non enregistrés en Suisse a été mesurée et parmi eux, la quantité et l'identité des médicaments préparés par la pharmacie.

Une **comparaison des pratiques des deux unités de soins avec les recommandations officielles ainsi qu'avec celles d'ouvrages spécifiques à la pédiatrie** a été réalisée sous forme d'une évaluation quantitative. La conformité des observations a été évaluée en termes de catégorie d'enfant, de posologie, d'administration (voie, durée et débit) et de préparation (étape de reconstitution et de dilution). Le critère de l'indication n'a pas été étudié en raison des données

déjà disponibles dans la littérature et afin de centrer notre attention sur les modalités de préparation et d'administration des médicaments. D'autres caractéristiques de préparation méritant une attention particulière en raison des risques qui y sont liés ont été mises en évidence, en particulier les prélèvements de faible volume, le quart de tous les prélèvements recensés correspondant à des valeurs égales ou inférieures à 0.5ml.

A la lumière des résultats obtenus, quelques **premières mesures correctives** ont été immédiatement implémentées pour améliorer la sécurité d'utilisation de quelques médicaments.

A la suite de ce travail, une vue globale des pratiques a été considérée en étudiant le **processus médicament, de la prescription à l'administration au patient de ces unités de soins, de manière systématique et structurée sous l'angle d'une analyse de risque.**

Différents partenaires de soins - pharmaciens, infirmières et médecins - ont eu à estimer et percevoir la notion de risque pour toutes les étapes du médicament en utilisant l'**AMDEC** (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et leurs criticités). Des tables de score ont permis de mettre en évidence des modes de défaillance et de **dresser la liste des risques les plus critiques** dont la contamination microbienne et l'erreur de dosage durant la préparation ou les incompatibilités physico-chimiques durant l'administration.

Dix mesures correctives favorisant la sécurité de ces modes de défaillance ont été proposées dont la prescription institutionnelle informatisée, la présence d'un pharmacien clinicien, les seringues prêtes-à-l'emploi, des dilutions intermédiaires pour la préparation ou l'utilisation de fioles de dilution, des filtres en ligne et l'emploi d'un outil d'aide à la planification horaire de médicaments, le « disquodose ». La phase de scoring a été répétée en appliquant ces mesures correctives afin de quantifier la valeur de chacune en termes de diminution de la criticité des modes de défaillance les plus critiques.

Finalement, une **étude pharmaco-économique a été menée pour identifier les mesures correctives les plus efficaces et les moins coûteuses** pour diminuer le risque sur le processus médicament dans ces unités de soins.

A partir de ces deux travaux de fond, deux études plus techniques ont été menées afin d'approfondir des thématiques critiques mises en évidence durant ces deux projets globaux. La première s'est attardée sur l'étape de préparation et la seconde sur l'administration.

L'évaluation de la précision et la justesse de prélèvements de faible volume s'est déroulée en deux étapes. Premièrement, les outils à disposition dans ces unités de soins ont été étudiés, soit **différentes tailles de seringues à aiguille amovible**. Le plus faible volume de prélèvement pouvant être effectué avec une précision et une justesse acceptable à l'aide de ces seringues a été identifié (0.3ml). Deuxièmement, nous avons évalué les performances de **trois différentes techniques de préparation** pour permettre d'obtenir une précision et une justesse acceptable pour des volumes inférieurs à ce volume minimal tolérable. La fioline de dilution a permis d'obtenir des résultats très satisfaisants.

La seconde étude s'est attelée à **évaluer de manière comparative huit outils de détection d'incompatibilités physico-chimiques** en termes de justesse par rapport à une référence, d'exhaustivité, de clarté et d'applicabilité. Un kit de 40 paires médicamenteuses a été créé contenant 20 paires compatibles et 20 paires incompatibles. Il en est ressorti que chaque outil possède ses avantages et ses inconvénients, notamment celui de laisser trop de place à l'interprétation aboutissant à une grande variabilité entre les réponses des utilisateurs, fussent-ils professionnels du médicament. Les résultats vont permettre de créer une procédure incluant les outils à consulter pour une meilleure standardisation des réponses de la part de la pharmacie aux unités de soins ainsi qu'une sélection d'outils pour une utilisation directe dans les unités de soins par le corps infirmier.

Ce manuscrit débute par la description d'éléments de théorie introduisant les aspects étudiés. Il se poursuit par un résumé en français des 4 travaux pratiques de la thèse et se termine par les 4 articles rédigés en anglais et soumis à des journaux scientifiques.



Remerciements

Mes sincères remerciements s'adressent en premier lieu au Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien chef de la pharmacie des HUG et directeur de thèse, pour ses nombreuses idées originales qu'il transmet généreusement et pour le dynamisme qu'il engendre après chaque « réunion de thèse ». Je suis très fière et honorée d'être sa première doctorante. Merci également au Docteur Caroline Fonzo-Christe, pharmacienne responsable de l'unité d'assistance pharmaceutique et superviseuse de la thèse, pour sa grande rigueur et son précieux sens critique ainsi qu'à l'échange de son expérience en pédiatrie. A eux deux, un chaleureux respect pour la confiance qu'ils m'ont témoigné, pour leur enrichissante collaboration et leur grande disponibilité tout au long de ce projet.

Je remercie le Professeur André Pannatier pour avoir accepté d'être mon co-directeur de thèse et surtout pour avoir créé avec le Prof. Bonnabry le DESS, le néo-MAS, ce précieux bagage qui a également contribué à mener à bien cette thèse de doctorat en pharmacie hospitalière.

Mes remerciements s'adressent également à la Professeure Françoise Brion, Cheffe de Service à l'Hôpital Robert Debré à Paris, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon expert externe.

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

Je remercie le Docteur Riccardo Pfister, médecin associé responsable de l'unité de Néonatalogie, pour l'idée originelle de ce projet et à son implication soutenue à l'analyse de risque AMDEC ainsi que le Docteur Peter Rimensberger, médecin associé responsable de l'unité de Soins intensifs de pédiatrie, pour sa précieuse collaboration.

Mes remerciements s'adressent également à Madame Christelle Picard-Savin, Madame Valérie Meyer et Madame Valérie Bigot, infirmières responsables de l'unité de Soins intensifs de pédiatrie ainsi qu'à Madame Catherine Vassant et Madame Véronique Launoy, infirmières responsables de l'unité de Néonatalogie, pour leur inestimable soutien à ce travail et leurs précieux éclairages, m'ayant permis de mieux comprendre et appréhender le difficile environnement des Soins intensifs et la néonatalogie. Un remerciement spécifique à Madame Béatrice Caredda et Madame Valérie Meyer pour leur énorme contribution à l'analyse de risque AMDEC.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Docteur Serge Rudaz, MER du Laboratoire de Chimie Analytique Pharmaceutique de l'Université de Genève et Lausanne, pour sa sympathie et sa précieuse collaboration dans l'analyse statistique des faibles prélèvements.

J'exprime toute ma gratitude au Docteur Sandrine Fleury Souverain, responsable du laboratoire d'analyse à la pharmacie des HUG, pour son aide dans le développement de la méthode analytique sur les faibles prélèvements.

Je tiens à remercier le savoir-faire et l'appui de Laurence Cingria, responsable de l'Assurance-Qualité de la pharmacie des HUG, pour son implication dans l'analyse AMDEC. Un grand merci à tous les intervenants de l'étude sur les incompatibilités physico-chimiques soit au Docteur Bertrand Guignard, Docteur Anne-Florence Wasilewski-Rasca, Lucie Bouchoud Bertholet, Liliane Gschwind, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Laure-Zoé Kaestli et Thérèse Evard Sigrist.

Mon affection va à tous mes (ex)collègues et amis de la pharmacie des HUG, à tous les intervenants du DESS et plus particulièrement Lucie, Liliane, Roseline, Cyril, Rjma, Claudia, Anna-Maria, Arabella, William, Ho, Farshid, Jean-Fred, Anne-Marie et Victor pour leur soutien, leurs conseils et leur amitié.

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

Merci les copains, en particulier à David, Catherine, Marco, Sandra, Ludovic, Désirée, Héléne, Etienne, Sandrine, Marie-Pierre, Gloria et Anita pour leur amitié !

I miei più calorosi ringraziamenti vorrei porgerli a voi, Ada & Tommaso De Giorgi, carissimi genitori, per tutto l'amore e il sostegno che mi offrite ogni giorno, sin da piccola. Un abbraccio forte anche a tè, caro fratellino.

Le meilleur pour la fin, pour mon Julien ! Merci pour tes relectures pertinentes et les éclats de rires qui en découlaient ! Merci pour tes encouragements incessants, pour la force de vie que tu as et que tu communique autour de toi. Pour tout l'amour et la tendresse que tu m'offres au jour le jour.



Communications scientifiques

Publications

Articles de la thèse :

- **De Giorgi I**, Fonzo-Christe C, Cingria L, Caredda B, Meyer V, Pfister RE, Bonnabry P. Risk and pharmaco-economic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal care units. *Int J Qual Health Care* 2010;22(3):170-178
- **De Giorgi I**, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Comparative evaluation of eight tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and intensive care units. *Pharm World Sci* 2010;32(4):520-529
- **De Giorgi I**, Rudaz S, Fleury-Souverain S, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Experimental assessment of the best preparation technique to withdraw accurately and precisely low volumes of solution with a syringe. *Am J Health-Syst Pharm* (article soumis, avril 2009)
- **De Giorgi I**, Fonzo-Christe C, Rimensberger PC, Pfister RE, Bonnabry P. Study of unlicensed and off-label drug use in pediatric and neonatal intensive care units: with a focus on the preparation and administration process of injectable drugs. *Pediatrics* (article soumis, avril 2009)

Autres articles:

- **De Giorgi I**, Simon-Triki C, Griffiths W, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P. Aromatisation et évaluation du goût d'une solution orale pédiatrique de phénobarbital. *J Pharm Clin* 2007; 26(2):111-8
- **De Giorgi I**, Sadeghipour F, Favet J, Bonnabry P. Sterility validity of vials during multiple sampling under vertical laminar airflow hood. *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11(2) : 57-62

Communications orales:

- **De Giorgi I.** Comparative evaluation of eight tools to prevent drug incompatibilities. *37th ESCP Symposium*, Poster discussion forum, Dubrovnik, Croatie, 24 octobre 2008
- **De Giorgi I.** Quelle technique de préparation utiliser pour des prélèvements de très faibles volumes? *Congrès GSASA-14^{èmes} JFSPH*, Lausanne, Suisse, 16 novembre 2007
- **De Giorgi I.** Risk and pharmacoeconomic analyses to improve the safety of the injectable medication process in the paediatric and neonatal care units. *36th ESCP Symposium*, Oral Communication, Istanbul, Turquie, 25 octobre 2007
- **De Giorgi I.** Justesse et précision des prélèvements de faibles volumes à l'aide de seringues. *13^{èmes} JFSPH*, Chalon-sur-Saône, France, 17 mars 2006
- **De Giorgi I.** Preparation and administration of drugs in children: conformity with official and paediatric literature. *5th ESCP Spring Conference on Clinical Pharmacy*, Poster discussion forum, Stockholm, Suède, 27 mai 2005
- **De Giorgi I.** Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en pédiatrie. Défense orale du travail de fin d'études du MAS en pharmacie hospitalière, Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Suisse, 3 février 2005

Posters :

- **De Giorgi I**, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Comparative evaluation of eight tools to prevent drug incompatibilities. *37th ESCP Symposium*, Dubrovnik, Croatie, 22-24 octobre 2008
http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/escp08_idg_incompat.pdf
- Bousson C, Carreda B, Hardy B, Karam E, Petitdemange K, Fonzo-Christe C, **De Giorgi I**. Disquo dose: un outil d'aide à la planification horaire des antibiotiques. *Journée Qualité HUG*, Genève, Suisse, décembre 2007
http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/qualhug07_disquodose.pdf
- **De Giorgi I**, Fleury-Souverain S, Fonzo-Christe C, Rudaz S, Bonnabry P. Quelle technique de préparation utiliser pour des prélèvements de très faibles volumes? *Congrès GSASA-14^{èmes} JFSPH*, Lausanne, Suisse, 14-16 novembre 2007
http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph07_idg_precision.pdf
- **De Giorgi I**, Caredda B, Mourer V, Cingria L, Fonzo-Christe C, Pfister R, Bonnabry P. Risk and pharmaco-economic analyses to improve the safety of the injectable medication process in the paediatric and neonatal care units. *36th ESCP Symposium*, Istanbul, Turquie, 25-26 octobre 2007
http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/escp07_idg_amdec.pdf
- **De Giorgi I**, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Justesse et précision des prélèvements de faibles volumes à l'aide de seringues. *13^{èmes} JFSPH*, Chalon-sur-Saône, France, 16-17 mars 2006
http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph06_idg_precision_seringues.pdf
- **De Giorgi I**, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Preparation and administration of drugs in children: conformity with official and paediatric literature. *5th ESCP Spring Conference on Clinical Pharmacy*, Stockholm, Suède, 25-28 mai 2005
http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/escp05_idg.pdf

Prix :

- **De Giorgi I**, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Justesse et précision des prélèvements de faibles volumes à l'aide de seringues. **3^{ème} prix du jury des 13^{èmes} JFSPH**. Chalon-sur-Saône, France, 17 mars 2006



Abréviations

ADE	Adverse Drug Event (Événement indésirable médicamenteux)
ADR	Adverse Drug Reaction (Effet indésirable médicamenteux)
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Amp	Ampoule
APP	Alimentation Parentérale Pédiatrique
ASHP	American Society of Hospital Pharmacists
ATC	Système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
IC	Intervalle de Confiance Indice de Criticité
COG	Children's Oncology Group
CPAP	Continuous Positive Air Pressure
CS	Compendium Suisse des Médicaments
CV	Coefficient de Variation
CYP	Cytochrome
CIVAS	Centralized Intravenous Additives Service
DCI	Dénomination Commune Internationale
Dpt	Département
DS	Déviation Standard
ELBW	Extreme Low Birth Weight
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
Fiol	Fiole
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICH	International Conference on Harmonisation
Im	Intra-musculaire
Inj	Injection
IRUS	Infirmière Responsable d'Unité de Soins
It	Intrathécal
IV	Intraveineux
Ivd	Intraveineux direct (push)
Ivl	Intraveineux lent
Ivc	Intraveineux continu (de plus d'une heure à 24 heures)

JCAHO	The Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations
LaMal	Loi fédérale sur l'Assurance-Maladie
LBW	Low Birth Weight
Litt	Littérature
LPTH	Loi fédérale sur le Produits Thérapeutiques
LS	Liste des Spécialités
MD	Mode de Défaillance
ME	Medication Error (Erreur médicamenteuse)
MfC	Medicines for Children
MMH	Maladie des Membranes Hyalines
MUPS	Micro Units Pellets System
NA	Non applicable
NCC MERP	The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NEC	Necrotizing Entero Colitis (Entérocolite nécrosante)
Néo	Néonatalogie
NICU	Neonatal Intensive Care Unit (Unité de néonatalogie)
NIH	National Institutes of Health
Nbre	Nombre
Néonat	Unité de néonatalogie
n.s.	Non significatif
Obs	Observation
OFSP	Office Fédérale de la Santé Publique
OICM	Office Intercantonal du Contrôle des Médicaments
OMéd	Ordonnance fédérale sur les Médicaments
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPAS	Ordonnance fédérale sur les Prestations de l'Assurance obligatoire de Soins
Perf	Perfusion
Ph	Pharmacie
PICU	Paediatric Intensive Care Unit (Unité de soins intensifs de pédiatrie)
PIP	Paediatric Investigation Plans
PUMA	The Paediatric Use Marketing Authorisation
SDR	Syndrome de Détresse Respiratoire
Sem	Semaine
Sol	Solution
ss-cut	Sous-cutané
TEDDY	Task-force in Europe for Drug Development for the Young
US	Unité de soins
USA	United States of America
USIP	Unité de soins intensifs de pédiatrie
VLBW	Very Low Birth Weight

« Infants and children are becoming Therapeutic or Pharmaceutical Orphans.

[...]

It seems unfair that the use of some drugs will be denied on the basis of relatively infrequent use and small sales potential.

[...]

If we are to have drugs of better efficacy and safety for children, those responsible for child care will have to assume this responsibility for developing active programs of clinical pharmacology and drug testing in infants and children.

The alternative is to accept the status of “Therapeutic Orphans” for their patients. »

**MD Harry F. Shirkey,
Children’s Hospital,
Birmingham, Alabama
The Journal of Pediatrics
1968**



Tables des chapitres

ϑ. Avant-propos	5
Σ. Remerciements	9
Φ. Communications scientifiques	11
Ω. Abréviations	15
Ψ. Tables des chapitres	19
1. Eléments de théorie	23
1.1. Pédiatrie	23
1.1.1. Histoire	23
1.1.2. Médecine néonatale	28
1.1.3. La Prématurité	29
1.1.4. Les Soins intensifs de pédiatrie	35
1.2. L'Enfant & le Médicament	35
1.2.1. Pharmacologie pédiatrique	35
1.2.1.1. Absorption et biodisponibilité	36
1.2.1.2. Distribution	37
1.2.1.3. Métabolisme hépatique	38
1.2.1.4. Elimination rénale	40
1.2.1.5. Pharmacogénétique	40
1.2.1.6. Pharmacodynamie	41
1.2.2. Galénique pédiatrique	42
1.2.2.1. Formulation galénique pédiatrique	42
1.2.2.2. Adaptation de la concentration aux posologies pédiatriques	44
1.2.3. Etudes cliniques en pédiatrie	45
1.2.3.1. Les phases cliniques	46
1.2.4. Ethique en pédiatrie	48
1.3. Réglementation	52
1.3.1. Législation	52
1.3.2. Législation en Suisse	52
1.3.3. Législation en Europe	55
1.3.4. Accords internationaux	57
1.3.5. Législation aux Etats-Unis	58
1.4. Médicaments & Enfants : Constat d'un problème	61
1.5. Quantification des besoins sur le terrain	64
1.5.1. Etudes à l'hôpital	64
1.5.2. Etudes hors de l'hôpital	69

1.6. Risques médicamenteux	71
1.6.1. Définitions	71
1.6.2. Epidémiologie	74
1.6.3. Epidémiologie en pédiatrie	75
1.6.3.1. Facteurs de risques	75
1.6.3.2. Quantification	76
1.6.3.3. Prescriptions hors recommandations officielles ou de médicaments non enregistrés : quels sont les risques ?	78
1.6.3.4. Risques associés aux concentrations et galéniques inadaptées à l'usage pédiatrique	80
1.6.4. Prévention et analyses de risques	84
1.7. La pharmacie au service de la pédiatrie	88
1.7.1. Le circuit du médicament	88
1.7.2. Achat et distribution des médicaments	89
1.7.3. Les fabrications pédiatriques par la pharmacie de l'hôpital	89
1.7.4. L'assistance pharmaceutique	91
1.7.4.1. Les incompatibilités physico-chimiques	93
1.7.4.2. La pharmacie clinique	95
1.8. Synthèse	97
1.9. Bibliographie	99
2. Résumé de thèse	117
2.1. Introduction	117
2.2. Objectifs	118
2.3. Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en pédiatrie : Etat des lieux	119
2.3.1. Méthode	120
2.3.2. Résultats	121
2.3.3. Conclusion	123
2.4. Analyse de risque et pharmaco-économique du processus médicament aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie	124
2.4.1. Introduction	124
2.4.2. Méthode	124
2.4.3. Résultats	127
2.5. Justesse et précision de faibles prélèvements	130
2.5.1. Introduction	130
2.5.2. Méthode générale	130
1.5.2.1. Première expérience : méthode	131
1.5.2.2. Première expérience : résultats	131
1.5.2.3. Seconde expérience : méthode	134
1.5.2.4. Seconde expérience : résultats	135
2.5.3. Conclusion générale	137
2.6. Incompatibilités physico-chimiques	138
2.6.1. Introduction	138
2.6.2. Méthode	139
2.6.3. Résultats	140
2.6.4. Conclusion	141
2.7. Conclusion & Perspectives	142
2.8. Bibliographie	145

3. Sécurité de préparation & d'administration des médicaments en pédiatrie : état des lieux	147
Préface	147
3.1. Etat des lieux	148
3.1.1. Cadre de travail	148
3.1.2. Méthode	149
3.1.2.1. Récolte des données	149
3.1.2.2. Conception d'une base de données	152
3.1.2.3. Nomenclature	155
3.1.3. Résultats	156
3.1.3.1. Population étudiée	156
3.1.3.2. Médicaments	162
3.1.3.3. Voies d'administration	169
3.1.4. Discussion	169
3.1.4.1. Population étudiée	169
3.1.4.2. Médicaments	170
3.1.5. Analyse des injectables	172
3.2. Article : <i>Study of unlicensed and off-label drug use in pediatric and neonatal intensive care units : with a focus on the preparation and administration process of injectable drugs</i>	174
3.3. Mesures correctrices immédiates suite à l'état des lieux	193
3.3.1. Action sur l'emploi inexact d'une forme galénique	193
3.3.2. Action sur les volumes de prélèvements	196
3.3.3. Action sur l'asepsie lors de la préparation et adaptation du médicament aux besoins pédiatriques	197
3.3.4. Action sur l'optimisation du traitement pharmacologique et rationalisation des préparations pharmaceutiques	197
3.4. Synthèse	198
3.5. Bibliographie	200
4. Analyse de risque & pharmaco-économique du processus médicament aux soins intensifs de pédiatrie & néonatalogie	203
Article : <i>Risk and Pharmacoeconomic Analyses of the Injectable Medication Process in the Pediatric and Neonatal Intensive Care Units</i>	204
5. Evaluation expérimentale de la justesse et de la précision des seringues et des techniques de préparation pour les prélèvements de faible volume	213
Article : <i>Experimental assessment of the best preparation technique to withdraw accurately and precisely low volumes of solution with a syringe</i>	213

6. Evaluation d'outils prévenant les incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie	237
Article : <i>Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units</i>	238
7. Conclusion	249
8. Perspectives	253
Ξ. Annexes	257
[Annexe 1] Médicaments non enregistrés en Suisse	257
[Annexe 2] Médicaments non enregistrés, préparés par la pharmacie	258
[Annexe 3] Présence dans le Compendium du top 20 en spécialités	259
[Annexe 4] Présence dans la littérature pédiatrique du top 20 en DCI	260
[Annexe 5] Présence de données pédiatriques dans le Compendium pour les spécialités du top 20	261
[Annexe 6] Conformité du top 20 selon la catégorie d'enfant	262
[Annexe 7] Neofax : impact sur le top 20 et sur les conformités de catégorie d'enfant	263
[Annexe 8] Conformité du top 20 selon la posologie	264
[Annexe 9] Conformité du top 20 selon la voie, le débit et la durée d'administration	265
[Annexe 10] Conformité du top 20 selon le solvant et la concentration après reconstitution	266
[Annexe 11] Conformité du top 20 selon le solvant et la concentration après dilution	267

1

Éléments de théorie

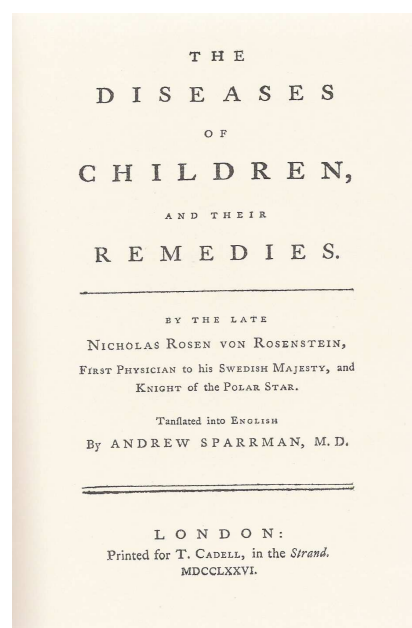
1.1. Pédiatrie¹⁻⁴

La pédiatrie est la spécialité qui traite de la santé de l'enfant et de l'adolescent, de la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies infantiles, de la croissance et du développement de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

1.1.1. Histoire³⁻⁵

La pédiatrie est une science jeune. Même si Hippocrate (400 av. J.-C.) est considéré universellement comme le père de l'histoire de la médecine, son intérêt ne s'est coloré que par de rares conseils, bien loin d'une étude rigoureuse sur la question. Les soins des enfants étaient laissés aux femmes, conseillées par des matrones. La forte mortalité infantile était considérée comme une fatalité habituelle, presque normale.

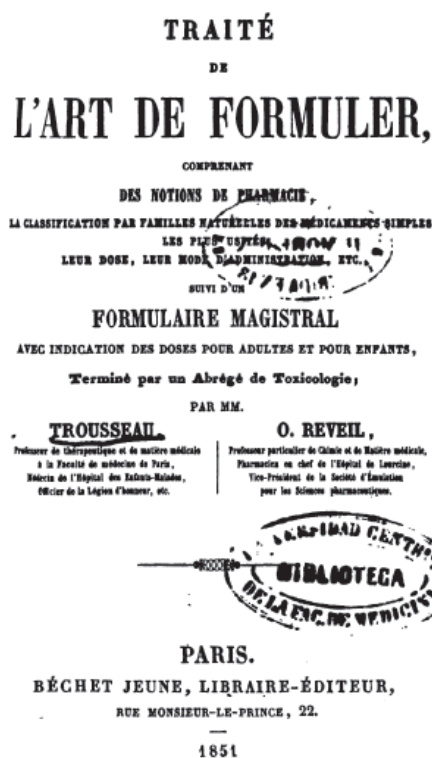
Les premiers livres sérieux datent du 18^e siècle. Avec le « traité des maladies des enfants » paru en 1752, Nils Rosen von Rosenstein, médecin suédois, est considéré comme le père fondateur de la pédiatrie moderne (voir ci-contre). Le métier et le nom de pédiatre n'existaient pas jusqu'au 19^e siècle même si la dénomination de « Pédiatrie » fut inventée par le médecin suisse Théodor Zwinger en 1721 déjà, en combinant les termes grecs *pais* = enfant et *iatros* = médecin. Avant eux, le premier traité classique de pédiatrie date de 1583, « De Morbis Puerorum », par Girolamo Mercuriale, un médecin de Forlì en Italie. Ce texte est resté pendant 2 siècles la référence classique de pédiatrie.



En Angleterre au 18^e siècle, des ambulatoires naissent où l'on soigne des milliers d'enfants. George Armstrong crée à Londres en 1769 le premier hôpital pédiatrique après avoir écrit 2 ans plus tôt son « Essay on the Diseases most fatal to Infants ». Au début du 19^e siècle apparaît la médecine expérimentale. C'est à Paris que se développe la médecine moderne, et cette ville devient alors la capitale du monde médical. Cet essor n'est pas lié à une supériorité intrinsèque sur les autres pays, mais plutôt du fait que Paris a bénéficié durant cette période d'un ensemble de circonstances exceptionnelles qui lui ont permis cette construction et ce développement, à la faveur de bouleversements que les autres nations européennes n'ont pas connus. Certains historiens prétendent qu'elle est le fruit de la révolution française. Dans la seconde partie du 19^e siècle, ce sont les pays germaniques qui ont permis de faire évoluer les connaissances basées jusque-là surtout sur la clinique confirmée par les examens post-mortem. En effet, ils associent à leurs hôpitaux de vrais laboratoires d'analyse et de recherche. A cette époque, on venait en Allemagne et en Autriche de tous les pays pour y apprendre la pédiatrie. En 1834, le premier périodique entièrement dédié aux soins des enfants « Analekten über Kinderkrankheiten » est publié à Stuttgart. La pharmacologie comparative débute au milieu du 19^e siècle. En 1847, John Snow, un médecin britannique, commence à administrer de l'éther à des enfants entre 4 et 16 ans pour les anesthésier. Il expérimente également le chloroforme et décrit en 1857 qu'il a anesthésié avec succès des centaines d'enfants, dont 186 de moins d'un an. Il est le premier à décrire une différence dans le métabolisme entre les adultes et les enfants, notant que les effets du chloroforme sont plus vite atteints et diminuent plus rapidement chez les enfants, expliquant ces observations en termes de respiration et circulation plus rapides chez les patients pédiatriques. Frederik Theodor Berg devient en 1845 le premier professeur européen de Pédiatrie à l'institut Karolinska de Stockholm en Suède. A cette époque, la médecine étasunienne prend son essor profitant des énormes ressources naturelles du pays et des richesses mises à disposition pour fonder de grands instituts de recherches et de soins. Elle fut aidée par l'arrivée de nombreux émigrants venus d'Europe. En 1860, Abraham Jacobi, un émigré d'Allemagne, est nommé professeur en pathologie et thérapeutique infantile au « New York Medical College ». Il s'agissait de la première nomination universitaire pédiatrique aux USA. Il ouvre en 1862 la

première clinique pour enfants à New York avec l'enseignement au chevet des enfants. Le premier journal américain dédié entièrement à la recherche pédiatrique « Archives of Pediatrics » sort en 1882. En 1880, Jacobi organise la section pédiatrique de l' « American Medical Association » et en 1885 devient un membre fondateur de l' « American Pediatric Society ». Jacobi est parmi les premiers à reconnaître le potentiel des ressources du gouvernement pour faire avancer la recherche clinique. Il persuade le congrès *US* de trouver les fonds pour la première publication de l'Index Medicus.

Le 20^e siècle en France verra des pédiatres célèbres décrire de nombreuses maladies et syndromes infantiles. Antonin-Bernard Marfan décrit la loi sur l'immunisation contre la tuberculose pulmonaire. Armand Trousseau publie le « Traité de l'art de formuler, comprenant des notions de pharmacie, la classification par familles naturelles des médicaments simples les plus usités, leur dose, leur mode d'administration, etc... suivi d'un formulaire magistral avec indication des doses pour adultes et pour enfants, et terminé par un abrégé de toxicologie » (voir ci-contre). Robert Debré - considéré comme le père de la pédiatrie française et pionnier de la pédiatrie sociale - contribue à découvrir et décrire de nombreuses maladies de l'enfance telles que la méningite cérébro-spinale, la rougeole, le rhumatisme articulaire aigu ou la poliomyélite.



Sous l'effet de l'hécatombe des deux grandes guerres mondiales, la pédiatrie a émergé progressivement par la nécessité de remplacer les générations sacrifiées. Avec les échanges internationaux dus aux nouveaux moyens de transport et de communication au tournant du 20^e siècle, c'est une pédiatrie moderne et scientifique disposant de moyens techniques nouveaux qui fleurit dans le monde entier. C'est la naissance de la néonatalogie et de toutes les sous-spécialités pédiatriques. Aux Etats-Unis, Julius Hess, est l'auteur du premier manuel américain

sur les soins médicaux aux enfants prématurés, qu'il publie en 1922 et invente la première couveuse à cette même période, avec l'aide d'un ingénieur.

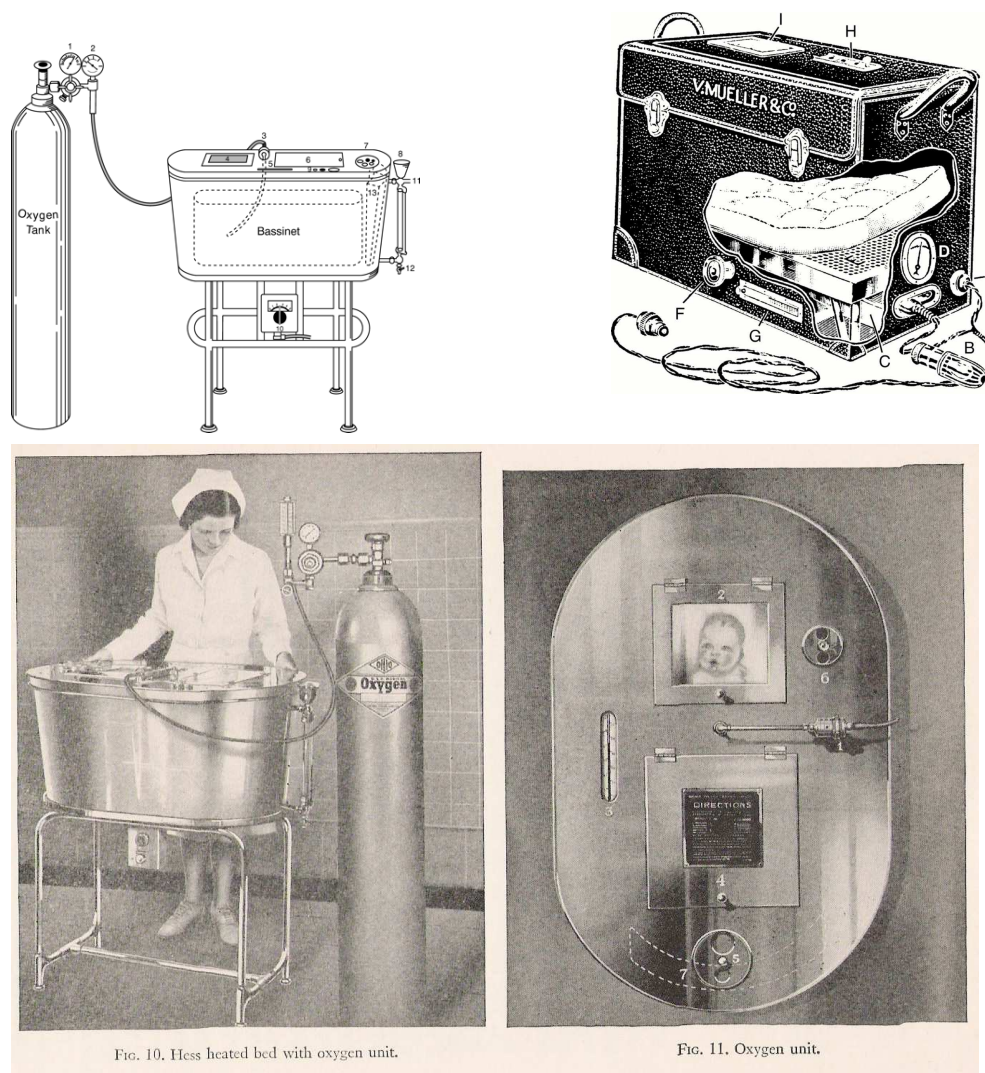


Figure 1.1.: La couveuse de Julius Hess

En 1948, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit officiellement la prématurité : tout enfant né vivant avec une période de gestation de moins de 37 semaines.

En Suisse, Guido Fanconi, pédiatre diplômé de l'Université de Zürich, fonde en 1945 le journal de pédiatrie « Helvetica Paediatrica Acta ».

En 1975, l'échographie fœtale permet enfin d'observer le fœtus vivant dans sa bulle amniotique. Actuellement, les différentes techniques de l'imagerie médicale complètent ces observations et, avec l'avancée de la génétique, permettent des diagnostics toujours plus précis et précoces.

Tableau 1.1. : Récapitulatif de l'évolution de la pédiatrie au cours des siècles

Chronologie	Événement
16 ^{ème} siècle	La référence classique de pédiatrie jusqu'au 18 ^{ème} siècle : «De Morbis Puerorum» par Mercuriale, médecin italien
18 ^{ème} siècle	Le père fondateur de la pédiatrie moderne : Rosen von Rosenstein, médecin suédois
	Premier hôpital pédiatrique, Londres, 1769, par Armstrong
19 ^{ème} siècle	Zwinger, médecin suisse : « Pédiatrie ». Invention du terme
	Apparition de la médecine expérimentale
	Premier périodique pédiatrique, 1834 : « Analekten über Kinderkrankheiten », Stuttgart
	Première description d'une différence métabolique entre l'adulte et l'enfant, en 1847, par l'anesthésiste John Snow
	Premier professeur européen pédiatrique, 1845, Institut Karolinska, Stockholm : Frederik Theodor Berg
	Première nomination universitaire aux USA en 1860 : Abraham Jacobi
	Première clinique pour enfants à New York par Jacobi
20 ^{ème} siècle	Premier journal américain dédié à la recherche pédiatrique en 1882 : « Archives of Pediatrics » par Jacobi
	Pédiatres célèbres français : Marfan, Trousseau et surtout Debré, considéré comme le père de la pédiatrie française
	Deux Guerres Mondiales → Emergence de la Pédiatrie
	Avancées technologiques → Naissance de la Néonatalogie
	Première couveuse mise au point par Hess en 1922
	Définition de la Prématurité par l'OMS en 1948
	Premier journal de pédiatrie en Suisse : « Helvetica Paediatrica Acta » par Fanconi
	Avènement de l'échographie fœtale en 1975 et de l'observation du fœtus vivant
Imagerie médicale, génétique	

1.1.2. Médecine néonatale^{1,6,7}

La néonatalogie s'intéresse à la médecine du nouveau-né, né à terme ou prématurément, jusqu'à l'âge de 1 mois. Ainsi, la plus large population prise en charge par une unité de soins en néonatalogie est représentée par les enfants prématurés (§ 1.1.3.), bien que des nouveau-nés à terme peuvent eux aussi nécessiter des soins rapprochés.

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

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

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

Des avancées récentes en pharmacologie néonatale ont mis en place des stratégies thérapeutiques incluant l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques simulant ceux contenus dans le liquide amniotique chez les nouveau-nés ayant certains problèmes gastro-intestinaux, le rôle majeur de l'érythropoïétine dans la neuroprotection suite à une asphyxie périnatale, de l'ibuprofène ou de l'indométacine pour la fermeture du canal artériel ainsi que l'utilisation du monoxyde d'azote (NO) dans le traitement de l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né.⁸ De plus, on s'intéresse au potentiel d'une administration transdermale chez le nouveau-né par des techniques telles que l'iontophorèse, l'électroporation et les ultrasons.

1.1.3. La Prématurité^{1,2,6,7,9}

La définition de la prématurité de l'OMS est largement admise : un enfant né avant la 37^{ème} semaine de gestation est considéré comme prématuré. Un grand prématuré est défini comme un enfant né avant la 32^{ème} semaine gestationnelle alors que l'extrême prématurité est définie comme toute naissance avant la 28^{ème} semaine de gestation.

Mais il est également important de s'inquiéter du poids du nouveau-né puisque la mortalité néonatale dépend de l'âge gestationnel et du poids de naissance. Le petit poids de naissance (LBW : low birthweight en anglais) est dû à la prématurité, au retard de croissance intra-utérin, ou aux deux. Un retard de croissance est défini lorsque le poids est inférieur au 10^{ème} percentile par rapport à l'âge gestationnel. Les enfants en retard de croissance sont pour la plupart des enfants prématurés mais certains peuvent être à terme voire post mature. Ainsi, un « petit poids de naissance » est défini pour des poids inférieurs à 2.5 kg, les « très petits poids » (VLBW : very LBW) sont inférieurs à 1.5 kg alors que les « petits poids extrêmes » sont inférieurs à 1.0 kg (ELBW : extreme LBW). On distingue des retards de croissance disharmonieux et harmonieux, avec des causes différentes. Le

caractère harmonieux ou non du retard de croissance peut être apprécié en comparant la taille et l'envergure sensiblement égales chez l'enfant normal. Dans les pays dits « en voie de développement », la cause des nouveau-nés de petit poids de naissance est principalement attribuable à une restriction de la croissance intra-utérine causée par la sous-nutrition maternelle ainsi que les infections chroniques durant la grossesse.

Lorsqu'une menace d'accouchement prématuré se présente, en particulier avant la 32^{ème} semaine de gestation, les mamans à risque sont transférées avant l'accouchement dans des centres permettant la réanimation néonatale : on parle de « transfert in utero ». Le fœtus devient donc un patient à part entière.¹⁰ Si cela n'a pas été fait avant, on administre alors à la mère des corticoïdes qui permettent de réduire de 40 à 60% l'incidence des détresses respiratoires ainsi que le risque d'hémorragie cérébrale intraventriculaire. L'administration anténatale de corticoïdes est associée à une réduction d'environ 50% de la mortalité néonatale.¹¹ Les corticoïdes favorisent la maturation pulmonaire par la production de surfactant, mélange de lipoprotéines sécrétées par l'épithélium alvéolaire qui augmente la tension de surface des alvéoles et empêche un collapsus alvéolaire et des anomalies d'échanges gazeux.

Les problèmes médicaux pouvant être liés à l'enfant prématuré concernent l'immaturation des différents organes et la nécessité d'une réanimation à la naissance. La Société Suisse de Néonatalogie a émis des recommandations concernant la prise en charge des nouveau-nés dans les unités de soins de néonatalogie.¹²

L'immaturation pulmonaire est également responsable de pneumothorax et d'apnées-bradycardies nécessitant une stimulation de la respiration par l'administration de caféine ou de doxapram. Les autres problèmes respiratoires associés à la prématurité sont la pneumonie congénitale, l'hypoplasie et l'hémorragie pulmonaire. La sévérité de la détresse respiratoire détermine largement l'évolution néonatale et le devenir de l'enfant. L'immaturation pulmonaire est responsable du syndrome de détresse pulmonaire (SDR) ou « maladie des membranes hyalines » (MMH). Elle nécessite une assistance respiratoire en pression positive expiratoire

continue (CPAP) et l'injection endotrachéale de surfactant. Le risque de la MMH est le passage à la chronicité avec la dysplasie broncho-pulmonaire (insuffisance respiratoire chronique de la prématurité).

L'immaturation cardio-vasculaire est exprimée par le retard de la fermeture du canal artériel nécessitant parfois une intervention pharmacologique ou chirurgicale. Des hypotensions ou hypertensions ainsi que des malformations congénitales complètent le tableau des complications cardio-vasculaires des prématurés.

Parmi les troubles hématologiques nous trouvons l'anémie, les hémorragies internes ou sous-cutanées, des coagulopathies intravasculaires disséminées ainsi qu'une déficience en vitamine K.

L'absence de réserves adipeuses, la finesse de la peau et l'immaturation de la thermorégulation exposent le prématuré au problème majeur qu'est l'hypothermie et à des troubles métaboliques tels que l'hypoglycémie et l'hypocalcémie.

L'immaturation digestive impose une alimentation progressive par gastroclyse (ingestion lente de nourriture par perfusion dans l'estomac). Les risques de perforations spontanées isolées dans le tractus gastro-intestinal sont liés à la prématurité. Une complication fréquente (2 à 6%) du grand prématuré est l'entérocolite ulcéro-nécrosante (NEC). Il s'agit d'une maladie néonatale se présentant sous la forme d'une atteinte intestinale sévère conduisant, dans certains cas, à une perforation intestinale, voire au décès.

L'immaturation hépatique est à l'origine d'ictère, dont les complications sont prévenues par la photothérapie.

L'immaturation rénale doit être prise en compte lors de l'administration de médicaments excrétés via les reins comme les aminoglycosides ou le furosémide. Il en découle des hypo- ou hypernatrémies, des hyperkaliémies, des acidoses rénales tubulaires, des glycosuries ou des œdèmes.

L'immaturation cérébrale expose le grand prématuré à une hémorragie intracrânienne ou à une ischémie cérébrale, des épilepsies, des malformations congénitales ainsi que la rétinopathie du prématuré.

Finalement, les défenses immunitaires sont peu efficaces de par le faible nombre d'anticorps, prédisposant le patient à un risque infectieux. La présence de cathéters, d'intubation ou de sondes et l'environnement hospitalier augmentent également ce risque.

La prise en charge peut se résumer par ces priorités :

- Le contrôle thermique
- Les exigences en termes de liquide corporel (gestion des apports et pertes)
- La nutrition parentérale totale associée ou non à la nutrition entérale
- La prévention des infections
- Les traitements médicamenteux éventuels

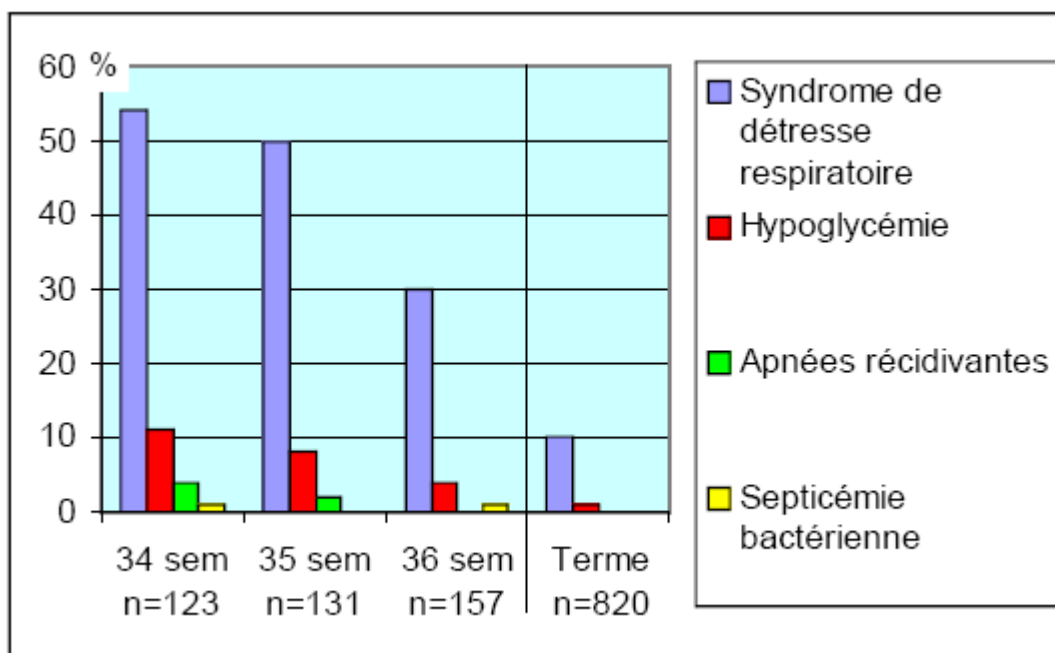


Figure 1.2. : Fréquence des troubles de l'adaptation en fonction de l'âge gestationnel (Source : Société Suisse de Néonatalogie¹²)

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

D'une manière générale, l'incidence des naissances prématurées augmente, ceci étant en relation avec une augmentation de naissances multiples, essentiellement consécutives au recours aux techniques de reproduction assistée.¹³ Mais cette augmentation est aussi imputable au recensement de plus de nouveau-nés prématurés qui, sans les progrès de la médecine néonatale, seraient morts et donc non comptabilisés. Environ 15 à 20% d'enfants naissent prématurément à cause de

complications fœtales ou maternelles lors de la grossesse, principalement une hypertension maternelle (pré-éclampsie). Parmi les facteurs de risques plus ou moins établis associés à un risque de naissance prématurée figurent les infections des voies génitales, les naissances multiples, l'abus de drogues comme la cocaïne, le tabagisme, la pré-éclampsie, un accouchement prématuré antérieur, un traumatisme (accident, etc.), un décollement prématuré du placenta ainsi que des facteurs psychologiques comme le stress, l'anxiété et la dépression.^{1,14}

La réduction spectaculaire de la mortalité néonatale ainsi que l'amélioration de la qualité de vie, même chez les grands prématurés, dans les pays dits « développés » sont liées aux progrès réalisés dans la prise en charge de la femme enceinte et des nouveau-nés ainsi que des nouvelles technologies développées en réanimation néonatale. Du coup, la médecine se fait de plus en plus incisive et intensive et repousse toujours plus loin la limite de la viabilité (Figure 1.3.). Aux HUG, la limite est généralement fixée à la 24^{ème} semaine pour que l'équipe de néonatalogie entreprenne les soins intensifs.¹²

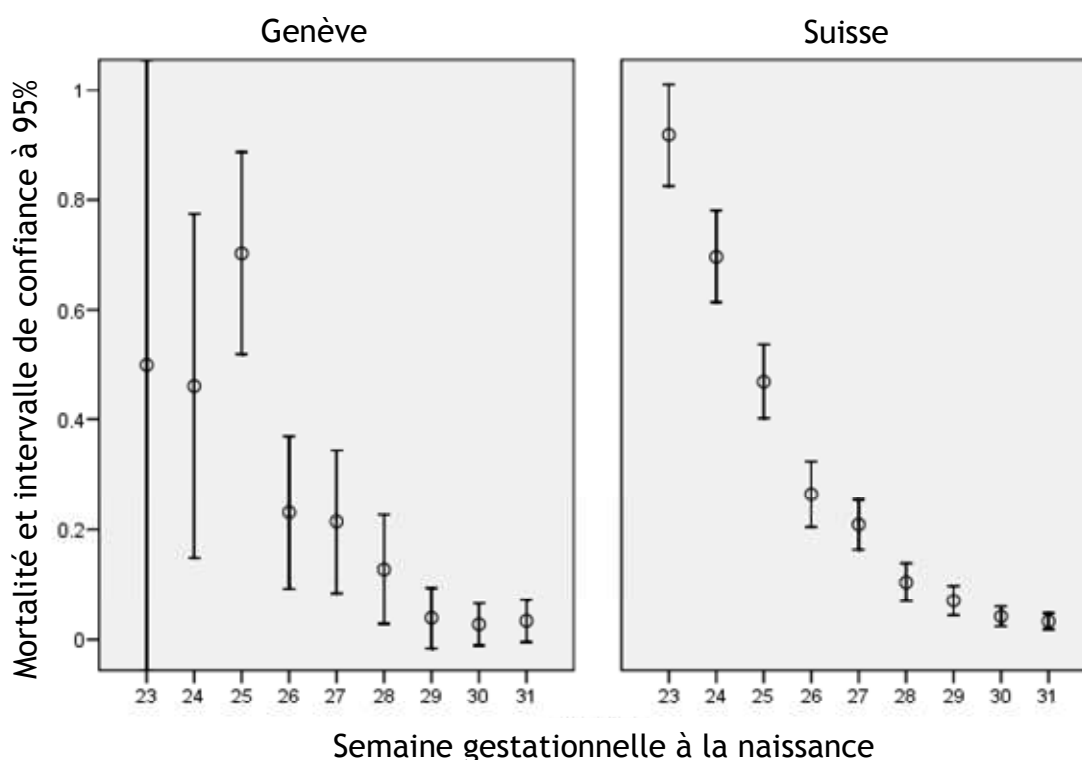


Figure 1.3. : Mortalité en fonction de la semaine gestationnelle à la naissance, en Suisse et à Genève (source : Société Suisse de Néonatalogie¹², Dr. Pfister)

1.1.4. Les Soins intensifs de pédiatrie^{1,15-17}

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

Une ventilation mécanique est souvent utilisée comme support respiratoire pour les enfants dans le coma par exemple. Un système de monitoring des données cardiaques et ventilatoires est branché chez chaque patient afin de suivre en permanence ses fonctions vitales. De nombreuses tubulures sont rattachées au patient, que se soit des tubulures pour l'administration des médicaments, de l'alimentation, des sondes urinaires, des drains thoraciques ou celui de l'intubation. Des réanimations cardio-pulmonaires sont souvent effectuées et des traitements analgésiques et sédatifs puissants sont instaurés. Il n'est pas rare d'utiliser des médicaments à faible marge thérapeutique. Les traitements médicamenteux sont nombreux et complexes et sont administrés la plupart du temps par voie parentérale périphérique, centrale ou ombilicale, veineuse ou artérielle. Les verrous héparinés ou de NaCl 0.9% permettent de maintenir les voies ouvertes. Des rinçages (flush) sont effectués régulièrement et après chaque injection de médicament par la voie. Des dispositifs médicaux tels que des pompes volumétriques ou des pousses-seringues sont utilisés pour administrer les médicaments ; un système d'alarme dans chaque appareil avertit le soignant de problèmes techniques, médicamenteux (occlusion éventuellement en lien avec un précipité) ou de manipulation.

Un soutien psychologique est nécessaire, que ce soit pour le patient ou pour sa famille. Le taux de mortalité est élevé et il n'est pas rare de devoir, à un moment donné, suspendre la thérapeutique et assurer des soins palliatifs.¹⁹

1.2. L'Enfant & le Médicament

1.2.1. Pharmacologie pédiatrique²⁰⁻²⁵

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

L'enfant est un organisme humain en maturation. L'administration d'une dose adulte proportionnelle au poids de l'enfant d'un médicament ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre équivalente car l'enfant n'est pas un adulte en miniature. Il se distingue non seulement par sa taille mais également par son état de croissance et la maturation fonctionnelle rapide des différents organes. Au cours de sa maturation, l'enfant, et qui plus est l'enfant né prématurément, subit des transformations physiologiques complexes qui modifient considérablement le devenir du médicament. La variabilité interindividuelle est maximale entre 0 et 3 mois. C'est pourquoi l'adaptation de la posologie doit se faire en fonction de la tranche d'âge.

Ces modifications physiologiques portent sur toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption du médicament, sa distribution, son métabolisme hépatique et son élimination rénale. Elles requièrent une attention particulière de par les changements engendrés par le développement de l'enfant.

1.2.1.1. Absorption et biodisponibilité

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

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

La résorption des médicaments au niveau des muscles lors d'injection intramusculaire est dépendante du flux sanguin musculaire, qui varie au cours de la maturation. La musculature chez le nouveau-né est encore peu développée et la vitesse de résorption des médicaments par cette voie est aléatoire et souvent réduite. Les substances difficilement hydrosolubles au pH physiologique risquent de cristalliser et de provoquer des nécroses musculaires.

L'absorption rectale est variable et seuls les médicaments à large marge thérapeutique et à faible toxicité tels que les antipyrétiques devraient être administrés par cette voie. Elle peut toutefois être avantageuse par le choix d'une forme galénique appropriée comme c'est le cas pour le diazépam sous forme

liquide qui est résorbé plus rapidement et plus complètement par voie rectale que par voie intramusculaire lors d'un traitement anticonvulsif aigu.

L'administration intraveineuse représente la voie la plus précise et fiable en termes de disponibilité du médicament. C'est pourquoi, des rinçages de cathéters après administration directe sont réalisés avec un solvant comme le NaCl 0.9% afin de pousser les faibles quantités de médicaments et atteindre réellement le patient. Des dispositifs sont également utilisés pour administrer en continu les médicaments, comme les pompes volumétriques et les pousse-seringues. Toutefois, les dispositifs médicaux ont de nombreuses sources d'erreurs potentielles aboutissant à des administrations incomplètes, des bolus involontaires et pouvant conduire à des effets indésirables médicamenteux. Les pousse-seringues sont des systèmes d'administration très précis mais divers problèmes persistent comme la perte de médicament adsorbé dans la tubulure, le risque d'incompatibilité et de précipitation ou d'inactivation du médicament. Les occlusions peuvent conduire à des périodes de sous et/ou de sur-perfusion et à un risque d'extravasation. Un faible débit augmente le risque de variabilité dans l'administration du médicament, ce qui est fréquent chez les tout-petits et chez les enfants en restriction hydrique.

1.2.1.2. Distribution

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

La quantité d'eau totale dans l'organisme d'un nouveau-né représente environ 75% du poids du corps, 85% pour un prématuré. Cette quantité diminue avec l'âge pour atteindre 60% vers 1 an, soit la valeur adulte. L'eau extracellulaire représente environ 45% à la naissance et diminue au cours des premières années de vie pour atteindre 15% à l'âge adulte. Certains médicaments comme la digoxine ou la pénicilline se répartissent dans cet espace extracellulaire et présentent ainsi un

volume de distribution plus grand que chez l'adulte. Il faudra ainsi donner une dose par poids corporel suffisamment élevée, pour qu'un pic plasmatique efficace puisse être atteint. Les variations des volumes liquidiens sont en étroite corrélation avec les modifications de la surface corporelle, de sorte que celle-ci est souvent utilisée pour déterminer la posologie appropriée.

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

La barrière hémato-encéphalique n'est pas très efficace chez le nouveau-né. La pénétration intracérébrale de substances lipophiles comme les anesthésiques, les sédatifs tels que la morphine, les barbituriques ou les tétracyclines est accélérée dans les premiers mois de vie, ce qui peut avoir pour conséquence une augmentation de la toxicité de ces substances.

1.2.1.3. Métabolisme hépatique

Les réactions de phase I et II sont, le plus souvent, diminuées chez le jeune enfant. Ainsi, pour les molécules principalement éliminées par le foie, leur clairance est plus faible, leur vitesse d'élimination ralentie et leur demi-vie est prolongée par rapport à l'adulte. Parmi les réactions de phase I, on constate qu'à la naissance, le métabolisme oxydatif est peu actif, en particulier chez le prématuré. Par exemple, le foie immature ne peut hydroxyler le diazépam dont la demi-vie normale de 17 heures pour un foie fonctionnel est augmentée à 75 heures chez le nouveau-né. Chez le nourrisson, l'alcool déshydrogénase n'est presque pas active, son activité à l'âge de 2 mois représente moins de 3% de celle des adultes. Ainsi, les médicaments contenant de l'alcool sont contre-indiqués. Le CYP3A7 est le

cytochrome P450 majeur chez le fœtus (entre 30 et 50%) mais il disparaît après la naissance au profit d'une augmentation de l'activité du CYP3A4. Son rôle n'est pas encore bien compris.

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

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

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

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

1.2.1.4. Elimination rénale

Le rein est le principal organe d'élimination des médicaments et les mécanismes qui sont en jeu sont la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire. Ces mécanismes ne sont pas matures à la naissance et encore moins chez le nouveau-né prématuré.

La filtration glomérulaire est très faible chez le prématuré de 1kg, soit 0.2mL/min. Elle s'élève légèrement à 1-3mL/min chez le nouveau-né mais augmente brutalement au cours des 2 à 3 premiers jours - elle double en 15 jours - pour atteindre des valeurs adultes (100-120 mL/min) au cours de la 1^{ère} année de vie. Ces variations de la maturation du système rénal sont illustrées par la gentamicine dont la clairance et la demi-vie varient de façon linéaire avec l'âge gestationnel et de façon exponentielle avec l'âge post-natal.²⁶ Le faible taux de filtration glomérulaire nécessite une augmentation de la posologie des thiazides par exemple, pour qu'une concentration suffisante atteigne le tubule distal, lieu d'action de ces diurétiques. Dans ce cas de figure, le nouveau-né se comporte comme un adulte présentant une insuffisance rénale chronique avancée.

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

Schématiquement, la diminution de l'élimination rénale des médicaments, liée à l'immaturation de l'organe, implique l'administration de doses proportionnellement plus faibles que chez l'adulte et l'augmentation de la demi-vie d'élimination implique souvent une augmentation de l'intervalle entre les doses.

1.2.1.5. Pharmacogénétique

Ce terme désigne l'impact de facteurs génétiques dans la réponse médicamenteuse et les variabilités interindividuelles qui en découlent. La pharmacogénétique contribue à adapter individuellement chaque médicament à chaque patient. Des

polymorphismes sur le cytochrome 2D6 amènent certains patients à ne pas métaboliser la codéine en morphine par exemple et ainsi à ne pas bénéficier de l'effet analgésique. Le polymorphisme génétique d'un transporteur, appelé la P-glycoprotéine, a également un impact sur la toxicité ou l'inactivation de médicaments tels que la ciclosporine ou l'hydrocortisone, activité modulée par des inhibiteurs et des activateurs. Le monitoring thérapeutique médicamenteux est une approche visant à optimiser le traitement par un dosage de la concentration du médicament dans le sang qui est comparée avec la dose qui a été administrée. Selon le résultat, celle-ci est adaptée au besoin.

1.2.1.6. Pharmacodynamie

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

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

1.2.2. Galénique pédiatrique^{23,27-30}

Celui qui veut commercialiser officiellement un bon médicament pédiatrique doit répondre à deux exigences que cette population impose :

- L'adaptation de la forme galénique à l'administration chez l'enfant ;
- L'ajustement de la dose du médicament à une posologie pédiatrique, adaptable à toutes les catégories d'âge en fonction de son stade de développement.

1.2.2.1. Formulation galénique pédiatrique

Le médicament pédiatrique idéal doit être une forme orale, efficace, bien tolérée, devant être administrée un minimum de fois, pour toute catégorie d'âge, peu coûteuse et avoir une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, un bon arrière-goût et une bonne odeur et si possible un aspect agréable.³¹

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

Aussi, des formes galéniques liquides sont souhaitées comme les solutions, les sirops, les suspensions, les gouttes ou les émulsions à condition que la préparation présente une concentration homogène. Les poudres et les granulés pour suspensions résolvent le problème de l'instabilité des principes actifs en milieu aqueux. De plus, l'étape de désagrégation est supprimée et ces formes galéniques présentent l'avantage d'une action plus rapide. Par contre, les principes actifs sensibles au pH acide et administrés par voie orale ne sont pas protégés de l'action des sucs gastriques contrairement à l'administration parentérale, à moins d'un artifice protecteur.

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

L'innocuité de ces ingrédients n'est pas toujours garantie et des accidents sont survenus chez l'enfant.³² Ainsi, des cas de « Gasping Syndrome » (collapsus cardiovasculaire) ont eu lieu suite à l'injection de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique, un agent conservateur que l'enfant, qui plus est le prématuré, ne peut pas métaboliser en raison de son immaturité hépatique. Des réactions de type allergique peuvent survenir lors d'administration de chlorure de benzalkonium, un agent conservateur souvent retrouvé dans les préparations antiasthmatiques. Le lactose, utilisé comme diluant dans la fabrication de formes orales, peut provoquer des diarrhées, des crampes abdominales et des flatulences chez des enfants déficients en lactase.

Le récipient est également important : il doit permettre un prélèvement facile et précis mais ne doit pas pouvoir être facilement ouvert par un enfant. Il doit rester inerte vis-à-vis de son contenu. Une étude réalisée à la pharmacie des HUG a déterminé la fiabilité des flacons compte-gouttes pour l'administration des solutions orales en mettant au point un test standardisé et en l'appliquant à huit spécialités pédiatriques.³³ Il a été mis en évidence une importante variabilité dans l'exactitude des doses délivrées par les différents flacons, dont certaines ne répondaient pas aux exigences de la Pharmacopée.³⁴ Afin de garantir l'efficacité et la sécurité du médicament, les compte-gouttes devraient être remplacés par un dispositif de prélèvement gradué en volume. La prescription devrait être faite en mg et convertie en mL à administrer.

La formulation en comprimés est plus facile et moins coûteuse en termes de développement, de production, de transport, de stockage et de dispensation que ne l'est celle des formulations liquides. Il existe peu d'information dans la littérature concernant la compliance des enfants face aux formes solides, en fonction de leur taille et leur forme, en comparaison avec une alternative liquide.

Toutefois, la technologie pharmaceutique a beaucoup progressé et il serait techniquement possible de formuler des médicaments pédiatriques sous forme de chewing-gums ou des comprimés oro-dispersibles disponibles pour de nombreuses tranches d'âge.³⁵

1.2.2.2. Adaptation de la concentration aux posologies pédiatriques

La dose d'un médicament pédiatrique varie tout au long de l'enfance proportionnellement au poids et à la surface du corps, ou en fonction de l'âge.

Pour les médicaments oraux dont les principes actifs sont puissants, la formulation galénique est importante afin de permettre des prélèvements en microgrammes pour certains d'entre eux.

Les préparations pour usage parentéral sont des produits stériles destinés à être injectés à travers la peau. L'administration par voie parentérale est beaucoup plus coûteuse que celle effectuée par voie orale. Mais elle offre les avantages d'éliminer le problème d'intolérance gastrique, de mauvaise absorption intestinale ou d'instabilité en milieu acide. La biodisponibilité est maximale et quasi instantanée et c'est celle qu'on privilégie chez les patients nécessitant des traitements en phase aigüe comme aux soins intensifs.

Leurs concentrations doivent être adaptées afin d'éviter des dilutions ou des prélèvements de très faible volume qui réduisent la précision et la justesse de la dose délivrée, ou introduisent le risque d'un oubli d'étape de dilution. L'administration de faibles volumes peut également aboutir à une perte de la dose totale dans le volume mort des tubulures.

1.2.3. Etudes cliniques en pédiatrie^{1,3,4,20,23}

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

En Suisse, les différents intervenants d'une étude clinique sont bien identifiés. Les responsables directs de la recherche sont d'une part le promoteur, qui prend l'initiative de la recherche, et d'autre part l'investigateur qui la dirige et en surveille la réalisation. Un comité d'éthique doit préalablement avoir approuvé le dossier complet que lui soumet l'investigateur alors que le promoteur doit notifier à l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques (Swissmedic) son intention de mener un essai clinique avec un agent thérapeutique. Swissmedic attribue un numéro de référence à l'étude, qui peut alors débiter conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.³⁶

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

1.2.3.1. Les phases cliniques

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

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

La seconde phase a pour objectif d'évaluer l'**efficacité** du médicament et sa sécurité à court terme chez un nombre restreint de volontaires malades. Cette étude est souvent effectuée selon un protocole comparatif (à un placebo ou à un médicament de référence) et vise à déterminer les doses et les posologies appropriées et si possible, à faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais à plus large échelle.

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

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

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

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

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

Des essais cliniques en vue d'étudier des nouvelles indications ou de nouveaux modes d'administration ainsi que de nouvelles associations sont à considérer comme des essais possibles pour un nouvel agent thérapeutique et sont donc à considérer comme des essais de phase 3.

1.2.4. Ethique en pédiatrie^{1,3,4}

Les enfants constituent une population vulnérable à protéger contre des tendances « activistes » en recherche clinique, comme toute autre population dépendante ou vulnérable telle que les personnes âgées ou les handicapés. L'éthique des essais cliniques en pédiatrie est un problème complexe qui implique à la fois une méthodologie sans faille et le respect des bonnes pratiques cliniques.^{37,38} Il se complique avec le rôle des parents, la charge émotionnelle plus forte, les différences culturelles et religieuses, les différentes tranches d'âge allant d'un prématuré ou un nouveau-né incapable de donner son accord pour l'inclusion et la poursuite de l'essai en véritable partenaire dans la recherche. La protection de cette population est essentielle tout comme la nécessité de recherche. Il est primordial que l'enfant en étude clinique en tire un bénéfice direct.

Les Accords de Nuremberg formulés en 1947 en réponse à l'expérimentation inhumaine perpétrée dans les camps nazis sont à la base, à l'échelle internationale, des directives éthiques pour la recherche clinique impliquant l'être humain.³⁹ Ainsi, le **consentement libre, éclairé et écrit** est requis avant tout essai clinique.

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

La déclaration d'Helsinki a été rédigée en juin 1964 par l'Association Médicale Mondiale en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales sur l'homme.⁴⁰ Elle est revue et mise à jour périodiquement. Une série de recommandations définissent les devoirs et les obligations de l'expérimentateur face au sujet d'expérimentation. Parmi les principes fondamentaux figurent les recommandations concernant l'enfant. Ainsi, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal de l'enfant. De plus, lorsque l'enfant est apte à exprimer son accord à la participation

à l'étude, l'investigateur doit obtenir cet accord accompagné de celui de son représentant légal.

Pour les enfants, le consentement est donc donné par les parents ou par le tuteur légal, bien qu'il s'agisse plutôt d'une autorisation, sans consentement réel de l'enfant. Ainsi, ce consentement est souvent difficile à donner : il est beaucoup plus simple de s'engager que d'engager autrui, d'autant plus lorsqu'il s'agit de son propre enfant. Une étude australienne a enquêté sur les motivations et les caractéristiques sociodémographiques des parents qui acceptaient ou refusaient que leur enfant participe à un essai clinique. Les parents qui acceptaient (n=68) avaient souvent un niveau d'éducation ou professionnel inférieur à ceux qui refusaient (n=42) et étaient socialement moins insérés. Les motivations étaient de « contribuer à la recherche clinique », « être utiles aux autres » mais ils y voyaient également « une occasion pour rencontrer des gens », plus d'un tiers pensaient ainsi « obtenir un meilleur accès aux soins » et deux tiers des parents ont accepté « pour faire plaisir aux organisateurs de l'étude ». ⁴¹ Sur les 42 parents qui ont refusé, 40 l'ont fait par crainte d'effets indésirables. Cette étude révèle un problème éthique important car un certain nombre de manœuvres de séduction peuvent facilement « arracher » un consentement à des sujets en état de fragilité. Les difficultés d'engagement des enfants dans un essai clinique pour des raisons éthiques ne sont donc certainement pas à négliger.

Le traitement des enfants dans un état très critique aux soins intensifs pose aussi des questions éthiques, lorsque le retour à une qualité de vie acceptable est en péril. ⁴² La prise en charge de prématurés nés à la limite de la viabilité induit des problèmes éthiques et l'appréciation des risques et des séquelles qu'elle peut engendrer n'est pas consensuelle. ¹⁹ Ainsi, il existe les partisans du droit à la vie et ceux prônant la qualité de la vie. Ces deux pôles d'opinions sont illustrés par un rapport d'un symposium ayant eu lieu en septembre 2003, où des experts suisses et allemands en soins intensifs de néonatalogie différaient dans leurs points de vue concernant la prise en charge des prématurés nés avant la 25^{ème} semaine de gestation. ⁴³ Le professeur Mössinger, médecin chef de la division de Néonatalogie au CHUV à Lausanne, faisait remarquer que les données, spécialement concernant le devenir à long terme, pour assurer un pronostic clinique sûr sont encore maigres,

citant l'étude EPICure.⁴⁴ Cette étude mettait en évidence qu'un tiers des enfants nés en dessous de la 25^{ème} semaine gestationnelle survivaient et que près de 70% des prématurés mourraient quant bien même des soins optimaux en néonatalogie leur étaient apportés. La moitié des survivants présentaient des affections sévères. L'équipe allemande était favorable à une prise en charge plus précoce, favorisant le droit à la vie.

L'étude EPIPAGE, publiée en 2008 dans le Lancet, a étudié le devenir à 5 ans de 2382 grands prématurés nés entre la 22^{ème} et la 32^{ème} semaine complète en comparaison à 666 enfants nés à terme en 1997.⁴⁵ Des bilans de santé ont été établis 2 mois après la sortie de l'hôpital, aux âges de 9 mois, 1 an, 2, 3, 4 et 5 ans (Après 5 ans : 1817 anciens grands prématurés versus 396 enfants nés à terme). A 5 ans, sur 1817 enfants anciens grands prématurés, un tiers requiert toujours une prise en charge médicale ou paramédicale spécifique (42% des enfants nés entre la 24 et la 28^{ème} semaine ; 31% nés entre la 29 et la 32^{ème} semaine) contre 16% chez les enfants nés à terme. Au total, presque 40% des anciens grands prématurés présentent une déficience motrice, sensorielle ou cognitive (sévère à 5% ; modéré à 9% et légère à 25%). Chez 9% des anciens grand prématurés, 9% d'entre eux présentent une paralysie cérébrale (infirmité motrice cérébrale se traduisant par des troubles moteurs) dont un tiers ne marchent pas et un tiers marchent seulement avec une aide. Cette étude met en rapport de manière détaillée le taux de déficience avec la durée de la grossesse : chaque semaine de grossesse en plus permet de réduire le risque de déficiences.

Une étude australienne a évalué l'impact financier de la prise en charge des tous petits pour des « actions médicales peu performantes » et lance le débat concernant l'utilisation de cet argent pour l'amélioration de la surveillance des femmes enceintes afin de dépister celles qui présentent un haut risque d'accouchement prématuré.⁴⁶

D'un autre côté, il est relativement difficile d'évaluer l'évolution à long terme tels que les performances intellectuelles ou les difficultés scolaires puisque les études du devenir à l'âge scolaire peuvent être biaisées par l'influence du milieu familial, socio-économique et culturel ainsi que par la difficulté d'obtenir des groupes témoins corrects.⁴⁷

Le dilemme éthique le plus difficile qui existe est de se positionner quant à l'importance à donner à la qualité de vie par rapport au droit à la vie. Doit-on initier ou continuer des traitements médicaux essentiels à maintenir la vie ? Comment peut-on prendre les bonnes décisions ? Quels traitements doit-on apporter en soins palliatifs ? Traite-t-on différemment des nouveau-nés ou des enfants par rapport à des soins médicaux maintenant les fonctions vitales ?

Un concept de futilité est évoqué pour les interventions qui n'atteindront pas un résultat physiologique significatif. Les discussions ont lieu entre l'équipe médicale et les parents. L'importance d'une communication efficace est primordiale lorsque ce type de décisions doit être pris. Il est important d'explorer les peurs et les espoirs des parents, leurs attentes par rapport à l'issue que les soignants peuvent prédire - avec un degré d'incertitude - la réponse à un traitement de leur enfant. La décision d'une réanimation cardio-pulmonaire est souvent le début de la discussion pour choisir entre les traitements médicaux visant à maintenir la vie ou l'initiation de la mise en place de soins palliatifs.

Un des points difficiles à identifier s'il s'agit de traitement médical ou de soins de base est l'hydratation et la nutrition artificielle. La décision de retirer les soins médicaux qui maintiennent la vie n'implique pas nécessairement l'intention ou le choix d'accélérer la mort de l'enfant. Le choix de la manière de vivre les derniers instants jusqu'à la mort n'est pas identique à choisir la mort, même si la conséquence ultime de ce choix aboutit à la mort. La mise en place d'une sédation et d'une analgésie pour soulager rapidement douleurs et agitation est considérée comme moralement acceptable même si les effets indésirables accélèrent la survenue de la mort. On déclare la mort cérébrale après avoir suivi un protocole précis contenant différents tests confirmatoires dont le test d'apnée. A partir de là, il est possible de demander aux parents s'ils permettent le prélèvement d'organes avant la mort cardiaque. Là encore, des considérations éthiques entrent en ligne de compte.

Les hôpitaux disposent d'un comité d'éthique clinique institutionnel jouant dans certains cas le rôle de consultant lorsque parents et soignants n'arrivent pas à la même décision. Ils doivent garder leur impartialité.

1.3. Réglementation^{3,4}

1.3.1. Législation

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

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

Le terme « **off-label** » anglo-saxon désigne des médicaments qui ont reçu une AMM mais qui sont utilisés en dehors des recommandations officielles reconnues par les autorités compétentes.

1.3.2. Législation en Suisse

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

Swissmedic n'a pas de procédure spécifique pour les médicaments pédiatriques, elle applique les recommandations proposées par l'ICH (International Conference on Harmonisation) dans les directives E11 (§ 1.3.4.). Swissmedic n'enregistre un médicament avec une indication pédiatrique que si des essais cliniques spécifiques ont été réalisés et s'il existe une posologie ou une forme galénique spécifiquement pédiatriques. L'indication pédiatrique d'un médicament est inscrite dans sa monographie incluse dans le Compendium Suisse des Médicaments, dont le texte est revu et approuvé par Swissmedic.⁴⁸

En 2002, Swissmedic a lancé une enquête auprès des médecins d'hôpitaux universitaires afin de déterminer les besoins en données pédiatriques pour les principaux médicaments utilisés en Suisse. L'institut promet que cette étude devrait déboucher sur la mise en place de mesures incitatives visant à promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments pour enfants en Suisse.⁴⁹

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

- En vertu de l'article 17, alinéa 3 de l'Ordonnance sur les Médicaments [OMéd, RS 812.212.21]⁵⁰, la durée de la protection des données peut être prolongée de 5 ans sur demande pour autant que le nouveau développement apporte une amélioration thérapeutique déterminante. Dans le domaine pédiatrique, l'institut considère comme nouveau développement toute nouvelle forme galénique ou nouveau dosage qui n'a encore jamais été autorisé pour le médicament et qui permet ou améliore nettement l'utilisation correcte du médicament pour le groupe d'âge visé.
- La seconde mesure consiste en une vérification de l'information sur le médicament afin d'établir si le médicament considéré peut être administré à l'enfant. Concrètement, cela signifie que le groupe d'âge auquel le médicament peut être appliqué doit être indiqué sous la rubrique « Posologie » de sa monographie du Compendium et s'il n'y a pas de données posologiques concernant les enfants et les adolescents, cet état de fait doit être inscrit.

Le 16 mars 2007, l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) a effectué une consultation auprès de 80 acteurs des domaines impliqués (médecine, pharmacie, éthique, industrie, recherche et organisations de patients) pour évaluer les besoins médicamenteux en pédiatrie. Un questionnaire a été envoyé et 24 avis sont parvenus à l'autorité fédérale. Les questions avaient trait au développement des médicaments à usage pédiatrique, aux systèmes d'incitation, à la création d'un comité pédiatrique et à des bases de données sur les études cliniques pédiatriques. Le rapport a été rendu public le 11 juillet 2007. Le 20 mars 2008, une notice de l'OFSP présente les mesures à prendre.⁵¹ Elle rappelle que « tous ces moyens et mesures à mettre en œuvre nécessitent une base légale et doivent être judicieux d'un point de vue scientifique tout en respectant une certaine éthique ». Il n'y a pas de délai précisé concernant une prise de position des autorités concernant ces propositions.

Selon l'article 14f de la Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPT), des procédures simplifiées sont prévues par l'institut pour autoriser des médicaments importants pour traiter des maladies rares.⁵² Cette mesure tente de se rapprocher de l'« Orphan Status » qui existe dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis pour traiter les maladies dites orphelines. Ce statut sert d'encouragement au développement de médicaments dans des indications qui ne seraient autrement pas rentables pour l'industrie.

Deux articles de la LPT fixent le cadre légal de la prescription : l'article 3 sur le devoir de diligence définit que « quiconque effectue une opération avec des produits thérapeutiques est tenu de prendre toutes les mesures requises par l'état de la science et de la technique afin de ne pas mettre en danger la santé de l'être humain ». L'article 26 de la LPT définit le principe de la prescription et de la remise en ces termes: « les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être respectées lors de la prescription et la remise des médicaments ». La prescription à l'enfant de médicaments enregistrés uniquement pour l'adulte ou de médicaments non enregistrés auprès de Swissmedic n'est pas illégale mais est sous la responsabilité du médecin prescripteur qui doit pouvoir à tout moment justifier que son acte est conforme aux bonnes pratiques (données

scientifiques reconnues par ses pairs, essais cliniques avec résultats scientifiques fondés) et qu'il ne transgresse pas les règles de l'art. De plus, selon le Code Civil Suisse, le médecin est tenu d'informer le patient afin d'obtenir son consentement libre et éclairé.

La prescription hors indication reconnue ou d'un médicament non enregistré auprès des autorités suisses expose le patient à ne pas être remboursé par les caisses maladie. En effet, selon l'article 25 de la Loi fédérale sur l'Assurance-Maladie (LAMal) et l'article 30 de l'Ordonnance sur les Prestations de l'Assurance obligatoire de Soins (OPAS), les médicaments obligatoirement remboursés font partie de la liste des spécialités (LS) s'ils ont fait preuve de leur efficacité et de leur valeur thérapeutique et qu'ils sont autorisés par l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques.^{53,54}

1.3.3. Législation en Europe^{3,55}

L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) a pour missions principales de coordonner l'évaluation scientifique des médicaments avec une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché européen, d'arbitrer scientifiquement des désaccords en matière de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché (procédure européenne décentralisée), de coordonner des activités liées à la pharmacovigilance à l'échelon européen ainsi que la coordination des activités d'inspection dans le domaine industriel du médicament.⁵⁶

L'EMA a légiféré en décembre 1999 sur le statut particulier des médicaments orphelins (« Orphan Drug ») pour des médicaments permettant de traiter les maladies rares. Ce statut dispense les firmes de divers frais avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et fait ainsi office de mesure incitative. Elle s'inspire des lois adoptées 15 ans plus tôt par les Etats-Unis (§ 1.3.5.).

En 1997, le "Committee for Proprietary Products" (CPMP), un comité de l'EMA, crée la "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in

children” qui décrit comment et quand les médicaments devraient être testés chez l’enfant.⁵⁷

En avril 2001, une directive sur les bonnes pratiques cliniques est adoptée.⁵⁸ Elle contient également des spécifications sur la participation des enfants dans les essais cliniques et décrit les critères permettant de les protéger.

Le 28 février 2002, une initiative européenne appelée « Better Medicine for Children » sur laquelle la Commission Européenne a travaillé pendant deux ans est rendue publique. Elle précise les objectifs de la future réglementation européenne. Des réactions positives ont été émises tant du côté sanitaire que du côté des industriels.^{59,60} Le 29 septembre 2004, la réglementation « Better Medicine for Children » a été approuvée par les autorités européennes.^{61,62} Elle est opérationnelle depuis le 26 janvier 2007.

Le texte réglementaire comprend diverses mesures dont :

- La création d’un comité d’experts pédiatriques (PDCO : Paediatric Committee) au sein de l’EMA. Il va établir courant 2009 un inventaire des besoins médicamenteux pédiatriques, basé sur les états des lieux des différents membres de l’Union Européenne ;
- Un plan d’investigations pédiatriques (PIP : Paediatric Investigation Plan) accordé par le PDCO pour les nouvelles molécules qui peuvent ainsi bénéficier d’une prolongation de la licence de 6 mois. Depuis juillet 2008, cette prolongation était octroyée pour toute nouvelle molécule et depuis le 26 janvier 2009, elle a été élargie à toute nouvelle indication, nouvelle voie d’administration et à toute nouvelle forme galénique ;
- La PUMA - « Paediatric Use Marketing Authorisation » - est une protection des données pour 10 ans, octroyée pour inciter les fabricants à effectuer des essais cliniques pédiatriques avec d’anciennes molécules non enregistrées;
- La vérification de l’adaptation des mécanismes de pharmacovigilance notamment concernant les effets indésirables à long terme;

- L'exigence de soumettre les rapports des études pédiatriques effectuées par les fabricants ;
- L'inventaire des besoins thérapeutiques ;
- La création d'un réseau européen de centres d'essais cliniques ainsi qu'une banque de données centralisée - l'EudraCT - débutée en mai 2004.

La législation européenne permet la prescription de médicaments non enregistrés pour cette population ou pour des indications non répertoriées dans la monographie officielle (utilisation « off-label ») afin de ne pas la priver d'un traitement qui serait susceptible d'être efficace.

Un réseau d'excellence s'est mis en place en juin 2005 en Europe (TEDDY : The Taskforce in Europe for Drug Development for the Young).⁶³ Le but de TEDDY est de centraliser dans une base de données des informations sur les types de médicaments utilisés en pédiatrie, d'effectuer des études de pharmacoépidémiologie en compilant les différentes bases de données européennes. En tout, 17 bases de données ont été identifiées sur 10 pays de l'Union Européenne. Le projet devrait durer jusqu'en 2010 pour extraire toute l'information, notamment sur l'utilisation des médicaments non enregistrés et hors recommandations officielles en pédiatrie.

1.3.4. Accords Internationaux³

L'« International Conference on Harmonisation » (ICH) est un organisme international qui rassemble des experts des industries pharmaceutiques ainsi que des membres des autorités réglementaires d'Europe (EMA), du Japon et des Etats-Unis (FDA).⁶⁴ L'objectif de l'ICH est d'émettre des recommandations afin d'aboutir à une harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences concernant l'enregistrement des médicaments permettant d'éviter la duplication d'essais durant la phase de recherche et de développement de nouvelles molécules.

Cet organisme a, entre autres, émis des directives spécifiques à l'enregistrement des médicaments nommées « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use ». ⁶⁵

Le 4 avril 2001, l'ICH a rendu effective la directive ICH/E11 « Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the paediatric population ». ⁶⁶ Elle est entrée en vigueur en mai 2004. Ce document définit quatre points:

- La définition de cinq classes d'âge en pédiatrie
- Le besoin d'évaluer les médicaments d'usage spécifique à la pédiatrie
- Le besoin d'avoir des formes pharmaceutiques spécifiquement adaptées à la pédiatrie, en tenant compte de la toxicité de certains excipients
- Les aspects éthiques des essais cliniques en pédiatrie.

Elle catégorise les médicaments en trois classes, par ordre d'importance :

- 1) Les médicaments traitant les maladies exclusivement ou essentiellement pédiatriques
- 2) Les médicaments traitant des maladies mettant en danger sérieux ou de mort, que se soit chez les adultes ou les enfants, pour lesquels il n'y a pas ou peu d'options thérapeutiques
- 3) Les médicaments traitant d'autres maladies

1.3.5. Législation aux Etats-Unis^{3,4}

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) est l'agence fédérale publique chargée d'évaluer les bénéfices et les risques des produits de santé tels que les médicaments et les dispositifs médicaux. Elle veille à la sécurité des aliments et de certains produits de consommation courants présentant un risque potentiel pour la santé tels que les cosmétiques ou les appareils émetteurs de radiations (téléphones portables, fours à micro-ondes, etc.). ⁶⁷

Le statut de médicament orphelin a été légiféré en 1983 aux Etats-Unis par le « Orphan Drug Act » afin d'intéresser les firmes pharmaceutiques aux maladies rares, qui constituent a priori un marché peu rentable du fait du petit nombre de malades concernés. ⁶⁸ Cette loi a eu un écho très favorable auprès des industriels puisque 64 médicaments orphelins destinés à traiter 74 maladies considérées

comme rares ont été mis sur le marché étasunien entre 1983 et 1992, contre 34 seulement pendant les 15 années précédentes.⁶⁹ Une similitude entre l'absence de recherche pour les maladies rares et les médicaments pédiatriques existe. Ainsi, de nombreux éléments de l'« Orphan Drug Act » ont inspiré les lois pour l'incitation à la recherche médicamenteuse pédiatrique.

Le 21 novembre 1997, la « Food and Drug Administration Modernization Act » (FDAMA) est signée.⁷⁰ La FDA prend ainsi des mesures réglementaires et économiques concernant les médicaments dont le nombre de prescriptions, réelles ou potentielles, chez l'enfant dépasse cinquante mille par an et les médicaments susceptibles d'apporter un bénéfice tangible. Pour les demandes d'autorisation de mises sur le marché de nouveaux médicaments, les firmes doivent fournir les données de sécurité et d'efficacité simultanément chez l'adulte et chez l'enfant, dans les différents groupes d'âge et sous des formes adaptées à l'enfant. Pour les médicaments déjà commercialisés chez l'adulte, la FDA a établi une liste de 400 médicaments prioritaires. En compensation, la « Pediatric Exclusivity Provision » peut s'appliquer et les firmes bénéficient d'incitations économiques, par la prolongation de la licence de 6 mois supplémentaires.⁷¹ La « Pediatric Exclusivity Provision » était prévue jusqu'au 1^{er} janvier 2002.

En 1998, la « Pediatric Rule » est adoptée et contraint l'industrie à développer des formes pédiatriques pour tout nouveau produit déposé dont l'usage et les bénéfices pour la pédiatrie sont significatifs. En cas de non-respect de cette réglementation, la FDA peut avoir recours aux tribunaux.⁷²

Le 17 octobre 2000, le « Children's Health Act » est signé.⁷³ Cette loi concerne la recherche en pédiatrie et prévoit de réunir des fonds afin de financer la recherche clinique en pédiatrie par le National Institut of Health (NIH).

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

La période d'application de la « Pediatric Exclusivity Provision » s'est terminée au début de l'année 2002. Suite au succès obtenu par la stimulation de nouvelles études cliniques pour traiter des enfants dans les différentes classes d'âge, la « Pediatric Exclusivity Provision » a été retenue comme le « Best Pharmaceuticals for Children Act ». ^{74,75} Ainsi, Le Congrès étasunien adopte le 4 janvier 2002 le « Best Pharmaceuticals for Children Act » qui offre une extension de 6 mois d'exclusivité du marché pour toute nouvelle formulation étudiée en pédiatrie. ⁷⁶ Le NIH est mandaté en collaboration avec la FDA pour dresser chaque année une liste des médicaments prioritaires ayant besoin d'essais cliniques pédiatriques. Les critères d'inclusion dans cette liste y sont détaillés. Cette loi sera effective jusqu'en octobre 2007.

La « Pediatric Rule » est déférée au tribunal par des groupes de pression et est annulée le 17 octobre 2002. En réponse, la FDA demande un soutien au Congrès et le 19 novembre 2003, le « Pediatric Research Equity Act » est approuvé et donne à la FDA l'autorité de mandater des études cliniques pédiatriques avec des conditions spécifiques, en prévoyant que les molécules à étudier soient largement utilisées et qu'il s'agit d'avancée thérapeutique. ⁷⁷

Tableau 1.2. : Résumé des lois et leurs entrées en vigueur aux USA, en Europe et en Suisse

Lois		USA	Europe	Suisse
Médicaments Orphelins		1983 : Orphan Drug Act	1999 : European Orphan Regulation	2002 : LPT _h , article 14f
P E D I A T R I E	Incitations financières « Carotte »	1997 : FDA Modernization Act → 2002: Best Pharmaceuticals for Children Act (6 mois)	2004: Better Medicine for Children (6 mois; 10 ans)	2002: Oméd, alinea 17 (5 ans)
	Contraintes « Bâton »	1998 : Pediatric rule → 2003 : Pediatric Research Equity Act	-	-

1.4. Médicaments et enfants : Constat d'un problème

De janvier 1995 à avril 1998, l'EMA a autorisé la mise sur le marché de 45 nouvelles molécules, dont 29 (64%) proposent un usage possible chez l'enfant mais seules 10 d'entre elles ont une indication pédiatrique.⁷⁸ Une autre étude sur 10 ans (de 1995 à 2005), a également évalué le nombre d'autorisations de mise sur le marché par l'EMA concernant la pédiatrie.⁷⁹ Elle a identifié que le nombre total de médicaments approuvés pour la pédiatrie est resté stable durant cette décennie mais qu'il a augmenté pour les médicaments traitant les maladies orphelines et les maladies « sérieuses » et pertinentes pour les traitements aigus (code ATC : A = système digestif et métabolisme; B = sang et organes hématopoïétiques ; C = système cardio-vasculaire ; N = système nerveux central).

En 2007, la population européenne pédiatrique représentait 100 millions d'individus soit environ 20% de la population totale. 50 à 90% des médicaments pédiatriques n'ont pas encore été testés et évalués chez eux.⁵⁶

Depuis l'introduction du « Pediatric Exclusivity Provision » jusqu'au mois de février 2004, quelques 63 nouvelles indications (« label ») pédiatriques ont été introduites et 661 études cliniques ont été débutées. De juillet 1998 à août 2006, 135 nouveaux médicaments ont bénéficié de la « Pediatric Exclusivity ».⁸⁰ Les groupes thérapeutiques les plus fréquents sont les antidépresseurs et stabilisateurs d'humeur, les IECA, les hypolipémiants, les anti-HIV, les AINS et les médicaments antirhumatismaux. Cette distribution correspond aux besoins du marché adulte et pas à ceux des enfants. Les priorités pour la recherche pédiatrique devraient plutôt correspondre aux besoins des patients qu'à des considérations du marché. Il ne faudrait pas qu'une meilleure étude des médicaments chez les enfants soit seulement l'occasion d'ouvrir de nouveaux marchés aux firmes pharmaceutiques, conduisant à une médication excessive chez les enfants et les adolescents, dont la très grande majorité est en bonne santé.

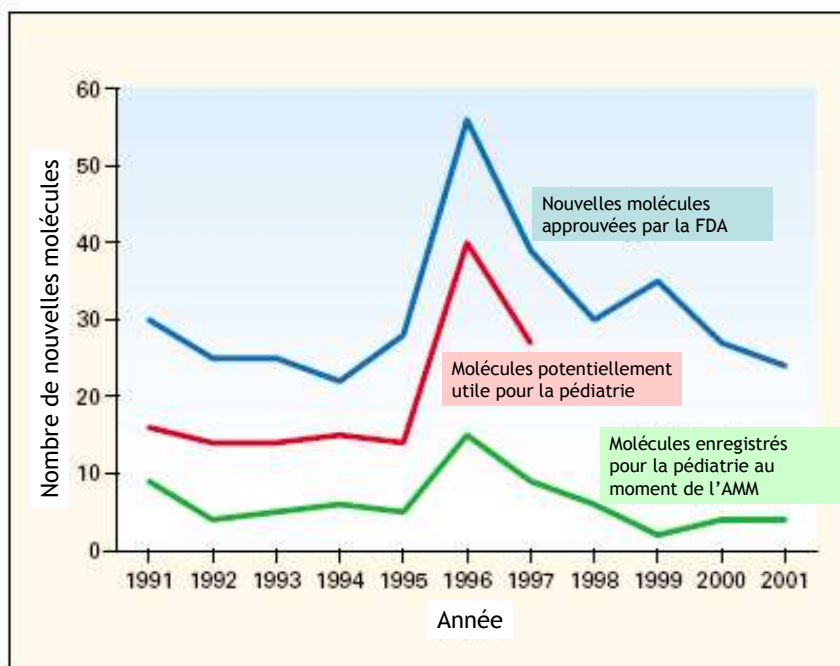


Figure 1.4. : Nouvelles molécules enregistrées pour la pédiatrie par la FDA aux USA (Source : Steinbrook, *The New England Journal of Medicine*, 2002⁸¹)

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

- La spécificité ou la rareté de certaines pathologies dans une tranche d'âge ;
- Les difficultés techniques : mise au point d'une forme liquide pour la voie orale, de la sécurité du conditionnement, du manque de méthodes microanalytiques pour le dosage de faibles quantités sanguines;
- Les essais cliniques sont réputés plus difficiles chez l'enfant en raison d'aspects méthodologiques parfois spécifiques, la difficulté d'obtenir le consentement des parents, la nécessité de mener des essais dans différentes tranches d'âge, les problèmes éthiques, l'inadaptation des outils d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité à long terme des médicaments;
- La faible motivation des firmes pharmaceutiques de s'investir dans des recherches en raison de la taille limitée de la population et de ce fait aux faibles retombées économiques;⁸²
- L'insuffisance d'incitatifs à disposition des autorités d'enregistrement.

La Suisse a la particularité d'être un petit pays et ceci influence le retrait du marché et le manque d'enregistrements de nombreux médicaments pour des raisons de rentabilité économique. De plus, on constate des ruptures momentanées d'approvisionnement de la part des fabricants de plus en plus fréquentes ce qui oblige à importer les médicaments de l'étranger.⁸³

On observe que la plupart des médicaments commercialisés ont une forme galénique solide et un dosage adapté à l'adulte.⁸⁴⁻⁸⁶ Des considérations économiques se cachent souvent derrière ce manque : un exemple est illustré par la caféine qui est le médicament de choix contre l'apnée du nouveau-né mais dont aucune firme pharmaceutique ne veut développer une formulation pédiatrique. La mise en forme liquide de comprimés ou de capsules est risquée en raison du manque d'informations concernant la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité. De plus, même certains liquides ne sont pas adaptés car ils doivent subir des dilutions pouvant entraîner des erreurs. D'autre part, la présence d'excipients indésirables et/ou non mentionnés ne permet pas l'administration des médicaments à l'enfant. La quantité correcte de diluant que recommande le fabricant correspond ou dépasse parfois les quantités journalières de liquide à administrer au nouveau-né.

En 1968, Shirkey fait une demande générale pour plus d'investissement dans la recherche et tire la sonnette d'alarme concernant l'utilisation de médicaments hors indication en pédiatrie.⁸⁷ L'alternative qu'il propose est celle d'accepter que les patients pédiatriques obtiennent le statut de « **Therapeutic Orphans** ». Quarante ans après sa déclaration, la majorité des prescriptions se font encore en dehors de toute réglementation. Il est troublant que la prise de conscience de la vulnérabilité des enfants vis-à-vis du médicament ait été faite suite à une tragédie (la thalidomide à la fin des années 50) mais que se soit encore eux aujourd'hui qui souffrent de la faiblesse de la législation sur les médicaments.⁸⁸ L'enfant a les mêmes droits que l'adulte à recevoir des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont correctement étudiés ainsi qu'à bénéficier comme l'adulte des avancées de la technologie pharmaceutique.⁸⁹

1.5. Quantification des besoins sur le terrain

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

1.5.1. Etudes à l'hôpital

Les tableaux suivants présentent les différentes études quantifiant le pourcentage de médicaments utilisés dans diverses unités de soins d'hôpitaux qui sont non enregistrés ou hors recommandations officielles.

Le tableau 1.3. présente les études effectuées uniquement aux soins intensifs de pédiatrie et/ou en néonatalogie. Elles s'étendent de 1995 à 2007. Le tableau 1.4. montre des études menées à la fois dans ces deux unités de soins et dans d'autres unités de soins. Elles couvrent la période entre 1999 et 2007. Le tableau 1.5. présente des études effectuées dans des unités de soins sans la néonatalogie et les soins intensifs de pédiatrie, de 1987 à 2008.

Les études sont représentées par le pays, l'auteur et l'année de publication des résultats. Pour la méthodologie, les unités de soins sont décrites, le design et la durée de l'étude ainsi que les références utilisées pour déterminer le statut des médicaments. Les pourcentages d'enfants recevant au moins un médicament non enregistré (unlicensed) et/ou hors recommandations officielles (off label) sont représentés sur la même ligne que le nombre d'enfants étudiés au total. Le nombre total de prescriptions est indiqué et ses pourcentages de non enregistrées et/ou hors recommandations officielles est exprimé au total en recouvrant les critères étudiés (indication ; catégorie d'âge ; voie d'administration ; préparation) et en dessous le détail des prescriptions hors recommandations officielles par critère. Il existe des différences de méthodologie entre les études, une comparaison directe reste délicate mais donne une bonne représentation du problème.

Tableau 1.3. : Revue des études des médicaments non enregistrés et/ou utilisés hors recommandations officielles aux soins intensifs (USIP : unité de soins intensifs de pédiatrie) et en néonatalogie (Néo)

Etudes aux USIP & Néo												
Référence			Méthodologie			Collectifs		Pourcentages d'« unlicensed » et « off label »				
Pays	Année	Auteurs	Unités de soins	Design durée	Source	Nbre E	Nbre P	Indication	Catégorie	Posologie	Voie d'adm	Préparation
UK	1996	Turner et al ⁹¹	USIP	Prospectif 4 mois	C F	166			Critères pas définis, mais suite étude de Gill : 70%			
						862			Critères pas définis, mais suite étude de Gill : 31%			
UK	1999	Conroy et al ⁹²	Néo	Prospectif 13 semaines	C N F	70			90%			
						455			65% « off label »			
								15%	14%	40%	5%	
FR	2000	Avenel et al ⁹³	Néo	Prospectif 1 mois	C F I	40			90%			
						257			70% « off label »			
								90%	10%	1%		
IL	2002	Barr et al ⁹⁴	Néo	Prospectif 4 mois	C	105			93%			
						525		16% « unlicensed » ; 63% « off-label » surtout pour l'âge et la posologie dont 38% donné à haute dose				
AU	2002	O'Donnell et al ⁹⁵	Néo	Prospectif 10 semaines	C	97			80%			
						1442		11% « unlicensed » ; 47% « off-label » surtout pour l'indication dont 21% off-label pour 2 raisons ou plus				
CH	2003	Stohler et al ⁹⁶	Néo & USIP	Prospectif & rétrospectif 3 mois	C	273			79%			
						1339		46% « off label » :				
								16%	13%	39%	2%	29%
ES	2005	Lopez Martinez et al ⁹⁷	Néo	Prospectif 3 mois	C	48			13% « unlicensed » ; 50% « off label »			
						236		30%				
								8%	11%			
IT	2007	Dell'Aera et al ⁹⁸	Néo	Prospectif 1 mois	C	34			12% « unlicensed » ; 51% « off label » dont 28% pour l'âge, la posologie et la voie d'adm			
						176		10%				
								15%	3%			

Légende :

« Off-label » : hors recommandations officielles ; « Unlicensed » : non enregistré

UK Grande Bretagne ; FR France ; IL Israël ; AU Australie ; CH Suisse ; ES Espagne ; IT Italie

E enfant-jour; P prescriptions; USIP unité de soins intensifs de pédiatrie; Néo néonatalogie

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

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

Tableau 1.4. : Revue des études des médicaments non enregistrés et/ou utilisés hors recommandations officielles dans les autres unités de soins comprenant aussi les USIP et/ou la Néo

Etudes dans les autres unités de soins + USIP et/ou Néo												
Référence			Méthodologie			Collectifs	Pourcentages d'« unlicensed » et « off label »					
Pays	Année	Auteurs	Unités de soins	Design durée	Source	Nbre E Nbre P	Indi- cation	Caté- gorie	Poso- logie	Voie d'adm	Prépa- ration	
UK	1999	Turner et al ⁹⁹	5 US : Chir, Méd, Néo, 2 USIP	Prospectif Etude ADR 13 semaines	C N	1046	48%					
						4455	35%					
NL	2001	't Jong et al ¹⁰⁰	4 US dont 3 USIP	Prospectif 5 semaines	C	442	90%					
						2139	66% « off label »					
							1%	5%	16%	1%		
NL	2002	't Jong et al ¹⁰¹	2 US dont 1 Néo	Prospectif 19 semaines	C	293	92%					
						1017	28% « unlicensed » ; 44% « off label »					
							3%	16%	24%	<1%	<1%	
FR	2004	Fontan et al ¹⁰²	14 Hôpit. : Méd, Chir, Néo, USIP	Prospectif 13 mois	C L	n.i.						
						1946	n.i.					
							58%		50%	45%	50%	
USA	2006	Eiland et al ¹⁰³	Méd, Néo, Urgences	Prospectif 6 mois	N	403						
						1383	31%					
							21%	10%				
CH	2006	Di Paolo et al ¹⁰⁴	6 US : Méd, Chir, Néo, USIP	Prospectif 6 mois	C F	60	100%					
						483	90% « unlicensed » ; 25% « off label »					
							1%	5%	5%	1%		
IT	2007	Marchetti et al ¹⁰⁵	3Hôp 28US: Méd, Chir, Néo, USIP	Question- naire	L	n.i.						
						95 médica- ments	100% « unlicensed » ou « off label »					
							49%	15%	8%	28%		

Légende :

« Off-label » : hors recommandations officielles ; « Unlicensed » : non enregistré

UK Grande Bretagne ; NL Pays-Bas ; FR France ; USA Etats-Unis ; CH Suisse ; IT Italie

US unité des soins ; Hôp Hôpital ; E enfant-jour ; P prescriptions ; n.i. non indiqué

USIP unité de soins intensifs de pédiatrie ; Néo néonatalogie ; Chir US de chirurgie ; Méd US de médecine

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

Etude ADR: l'outcome de l'étude= effets indésirables (ADR)

Tableau 1.5. : Revue des études des médicaments non enregistrés et/ou utilisés hors recommandations officielles dans diverses unités de soins

Etudes à l'hôpital (sans USIP & Néo)												
Référence			Méthodologie			Collectifs	Pourcentages d' « unlicensed » et « off label »					
Pays	Année	Auteurs	Unités de soins	Design durée	Source	Nbre E Nbre P	Indi- cation	Caté- gorie	Poso- logie	Voie d'adm	Prépa- ration	
USA	1987	Thompson et al ¹⁰⁶	Méd	Rétrospectif 19 jours	N L	n.i.						
						951	7%					
UK	1998	Turner et al ¹⁰⁷	2 US : Méd Chir	Prospectif 13 semaines	C N F	707	36%					
						2013	25% off label					
							5%	11%	4%	1%		
EU	2000	Conroy et al ¹⁰⁸	5 US (Méd ; Chir) dans 5 pays d'EU	Prospectif 4 semaines	C	624	67% (max : 90%)					
						2262	46% (max : 66%) « off label »					
							4% (17%)	7% (39%)	23% (88%)	4% (12%)		
IT	2002	Pandolfini et al ¹⁰⁹	9 Hôpitaux: Méd	Prospectif 12 semaines	C	1461	89%					
						4265	60% « off label »					
							11%	8%	50%	6%	4%	
Serb/ MoNe	2005	Bajcetic et al ¹¹⁰	Cardio US	Prospectif 2 ans	C L	544	76%					
						2037	11% « unlicensed » 47% « off label »					
							21%	26%	0%			
BR	2008	Santos et al ¹¹¹	Méd US	Prospectif Etude ADR 5 mois	C I L	272	83%					
						1450	6% « unlicensed » 40% « off label »					
							8%	18%	n.i.	n.i.		
DE	2008	Hsien et al ¹¹²	Pneumo & Cardio US	Prospectif 6 mois	C F	417	61%					
						1812	0% « unlicensed » 31% « off label »					
							31%	30%	39%	n.i.		

Légende :

« Off-label » : hors recommandations officielles ; « Unlicensed » : non enregistré

UK Grande Bretagne ; EU Europe ; USA Etats-Unis ; Serb/MoNe Serbie et Montenegro ; IT Italie ; DE Allemagne ; BR Brésil

US unité des soins ; E enfant-jour ; P prescriptions ; n.i. non indiqué

Cardio cardiologie ; Chir chirurgie ; Méd médecine ; Pneumo Pneumologie ;

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

Etude ADR: l'outcome de l'étude= effets indésirables (ADR)

L'incidence et la nature de l'utilisation des médicaments non enregistrés et/ou hors recommandations officielles chez les nouveau-nés et les enfants a été investiguée dans différents pays et au sein de différentes unités de soins. Le plus grand nombre d'études provient de Grande Bretagne. Une étude a été effectuée en parallèle dans 5 pays européens, comprenant l'Angleterre, l'Allemagne, l'Italie, la Suède et les Pays-Bas.¹⁰⁸ A notre connaissance, seules deux études ont été réalisées en Suisse.^{96,104}

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

De manière générale, nous pouvons remarquer que les taux les plus élevés d'enfants recevant des médicaments non enregistrés ou hors recommandations sont enregistrés dans les unités de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie, avec des pourcentages compris entre 80% et un maximum de 93%. Ces valeurs sont très élevées et mettent en évidence qu'il s'agit de populations pédiatriques particulièrement exposées aux risques potentiels des médicaments.

Dans les autres unités de soins, les pourcentages restent élevés mais s'échelonnent entre 36% et 100% (le pourcentage de 100% inclus plusieurs unités de soins ainsi que les USIP et la néonatalogie). Les collectifs des enfants dans ces autres unités de soins sont plus importants que pour les études centrées aux USIP et en néonatalogie, pour des périodes d'études similaires. Il est à retenir que dans un hôpital, il existe une politique visant à restreindre le nombre de médicaments sur une liste. Ainsi le nombre de médicaments nécessitant des essais cliniques pour obtenir des indications pédiatriques n'est finalement pas si élevé.

Le critère le plus étudié était la catégorie d'âge, suivi de la posologie et l'indication. La voie d'administration était légèrement moins étudiée alors que les modalités de préparation ont été très peu étudiées. Il faut en outre préciser que les études qui présentent des pourcentages classés sous le critère « préparation » ne mettent en évidence que les formulations qui ont été modifiées, tel que

l'écrasement d'un comprimé ou la préparation de capsules par la pharmacie. Fontan et al. est allé plus loin dans la caractérisation des pratiques non recommandées en évaluant la difficulté lors de la préparation des injectables en terme de dilution et en volumes de prélèvement ainsi que lors de la préparation des formes orales comme les capsules et les comprimés.¹⁰² Il a pu mettre en évidence que seule la moitié des dilutions des solutions injectables était conforme aux recommandations officielles.

La majorité des études ont comparé leurs résultats aux recommandations officielles figurant dans les Compendia des pays respectifs. Certaines méthodologies complétaient les données manquantes avec les informations pouvant se trouver sur la notice d'emballage, en se renseignant auprès du fabricant ou en consultant la littérature scientifique). Aucune de ces études n'a comparé les données avec des ouvrages de littérature pédiatrique spécifique.

1.5.2. Etudes hors de l'hôpital

Quelques études évaluant l'incidence des médicaments non enregistrés et/ou prescrits en dehors des recommandations officielles ont été réalisées en médecine ambulatoire. Le tableau 1.6. présente des études effectuées hors de l'hôpital qui s'étendent de 2000 à 2006.

Ces études montrent que la prescription de médicaments non enregistrés et en dehors des recommandations officielles n'est pas cantonnée à l'hôpital et que l'origine du problème n'est pas uniquement attribuable à la pratique d'une médecine spécialisée mais bel et bien au marché du médicament dans sa globalité.

L'utilisation des médicaments non enregistrés et hors recommandations officielles est de l'ordre de 25% et concerne environ 40% des enfants.

La population en dehors des hôpitaux présente en principe moins de pathologies sévères mais est beaucoup plus vaste et n'est pas supervisée en continu par le personnel soignant comme c'est le cas à l'hôpital.

Tableau 1.6. : Revue des études des médicaments non enregistrés et utilisés hors recommandations officielles prescrit en communauté

Etudes hors hôpital										
Référence			Méthodologie		Collectifs	Pourcentages d'« unlicensed » et « off label »				
Pays	Année	Auteurs	Design durée	Source	Nbre E Nbre P	Indi- cation	Caté- gorie	Poso- logie	Voie d'adm	Prépa- ration
IL	2000	Gavrilov et al ¹¹³	Rétrospectif 2 mois	C N L	132	42%				
					222	8% « unlicensed »; 26% « off label »				
						4%	9%	13%	<1%	8% UL
UK	2000	McIntyre et al ¹¹⁴	Rétrospectif 1 an, 1 cabinet	C F N L	1175	n.i.				
					3347	<1% « unlicensed »; 11% « off label »				
						1%	10%	<1%		
FR	2000	Chalumeau et al ¹¹⁵	Prospectif 1 jour, 95 cabinets	C L	989	56%				
					2522	4% « unlicensed »; 29% « off label »				
						6%	18%	3%	2%	
IL	2001	Lifshitz et al ¹¹⁶	Etude des antidotes	N L	77 antidotes	18% « unlicensed »; 42% « off label »				
						14%	30%	n.i.	2%	
FR	2002	Horen et al ¹¹⁷	Prospectif Etude ADR 4 mois, cabinets régionaux	C	1419	42%				
					4414	19% « off label »				
						12%	1%	5%	1%	
NL	2003	Schirm et al ¹¹⁸	Rétrospectif Etude de risque 1 an	C N	18943	n.i.				
					66222	17% « unlicensed »; 21% « off label »				
UK	2003	Dick et al ¹¹⁹	Prospectif 1 mois	C F L	308	n.i.				
					777	12% « unlicensed » et...	n.i.			...37% « off label »
						27%	11%			5%
SE	2003	Ufer et al ¹²⁰	Rétrospectif 1 an	C	350000	n.i.				
					575526	61%...	...« off label » (âge; adm; prép)			
UK	2004	Ekins-Daukes et al ¹²¹	Prospectif 1 an, 161 cabinets	C	167865	26%				
					n.i.	n.i.				
						6-16%	40-50%			5-10%
UK	2006	Wong et al ¹²²	Prospectif 6 mois	C N	1894	18%				
					5976	12% « off label » ou « unlicensed »				

Légende :

« Off-label » : hors recommandations officielles ; « Unlicensed » : non enregistré

UK Grande Bretagne ; FR France ; IL Israël ; NL Pays-Bas ; SE Suède

US unité des soins; E enfant-jour; P prescriptions; UL Unlicensed; OL Off Label ; n.i. non indiqué

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

Etude ADR: l'outcome de l'étude= effets indésirables (ADR) ; pharmacovigilance

1.6. Risques médicamenteux^{1,3,4}

Un des premiers principes fondamentaux de la médecine a été transmis environ 400 ans avant J.-C. par Hippocrate, un médecin grec, avec la fameuse locution latine « *primum non nocere* », c'est-à-dire « avant tout, ne pas nuire ».

Ce principe est toujours appliqué, maintenant que des technologies avancées permettent de traiter des patients de plus en plus malades, avec des pathologies de plus en plus compliquées et avec des molécules de plus en plus puissantes. Avec l'avancée de la compréhension de la physiologie du fœtus et du nouveau-né, de nouveaux traitements ont été progressivement introduits tels que l'alimentation parentérale, l'oxygénation, les cathétérismes ombilicaux, et la ventilation mécanique. En parallèle, le risque lié au traitement est augmenté, avec un potentiel de conséquences sévères de plus en plus élevé. D'une manière générale, le risque de lésion iatrogène augmente avec le niveau de soins intensifs et la frontière entre lésion iatrogène et risque inhérent à l'application d'un traitement pour la survie n'est pas toujours facile à discerner.¹²³

1.6.1. Définitions

Toute pathologie provoquée par un acte de soin est désignée par le terme « iatrogénie » (en grec, *iatros* : « médecin » ; *genês* : « engendrer, ce qui est produit »).¹²⁴ Une pathologie iatrogène « nosocomiale » (en grec, *nosos* : « maladie » ; *komein* : « soigner ») indique qu'elle a été contractée à l'hôpital. Lorsque l'on considère la thérapeutique médicamenteuse, des effets, réactions, événements ou accidents inattendus peuvent se produire autant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause des circonstances de leur utilisation. Les premiers relèvent plutôt de la pharmacovigilance, tandis que les seconds mettent en cause l'organisation et la qualité des soins médicamenteux. Il n'est donc pas surprenant que, suivant le point de vue adopté, les risques liés au médicament fassent l'objet de définitions variées et mal standardisées. Les risques de confusion sont importants puisque les différents termes regroupent des zones qui s'entremêlent dans certains cas, comme l'illustre la figure 1.5.

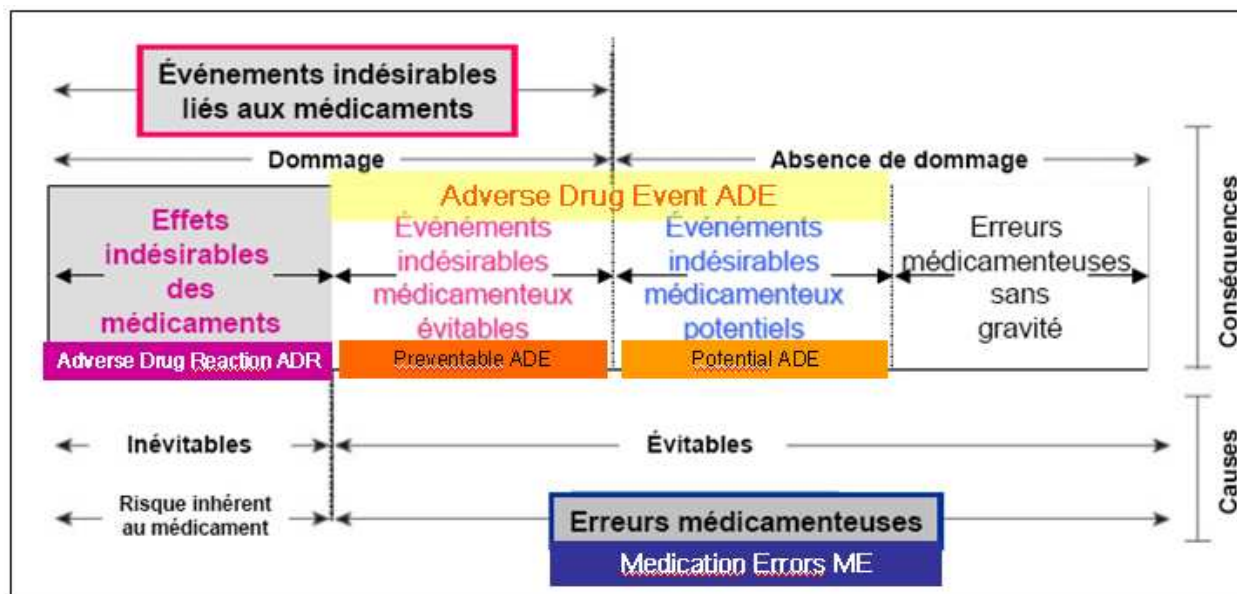


Figure 1.5. : Classification des événements iatrogènes médicamenteux (Inspiré de Otero & Schmitt)¹²⁵

L'effet indésirable (**Adverse Drug Reaction ou ADR**) est une réaction nocive et non souhaitée d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.¹²⁶ Il peut être connu - grâce aux informations recueillies durant les essais cliniques - ou être inattendu et se révéler lors de la phase de surveillance suivant la mise sur le marché du médicament (pharmacovigilance), par exemple lorsque cet effet indésirable est très rare et nécessite l'administration à un nombre important d'individus pour être mis en évidence. L'effet indésirable médicamenteux est un risque inhérent à la pharmacothérapie, en principe non évitable. Si, une fois connu, on continue à administrer un médicament alors que le bénéfice/risque est défavorable, il devient évitable et change de catégorie : il devient une erreur médicamenteuse.

L'erreur médicamenteuse (**Medication Error ou ME**) est définie par le National Coordination Council for Medication Error Prevention (NCC MERP) comme « tout événement indésirable qui peut causer ou qui peut mener à une utilisation inadéquate du médicament ou à une lésion du patient pendant que le médicament est sous contrôle des professionnels de la santé, du patient ou du consommateur ». ¹²⁷ De plus, « ces événements peuvent être liés à la pratique

professionnelle, aux produits, procédures et systèmes, y compris la prescription, la communication des ordres, l'étiquetage, l'emballage, la nomenclature, la dispensation, la distribution, l'administration, la formation et le suivi thérapeutique ». Toute erreur médicamenteuse est en principe évitable. Elle comprend deux catégories d'événements iatrogènes médicamenteux (**Adverse Drug Event ou ADE**):

- L'événement médicamenteux évitable (**preventable ADE**) : tout dommage résultant d'une intervention relative à un médicament dû à une erreur évitable par n'importe quel moyen disponible ;
- L'événement médicamenteux potentiel (**potential ADE**) : tout événement qui a la capacité de provoquer un dommage, mais qui ne provoque aucun dommage au patient, que se soit par chance ou parce que les erreurs de médication qui en sont responsables ont été interceptées.

Alors que les événements médicamenteux potentiels n'engendrent pas de dommages, les effets indésirables et les événements médicamenteux évitables provoquent des complications médicamenteuses. Ces dommages peuvent être classés en 9 catégories réparties en quatre groupes en fonction de la gravité clinique du préjudice.¹²⁸ Le tableau 1.3. classe les 9 catégories selon les normes du NCC MERP.

Tableau 1.7. : Classification des critères de gravité clinique en 9 catégories, par ordre croissant de préjudice, selon le NCC MERP

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

Il existe plusieurs moyens de rapporter ces événements : soit par rapports d'incidents volontaires anonymes ou non, des revues rétrospectives des dossiers médicaux ou des études observationnelles prospectives.

1.6.2. Epidémiologie

Dans 2.9% à 3.7% des hospitalisations, des complications médicamenteuses graves surviennent.¹²⁹ De plus, 8.8% à 13.6% des événements conduisent à la mort. Si l'on extrapole à la population des USA, 44'000 à 98'000 décès annuels (dont 7'000 dus à des erreurs médicamenteuses) liés aux soins seraient évitables, les plaçant ainsi en 8^{ème} position des causes les plus meurtrières. C'est l'équivalent d'un Boeing 747 qui s'écrase tous les deux jours.

En outre, les causes des hospitalisations dues à des complications médicamenteuses sont de l'ordre de 15% (dont 3% sont graves et 0.3% fatales). Dans ces 15%, il y a 10% des admissions qui sont imputables aux effets indésirables (dont 2% graves et 0.2% fatales) et 5% dues aux événements médicamenteux évitables (preventable ADE). Les événements médicamenteux potentiels (potential ADE) sont aussi responsables de 5% d'admissions à l'hôpital.¹²⁹

Sur le circuit du médicament (§ 1.7.1.), Bates *et al.* ont mis en évidence que 6.5% des patients admis étaient victimes d'un événement médicamenteux évitable (preventable ADE) Les erreurs surviennent dans 56% des cas lors de la prescription manuelle, 6% lors de la retranscription, 4% lors de la dispensation manuelle et 34% lors de l'administration.¹³⁰ De nombreuses autres études ont quantifié les erreurs médicamenteuses, dans différentes unités de soins et en particulier aux soins intensifs, à toutes les étapes du circuit du médicament et en les répertorient en fonction de leur préjudice.¹³¹⁻¹³⁶

A côté des préjudices humains, il y a les surcoûts induits par l'iatrogenèse médicamenteuse nosocomiale. L'impact économique des erreurs médicamenteuses est un domaine très peu documenté. Selon Barker, il convient d'englober dans ces surcoûts le coût de l'augmentation de la durée d'hospitalisation, celui des traitements induits par ces erreurs, les pertes résultant des préjudices infligées aux

patients, les pertes économiques dues aux arrêts de travail et à la perte de production par décès et finalement le coût des recherches ultérieures sur les erreurs. Aux USA, on estime à 2000-2500\$ le surcoût moyen d'un événement iatrogène médicamenteux.¹²⁴ Ces évaluations tiennent compte non seulement de l'augmentation de la durée de séjour hospitalier, des préjudices et des indemnités mais également du travail supplémentaire que génèrent les erreurs médicamenteuses. Bates met ainsi en évidence le fait que même si la plupart des événements iatrogènes médicamenteux provoqués par les erreurs de médication sont mineurs, ils représentent des surcoûts substantiels, à cause du travail supplémentaire qu'ils génèrent pour les équipes soignantes.

Ainsi, la morbidité/mortalité secondaire aux médicaments n'est donc pas seulement un problème de santé publique, mais également un problème d'organisation et d'économicité des soins.

1.6.3. Epidémiologie en pédiatrie

1.6.3.1. Facteurs de risque^{1,3,4,138,139}

Il existe de nombreux facteurs de risque en termes de survenues d'effets indésirables ou d'erreurs médicamenteuses au niveau de la prescription, la dispensation, l'administration et le monitoring thérapeutique chez l'enfant :

- Les variations pharmacocinétiques entre les patients selon leur âge et leur stade de développement ;
- Les doses basées sur le poids, l'âge, la surface corporelle et les conditions cliniques: cela implique plus de calculs que chez l'adulte pour obtenir des doses individuelles. Leur poids varie rapidement, en particulier chez les nouveau-nés, ce qui engendre une difficulté pour adapter constamment la posologie ;
- Le manque de médicaments enregistrés pour les enfants et/ou approuvés par les autorités pour des indications pédiatriques, le manque d'information publiée concernant le dosage, la pharmacocinétique, la sécurité, l'efficacité, des données de biodisponibilité, de stabilité et de compatibilité ;

- Le manque de formulations médicamenteuses pédiatriques appropriées permettant l'administration aux enfants ;
- Le manque de concentrations des solutions adaptées aux différentes classes d'âge - des prématurés aux adolescents - la nécessité de mesurer précisément la dose à administrer et le besoin de dispositifs appropriés permettant d'administrer la bonne dose;
- Les problèmes liés à la continuité d'approvisionnement en préparations spéciales dont la concentration et la formulation ont été adaptées ;
- La difficulté de communiquer avec les enfants sur les erreurs potentielles ou les effets indésirables qu'ils pourraient ressentir et ainsi alerter l'entourage et les soignants;
- Les réserves physiologiques internes limitées par rapport aux adultes pour compenser des erreurs éventuelles (ex : le système cardio-vasculaire d'un prématuré peut difficilement compenser une petite erreur de dosage d'un agent inotrope).

De plus, aux soins intensifs, que se soit chez les adultes ou en pédiatrie et néonatalogie, la polymédication est un facteur de risque significatif.¹⁴⁰⁻¹⁴²

1.6.3.2. Quantification

Comparé à l'adulte, il y a encore peu d'informations sur l'épidémiologie et la prévention des erreurs médicamenteuses et des événements indésirables médicamenteux en pédiatrie. Les erreurs médicamenteuses semblent survenir aux mêmes taux que chez l'adulte. Les taux rapportés par différentes études oscillent entre 0.09% et 18.2%.^{3,4,138,143-146} Par contre, ces erreurs médicamenteuses ont une plus grande probabilité de causer des préjudices conséquents aux patients pédiatriques par comparaison aux adultes.^{138,139}

Aux Etats-Unis, l'équipe de Bates a réalisé une étude prospective sur 1120 patients admis durant 6 semaines dans deux hôpitaux pédiatriques (médecine générale et chirurgie) en analysant 10'778 ordres médicaux.¹³⁸ Elle compare les résultats à une étude similaire effectuée chez l'adulte¹³⁰ et détecte une incidence identique quant aux événements indésirables médicamenteux évitables (preventable ADE) alors que les événements indésirables médicamenteux potentiels (potential ADE) sont trois

fois plus élevés chez la population pédiatrique. De plus, elle montre qu'il existe considérablement plus d'événements indésirables potentiels (potential ADE) chez les nouveau-nés en néonatalogie que pour tous les autres groupes d'âge alors que ce sont les plus vulnérables. Les erreurs surviennent le plus souvent lors de l'étape de la prescription et concernent principalement des erreurs de posologie pour les médicaments parentéraux.

Parmi les moyens de quantification des erreurs, il y a les rapports d'incidents volontaires. Une étude d'ampleur nationale aux USA a mis en lumière que le taux de rapports spontanés d'erreurs médicamenteuses chez les enfants prématurés est significativement inférieur à ceux rapportés chez l'adulte ou dans la population pédiatrique.¹⁴⁷ Ainsi, les chiffres restent probablement sous-estimés, particulièrement chez les enfants prématurés, alors que ce sont les patients les plus vulnérables.

Concernant les effets indésirables, une large étude britannique a étudié tous les rapports de pharmacovigilance suspectés d'avoir abouti à une issue fatale chez les enfants de 1964 à 2000.¹⁴⁸ Sur les 390 décès identifiés et reliés à une cause médicamenteuse, le plus grand nombre a été quantifié chez les enfants dans leur première année de vie. Le nombre de décès a augmenté au cours des années, avec au moins 10 événements supplémentaires par an. Les médicaments associés à la plus grande mortalité sont en premier lieu les anticonvulsivants (65 morts/390), les cytotoxiques (34), les agents anesthésiants (830) et les antibiotiques (29). Le principe actif le plus mortel était le valproate de sodium impliqué dans 31 décès, suivi de la doxorubicine et le propofol (13 chacun). Les effets indésirables mortels étaient de nature diverse mais le plus fréquent était l'insuffisance hépatique. Les conclusions des auteurs étaient que l'évaluation de la toxicité des médicaments est essentielle pour améliorer l'utilisation clinique des molécules pour cette population où l'information scientifique est limitée.

Une autre étude sur plus de 500'000 rapports d'événements indésirables médicamenteux aux USA entre 1997 et 2000 a identifié 7111 rapports concernant des enfants âgés de moins de 2 ans.¹⁴⁹ L'incidence de la mortalité était de 243 cas

annuels en moyenne, dont 41% des cas durant le premier mois de vie et 84% durant la première année de vie. Seules 17 molécules étaient impliquées dans les 54% d'événements indésirables médicamenteux aboutissant à la mort ou à des préjudices sérieux. Là encore, les conclusions rappellent le besoin pour des tests additionnels sur les médicaments pour la population pédiatrique, spécialement la plus jeune et l'importance de toujours peser les bénéfices et les risques d'un traitement médicamenteux.

1.6.3.3. Prescriptions hors recommandations officielles ou de médicaments non enregistrés : quels sont les risques ?

La prescription de médicaments non enregistrés ou hors recommandations officielles est-elle une erreur médicamenteuse? Cette prescription - par comparaison à la prescription de médicaments enregistrés et respectant les recommandations officielles - aboutit-elle à plus d'effets indésirables ou d'iatrogénie médicamenteuse chez les enfants puisqu'ils sont administrés sans les connaissances nécessaires concernant leur posologie optimale, leur pharmacocinétique, leur pharmacodynamie et leurs événements indésirables potentiels?

Un large panel d'experts et professionnels de la santé travaillant dans les hôpitaux pédiatriques en Grande-Bretagne a été questionné sur la définition d'une erreur de prescription chez l'enfant.¹⁵⁰ Sur 40 scénarios, 27 ont été acceptés comme erreurs de prescription. Le manque de communication d'information essentielle, les erreurs de transcription et l'utilisation de médicaments aux formulations et dosages inappropriés ont été considérés comme erreurs de prescription. Les déviations de guidelines, l'omission d'information non-essentielle et l'utilisation de médicaments non enregistrés et hors recommandations officielles n'ont pas été considérés comme des erreurs de prescription.

Une étude écossaise a enquêté sur l'attitude et l'expérience de la prescription de médicaments hors indication parmi 257 pédiatres hospitaliers.¹⁵¹ Ainsi, 90% ont répondu être familier avec la prescription hors recommandations officielles. La

moitié d'entre eux (55%) ont déclaré que ce genre de prescriptions désavantageait les enfants et 47% ont exprimé des préoccupations sur l'efficacité des molécules hors recommandations officielles. Pourtant, parmi 70% ayant exprimé leur préoccupations sur la sécurité de telles prescriptions - incluant le manque de données sur les risques d'effets indésirables à long terme - 69% n'ont pas demandé le consentement éclairé ou n'ont pas informé les parents qu'ils prescrivaient un médicament hors recommandations officielles et 67% n'ont pas informé le médecin de famille quand bien même 17% d'entre eux ont observé un effet indésirable (ADR) et 47% un échec thérapeutique. Un dernier point soulevé par cette étude est le fait qu'aucun néonatalogue questionné n'a relevé des effets indésirables et seuls 24% ont mentionné des échecs thérapeutiques suite à la prescription de médicaments hors recommandations officielles. Les auteurs concluent qu'il est possible que ces réponses reflètent les difficultés d'identifier des effets indésirables chez les nouveau-nés malades.

Des revues systématiques et méta-analyses ont rapporté des incidences des effets indésirables avec les médicaments hors recommandations officielles de 1.46% chez les enfants hors de l'hôpital et de 9.53% chez les enfants hospitalisés.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Le pourcentage de prescriptions hors recommandations officielles et de médicaments non enregistrés impliquant des effets indésirables sont entre 23% et 60%.^{140,152,155} Ainsi, Gill et al. a mis en évidence de manière prospective que le tiers des prescriptions ayant induit des effets indésirables médicamenteux chez 909 enfants correspondait à des médicaments utilisés en dehors des recommandations officielles.⁹⁰ Une autre étude prospective anglaise effectuée dans 5 unités de soins d'un hôpital régional pédiatrique a montré chez 1'046 patients-jours que les effets indésirables médicamenteux survenaient de manière statistiquement significative plus souvent avec des médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles qu'avec des médicaments enregistrés utilisés en accord avec les recommandations (6% versus 4%).⁹⁹ Cette relation a également été étudiée pour les patients non hospitalisés, soit 1419 enfants lors d'une étude prospective de pharmacovigilance au sud-ouest de la France.¹¹⁷ L'incidence des effets indésirables médicamenteux était de 1.41% (95% CI 0.79, 2.11) pour la population totale et 2.0% pour la population exposée à au moins une prescription

déviant des recommandations officielles (risque relatif 3.44 ; 95% CI 1.60-12.25). 60% des prescriptions impliquées dans un effet indésirable étaient des prescriptions hors recommandations officielles et de médicaments non enregistrés. Une analyse rétrospective des effets indésirables rapportés durant un an chez les enfants suédois a mis en évidence 158 effets indésirables, dont 67 (42%) liés à l'utilisation de médicaments hors indication pour l'âge et la posologie.¹²⁰ Pour 51% des cas, des effets indésirables sérieux ont été rapportés, qui étaient plus nombreux que les non-sérieux (38.5%). Une étude allemande a étudié 740 prescriptions chez 156 patients.¹⁵⁶ 41 prescriptions étaient associées à 46 effets indésirables impliquant 31 enfants (17.4% d'incidence). 13/41 prescriptions (32%) étaient hors recommandations officielles et 1/41 de médicament non enregistré (2.4%). Un total de 21.4% des effets indésirables causés par les prescriptions de médicaments non enregistrés et hors recommandations officielles ont été jugés « définitifs » (versus temporaires) contre 12.9% pour ceux causés par les médicaments enregistrés. Une étude brésilienne a étudié durant 5 mois 272 patients hospitalisés en pédiatrie générale.¹⁴⁰ Au moins un médicament non enregistré ou utilisé hors recommandations officielles était administré chez 83% des enfants. L'étude a montré que l'utilisation hors recommandations officielles était significativement associée aux effets indésirables.

Ainsi, la prescription de médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles n'est pas considérée comme une utilisation inappropriée, incorrecte ou impropre des médicaments et reste un geste vital à la pratique des pédiatres. Cependant, il y a une augmentation du risque d'erreurs médicamenteuses et d'effets indésirables médicamenteux inattendus.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

1.6.3.4. Risques associés aux concentrations et galéniques inadaptées à l'usage pédiatrique

Dans une étude prospective de 6 semaines dans une unité de néonatalogie en Grande-Bretagne, les prescriptions de médicaments intraveineux ont été étudiées en termes de concentrations.¹⁶⁰ Sur 336 prescriptions IV, 104 (31%) étaient des concentrations égales ou inférieures au 10^e de la concentration des flacons

disponibles dans les unités de soins. Pour 16 d'entre eux (5%), la concentration des prescriptions était inférieure au centième de celle disponible. Le potentiel de surdose d'un facteur 10 ou même 100 est évident et possible rien qu'avec une seule dose. Les médicaments impliqués dans ce risque étaient l'indométacine, l'insuline, la diamorphine et le furosémide, toutes étant des molécules potentiellement très nocives en cas de surdosage. Le décès d'un bébé prématuré dû à un surdosage de 100 fois d'une injection de morphine est un exemple de ce problème.¹⁶¹

Une revue des erreurs de calcul de 10 fois la dose en pédiatrie a été effectuée par Kozer *et al.*¹⁶² Le taux de ces erreurs varie en fonction de la méthode de détection utilisée, clairement sous-estimé avec les rapports d'incidents spontanés. Ce taux augmentait considérablement dans les situations de réanimation, c'est-à-dire lorsque les calculs doivent être fait rapidement et que la situation est stressante. Pinheiro *et al.* propose l'introduction d'étapes systématiques afin de diminuer les erreurs médicamenteuses liées à la concentration.¹⁶³

Une étude hollandaise a comparé l'impact de la concentration initiale de la solution médicamenteuse disponible en néonatalogie sur la fréquence des erreurs médicamenteuses systématiques.¹⁶⁴ Ainsi, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques (clairance et volume de distribution) a été évaluée chez 254 nouveau-nés à qui des doses d'amikacine ont été injectées à partir de flacons à 250mg/ml destinés aux adultes ou de flacons pédiatriques à 50mg/mL d'antibiotique. L'introduction du flacon pédiatrique était associée à une réduction de la variabilité des deux paramètres pharmacocinétiques, reflétant une amélioration de la précision de la dose. Les auteurs ont ainsi montré que les différences de biodisponibilité entre les deux flacons lorsqu'ils sont utilisés chez des nouveau-nés étaient dues à l'imprécision du dosage.

Une équipe canadienne a évalué les erreurs de concentration évitables associées à la préparation des médicaments injectables.¹⁶⁵ Ils ont demandé à 118 professionnels de la santé d'effectuer 5 tâches liées à la préparation de 4 perfusions de morphine, soit le calcul du volume de médicament à prélever, l'arrondissement, la mesure du volume, le calcul de la dose de médicament

correspondant et le mélange proprement dit. Des erreurs de calcul du volume à prélever ont été détectées pour 58 d'entre eux (4.9%) et des erreurs de volumes mesurés dans 29 cas (2%). La fatigue, l'utilisation de concentration élevée des solutions stock et les prélèvements de faibles volumes étaient les facteurs de risque associés à une erreur de concentration. Il ne s'agissait pas d'une étude pédiatrique et les concentrations étaient adaptées aux adultes.

La difficulté de prélever des doses précises et exactes de faible volume est associée aux performances des opérateurs certes, mais également des seringues elles-mêmes. L'administration des médicaments a été évaluée lors d'une large étude observationnelle dans 14 hôpitaux français.¹⁰² Selon Fontan, une seringue n'est précise que pour des volumes supérieurs à plus de la moitié du volume de la seringue. La seringue de plus faible volume a une capacité maximale de 1 mL, elle n'est donc précise que pour des volumes supérieurs à 0.5 mL.

Une autre difficulté s'ajoute à cela, soit le volume de médicament contenu dans l'embout de la seringue et dans l'aiguille (espace ou volume mort), qui devient très significatif lors de prélèvement de très faible volume. Cette problématique associée à l'imprécision des seringues ont été largement étudiées avec l'administration d'insuline.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Le décès d'un nouveau-né suite à un surdosage de digoxine imputé à ce surplus de médicament dans l'embout de la seringue a été rapporté par Bhambhani *et al.*¹⁷⁰ La dose à administrer était de 0.02 mL mais étant donné que l'espace mort est de 0.07 mL, le bébé a reçu 0.09 mL de digoxine, soit près de 5 fois la dose-cible, en complétant sa seringue de solvant. Les auteurs ont proposés diverses méthodes pour éviter qu'une telle situation ne se reproduise : de prédiluer les solutions initiales ou alors de prélever le volume cible puis de le transférer dans une autre seringue à partir de laquelle le solvant est rajouté, le volume mort restant dans la première seringue. Il s'agit d'une méthode grossière, d'un circuit non clos avec un risque augmenté de contamination de la solution à injecter. Une autre proposition est d'insérer le volume mort dans les calculs, mais le risque d'erreurs augmente. Enfin, l'utilisation de seringues Tuberculin® à aiguille fixe n'ayant que peu d'espace mort pourrait répondre à ce problème.

Ce même conseil est donné par Dutta *et al.* afin d'augmenter la précision et la justesse des injections intraveineuses d'anesthésiques chez les nouveau-nés et les enfants, en contournant ainsi la problématique du manque de médicaments aux concentrations adaptées à la pédiatrie.¹⁷¹ En effet, des divergences entre les doses prescrites et les doses réellement administrées aux enfants ont été mises en évidence aux soins intensifs lors d'administration d'opioïdes¹⁷², aux USIP lors d'administration de paracétamol, de pancuronium, de diazépam et de furosémide¹⁷³ et en néonatalogie lors d'administration d'indométacine¹⁷⁴. Dans une étude prospective aux urgences pédiatriques d'un hôpital canadien, 16% des seringues préparées avaient une concentration qui déviait de 20% de la dose prescrite et dans 7% des cas, elle dépassait les 50%.¹⁴⁵

Mis à part les problèmes d'inexactitude de la dose soulevés précédemment, l'utilisation hors recommandations officielles des médicaments est aussi associée à des risques concernant la toxicité de certains excipients chez les tous petits enfants, à l'instabilité physico-chimique de la formulation qui n'a pas été validée, aux risques de rompre la stérilité et engendrer une instabilité microbiologique (dilution de la concentration efficace d'un agent conservateur par exemple).¹⁷⁵

A cela s'ajoutent les problèmes d'aromatization et de bio-inéquivalence.²⁸ Les deux formes galéniques les moins adaptées à la pédiatrie sont les comprimés et les suppositoires. Les premiers sont la forme médicamenteuse principalement commercialisée à travers le monde. De par sa consistance solide et sa taille, elle est inadaptée à l'enfant. Le suppositoire n'est pas très fiable en pédiatrie de par le risque d'expulsion par l'enfant et la résorption irrégulière. Leur fractionnement est fréquemment rencontré dans les pratiques mais il est à proscrire car source d'erreurs et d'imprécision. De plus, la muqueuse rectale des prématurés et des nouveau-nés peut être intolérante à certains excipients.

1.6.4. Prévention et analyses de risque⁴

L'identification des erreurs médicamenteuses et l'analyse des causes de leur survenue permettent de prévenir qu'elles se répètent à l'avenir.

Les défaillances humaines actives sont de trois types : les erreurs d'inattention, de raisonnement et les infractions. Il s'agit de défaillances qui causent des incidents immédiats.

Les défaillances latentes sont celles liées au management, à l'ergonomie, à la conception de l'activité ou à la maintenance. Elles provoquent des défaillances actives ou alors amplifient les conséquences.

Le rapport d'incident volontaire permet de quantifier ces incidents. Il doit être promu et favorisé, par exemple en préservant l'anonymat et en instaurant la culture de l'erreur, c'est-à-dire une approche positive et systémique du problème, avec l'acceptation de la notion de faillibilité de l'être humain, que son savoir a des limites et qu'il s'agit d'un problème collectif et non purement individuel.

L'analyse des causes racines des rapports d'incidents permet d'identifier les défaillances latentes et d'apprendre des incidents survenus. Reason parle du « Swiss-cheese model » (Figure 1.6.) pour représenter la survenue d'une erreur qui arrive à passer toute une série de barrières, les trous du fromage représentant les défaillances latentes.¹⁷⁶

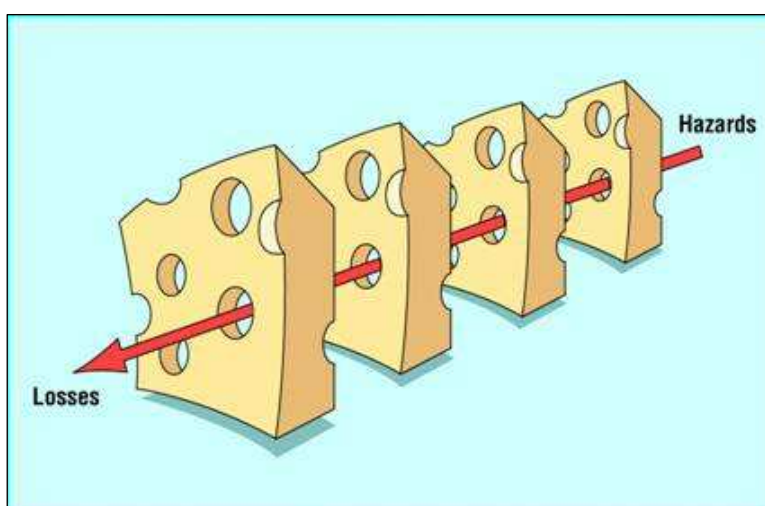


Figure 1.6. : « Swiss-cheese model » de Reason¹⁷⁶

L'inconvénient majeur des rapports d'incidents volontaires est qu'ils ne sont que très peu rapportés par craintes des sanctions institutionnelles.¹⁷⁷

Ainsi, l'analyse des causes racine est dépendante de ces rapports et si l'incidence de ceux-ci est faible ou inconnue, cette méthode devient moins performante. De plus, pour certains processus, il n'est pas tolérable d'attendre qu'un incident survienne avant de mettre en place des mesures améliorant la sécurité.

Ainsi, les analyses de risque permettent d'être proactif vis-à-vis d'un événement indésirable potentiel. Elles apportent une vision globale en étudiant l'ensemble d'un processus. Elles déterminent des points critiques et permettent de définir des priorités d'action. Il existe plusieurs méthodes d'analyses de risque, citées dans le tableau 1.8. L'Académie Américaine de Pédiatrie (The American Academy of Pediatrics AAP) a mis à jour en 2003 ses directives sur la prévention des erreurs médicamenteuses chez l'enfant hospitalisé et a renforcé la notion d'engagement pour une organisation du système de santé permettant de prévenir les erreurs.¹⁷⁸ La Joint Commission on Accreditation of Health Organization (JCAHO) exige depuis 2001 que chaque hôpital accrédité conduise des analyses de risque proactive.¹⁷⁹

Tableau 1.8. : Analyses de risque, leurs principes et leurs applications (D : défaillance)

Méthode d'analyse	Principe	Application
Analyse Préliminaire des Risques APR (Preliminary Hazard Analysis PHA)	Identifier l'ensemble des risques	Mettre en évidence les domaines à risque
Analyse des Modes de Défaillance et de leur Effets AMDE ¹⁸⁰ (Failure Mode and Effect Analysis FMEA)	Analyse des causes de défaillance	Méthode qualitative
Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités AMDEC (Failure Mode Effect and Criticality Analysis FMECA) ¹⁸¹	AMDE + calcul de criticité	Méthode quantitative
Etude des Dangers et Opérabilité EDO Hazard and Operability Study (HAZOP)	Recenser les causes et conséquences des D	Adaptation AMDE
Etude des Dangers et des Points de Contrôle Critiques EDPCC ; Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)	Identifier les points critiques de contrôle	S'applique à certains domaines (points de contrôle)
Evaluation Probabilistique des Risques EPR (Probabilistic Risk Assessment PRA)	Arbre des causes avec probabilités	Combine plusieurs MD, calcul de probabilité

Dans la littérature médicale, les analyses de risque AMDE et AMDEC sont souvent utilisées. Elles évaluent systématiquement un processus dans son ensemble et permettent de déterminer les défaillances potentielles à chaque étape. Elles dissèquent un processus donné, identifient les possibles ou probables erreurs potentielles, appelées « Modes de Défaillance » (MD), et jugent quels pourraient être leurs effets, avant même qu'ils ne surviennent. Elles analysent également les causes, que l'on peut ensuite chercher à éliminer. L'AMDEC va encore plus loin puisqu'elle inclut une évaluation quantitative de la criticité de chaque mode de défaillance, alors que l'AMDE reste une méthode qualitative.

L'analyse AMDE a été utilisée dans un hôpital newyorkais dans un programme visant à réduire les ADE de manière globale.¹⁸² La sécurité de l'administration des injectables a été analysée par AMDE par Adachi et Lodolce ainsi que par l'équipe d'Apkon.^{183,184} Beau Duwe a étudié les différentes analyses de risque et a exploré l'utilité d'appliquer l'AMDE aux soins intensifs.¹⁸⁵

En pédiatrie, l'AMDE a été appliquée en oncologie par Van Tilburg.¹⁸⁶ Kunac a identifié 72 modes de défaillances avec 193 causes et effets associés en néonatalogie d'un hôpital universitaire de Nouvelle Zélande.¹⁸⁷

L'analyse de risque AMDEC a été appliquée dans le processus de transfusion¹⁸⁸, en ophtalmologie¹⁸⁹ et en oncologie¹⁹⁰. Elle a été utilisée pour optimiser les processus généraux de trois hôpitaux périphériques¹⁹¹ et d'un hôpital orthopédique¹⁹². Le processus de prescription manuelle a été analysé sous l'angle d'une AMDEC par Saizy-Callaert et la prescription informatisée institutionnelle par Bonnabry *et al.*^{193,194}

En pédiatrie, l'AMDEC a été appliquée au processus de production des alimentations parentérales pédiatriques par la pharmacie hospitalière.¹⁹⁵

Diverses mesures préventives peuvent être appliquées afin de diminuer le risque. Il existe des guidelines pour la prévention des erreurs médicamenteuses spécifiques à la pédiatrie.^{139,178} Des revues de la littérature¹⁹⁶ ainsi que des études ont été menées afin d'identifier les interventions pouvant améliorer l'utilisation des médicaments en pédiatrie, en particulier en néonatalogie^{197,198} et aux USIP^{199,200}. Ces mesures peuvent également faire l'objet d'une analyse afin de quantifier l'impact qu'elles auraient sur la diminution ou l'augmentation du potentiel de

survenue d'une erreur. La prescription informatisée institutionnelle, la dispensation automatisée et le barre-code lors de l'administration sont des recommandations sur le plan du système d'organisation. L'impact de la prescription informatisée institutionnelle sur la diminution des erreurs médicamenteuses a fait l'objet de plusieurs études, également en pédiatrie.^{201,202} La dispensation automatisée peut également être reliée informatiquement à la prescription informatisée institutionnelle afin d'amplifier l'impact sur la diminution des erreurs.⁴ Concernant les recommandations du système éducationnel, la formation continue des professionnels de la santé ainsi que l'éducation thérapeutique des patients lors de la sortie de l'hôpital afin d'améliorer la compliance sont rappelés par Levine *et al.*¹³⁹ Des guidelines précisent les éléments devant figurer sur les prescriptions qui sont adressées au médecin alors qu'au niveau de l'infirmière le double contrôle, à toutes les étapes du circuit du médicament, est primordial. Le rôle du pharmacien est également important, lors de la vérification des prescriptions²⁰³, de la préparation des médicaments adaptés ou prêts-à-l'emploi et en temps que spécialiste du médicament répondant aux questions de l'institution (§ 1.7.).

L'impact de la participation d'un pharmacien clinicien à l'équipe multidisciplinaire au lit du patient à été étudiée pour l'utilisation d'antibiotiques, avec la démonstration d'un bénéfice en termes cliniques et économiques.²⁰⁴ Aux soins intensifs Leape *et al.* a mis en évidence la réduction des ADE et des coûts en médicaments grâce à la participation du pharmacien aux visites médicales.²⁰⁵ Des études ont également été menées en pédiatrie afin de mesurer le bénéfice du pharmacien clinicien.^{144,206,207} Dans l'étude de Kaushal, les médecins interrogés ont jugés que la prescription informatisée pourrait prévenir 93% des d'événements indésirables médicamenteux potentiels et 94% d'entre eux avec un pharmacien clinicien basé dans les unités.¹³⁸ (§ 1.7.4.2.)

1.7. La pharmacie au service de la pédiatrie

1.7.1. Le circuit du médicament

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

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

La pharmacie hospitalière est fortement impliquée dans le circuit du médicament, à différentes étapes. Elle a pour mission première l'achat, la gestion du stock et la distribution des médicaments dans les unités de soins de l'hôpital. Elle produit des médicaments qu'elle ne trouve pas dans le commerce ou qui répondent à des traitements individualisés ou encore qui nécessitent une structure agréée soit pour protéger le médicament de toute contamination microbienne et particulaire, soit pour protéger l'opérateur de la toxicité du produit qu'il manipule. Un laboratoire de qualité vérifie l'identité des matières premières et la qualité des produits finis, ainsi que la qualité de l'air des salles de production. L'assurance qualité édite et fait appliquer les procédures standardisées afin d'assurer la qualité à tous les niveaux. La pharmacie hospitalière a également un service d'assistance pharmaceutique, qui permet de répondre aux questions des professionnels de la santé sur le médicament, en particulier pour les étapes de préparation et d'administration.

1.7.2. Achat et distribution des médicaments

Comme nous l'avons vu, il existe peu de médicaments commercialisés adaptés à la pédiatrie. De plus, il existe une tendance croissante au retrait du marché de médicaments pédiatriques à cause de la faible demande alors que les formes pour adultes restent sur le marché. Si le produit continue à être fabriqué et est enregistré ailleurs dans le monde, il est possible - mais onéreux ! - d'importer ce médicament. Dans ce cas, il est considéré comme non enregistré (« unlicensed »).

1.7.3. Les fabrications pédiatriques par la pharmacie de l'hôpital

La majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'est pas disponible sous une présentation adaptée en termes de posologie et/ou de forme galénique. En l'absence de formes pédiatriques, les préparations magistrales et, dans une plus large mesure, hospitalières sont un recours permettant l'adaptation de la présentation et des dosages à l'enfant.²⁰⁸

Une enquête en France en 1997 a permis d'identifier et quantifier les préparations pédiatriques fabriquées par la pharmacie d'hôpital car étant commercialement indisponibles.²⁰⁹ Sur 1'185'161 fabrications recensées, 87% étaient destinées à la voie orale, les autres 13% concernaient les injectables et les autres voies d'administration. Parmi les formes orales, 94% concernaient la fabrication de gélules, alors que les liquides pédiatriques oraux ne représentaient que 6% des cas. Ce faible taux était expliqué par les difficultés de mise au point comparé à la préparation de capsules.

La pharmacie déconditionne des spécialités commerciales pour préparer des médicaments prêts à l'emploi utilisables en pratique pédiatrique.²¹⁰ Sans cette intervention pharmaceutique, le personnel infirmier a trop souvent recours à des pratiques non évaluées, sources d'imprécisions ou d'erreurs : broyage de comprimés, mise en solution et/ou en suspension dans un liquide variable, administration par une voie différente de celle recommandée par le Compendium, etc.¹⁰²

Mais ces modifications posent différents problèmes.²⁸ La mise au point de liquides oraux pédiatriques est une des meilleures solutions à apporter à la pédiatrie car elle offre un ajustement posologique par mesure volumétrique mais elle est confrontée à de nombreux obstacles et difficultés: approvisionnement en principe actif, obtention d'informations sur la stabilité dans différents solvants, mise au point galénique pouvant nécessiter des techniques particulières indisponibles dans une pharmacie d'hôpital, contrôles microbiologiques et de stabilité une fois la formulation optimisée.^{35,211-213} Un exemple de mise au point d'une formulation pédiatrique est celle de l'optimisation de la palatabilité d'un sirop de phénobarbital, dont le principe actif a une amertume très prononcée.²¹⁴

La fabrication des alimentations parentérales pédiatriques est une des plus importantes activités de la pharmacie pour la pédiatrie, en particulier pour la Néonatalogie et les Soins intensifs de pédiatrie.²¹⁵ La pharmacie des HUG fabrique plus de 2'000 alimentations parentérales pédiatriques (APP) par an. Un logiciel de prescription des APP a été mis au point.²¹⁶ Il permet au médecin d'effectuer la prescription par voie informatique. Les données de la prescription sont directement récupérées sur le serveur de la Pharmacie pour l'élaboration des étiquettes et du fichier utilisable par le programme de pilotage d'une pompe BAXA® MM12 pour la fabrication des poches. Aucune retranscription n'est effectuée, diminuant le risque d'erreurs.

Parfois la prescription conduit à des manipulations à risque lors de l'administration voire impossibles, par exemple pour des raisons pratiques de volumes à prélever, d'administration de médicament à travers des diamètres de sondes trop petits, etc. Ainsi, la pharmacie prépare des seringues prêtes à l'emploi de faibles volumes prélevés aseptiquement. Elle tend depuis quelques années à développer les CIVAS afin de fournir des seringues prêtes à l'emploi pour l'injection parentérale pédiatrique individualisée.^{217,218}

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

point est cependant laborieuse et nécessite d'importants moyens. De plus, la préparation magistrale n'est pas sans risque puisque il n'est pas possible d'appliquer toutes des procédures analytiques pour assurer la qualité du produit, contrairement à la fabrication industrielle des médicaments.²¹² Lorsque les médicaments sont fabriqués en grande quantité, des procédures d'assurance-qualité sont mises en place, notamment l'analyse du produit fini par le laboratoire de la pharmacie.

1.7.4. L'assistance pharmaceutique

L'assistance pharmaceutique est l'une des missions essentielles d'une pharmacie d'hôpital. Elle consiste à assurer le soutien aux professionnels de santé (que sont entre autres les médecins et le personnel soignant) afin que les médicaments soient utilisés de la manière la plus sûre pour les patients, la plus rationnelle et économique possible. L'American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) considère que le pharmacien doit jouer un rôle important dans l'utilisation adéquate des médicaments hors indication pédiatrique.²¹⁹ Ainsi, il doit pouvoir fournir des informations spécialisées et développer des directives et procédures pour l'évaluation des ordres de prescription ainsi que pour la préparation et l'administration des médicaments utilisés hors indication pédiatrique en collaboration avec le corps médical et infirmier.

L'assistance pharmaceutique peut agir à un premier niveau, par l'apport d'informations pharmaceutiques générales, liées à l'utilisation des médicaments.²²⁰ Une activité importante est également l'infovigilance auprès des fabricants afin de signaler des erreurs sur les étiquettes ou dans les notices d'emballage ainsi que les risques de confusion engendrés par les médicaments dont le nom et l'apparence sont très similaires (sound alike et look alike).²²¹

Les activités de pharmacien-conseil depuis la pharmacie, sur appel téléphonique, constituent un second niveau. Une étude suédoise s'est intéressée aux questions reçues en assistance pharmaceutique concernant les problèmes liés aux traitements hors recommandations officielles chez les enfants.²²² Les médicaments psychotropes utilisés hors recommandations officielles étaient les plus

fréquemment recensés. De nombreuses demandes concernaient des compléments d'information sur les médicaments.

Les activités sur site, par des visites directement dans l'unité de soins afin d'analyser les problèmes médicamenteux avec le personnel médical et infirmier représentent un troisième niveau d'activité.

Le quatrième niveau correspond à l'intégration du pharmacien à l'équipe soignante avec un apport direct dans la prise de décision thérapeutique, soit les activités de la pharmacie clinique (§ 1.7.4.2.).²²³

Une étude dans le département médico-chirurgical de pédiatrie au CHUV et à l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne a évalué les besoins en assistance pharmaceutique.²²⁴ Les prestations souhaitées énoncées par les 22 médecins et infirmiers contactés concernaient une meilleure information sur les nouveaux médicaments par exemple par des cours. Les médecins souhaitent un soutien par rapport à la prescription sous forme de validation des prescriptions et interception des interactions médicamenteuses. Le corps infirmier souhaite un soutien au niveau de l'administration des médicaments notamment en terme de galénique, de modalités d'administration, de stabilité, de compatibilités physico-chimiques des médicaments injectables ainsi que pour l'administration des médicaments à travers les sondes entérales. Cette étude a permis de créer une Commission Pédiatrique des Médicaments ainsi qu'un poste de « pharmacien clinicien pédiatrique » assurant spécifiquement l'assistance pharmaceutique en pédiatrie au CHUV et à l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne. Son activité est composée de 90% d'assistance pharmaceutique consistant en l'assurance qualité du circuit du médicament en pédiatrie, au soutien à l'utilisation rationnelle des médicaments, à l'assistance pharmaceutique dans les unités de soins sous forme de récolte des questions et des incidents médicamenteux, à l'informatisation des prescriptions, à la coordination des travaux et au secrétariat de la Commission Pédiatrique des Médicaments. Les 10% restant sont consacrés à la recherche, en coordonnant et en collaborant à divers travaux comme des travaux de diplôme et de thèses de doctorat.

L'activité d'assistance pharmaceutique dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG a débuté en 2003, par la présence d'une

pharmacienne une fois par mois lors de la visite médicale ainsi que par des rencontres avec les infirmières responsables d'unité de soins (IRUS) une fois par semaine. Suite aux questions recueillies et aux observations du terrain, un certain nombre de documents ont été rédigés et mis à disposition sur le site intra - internet de la Pharmacie. Des cours sont donnés ponctuellement par exemple sur les incompatibilités physico-chimiques. Une autre activité consiste en la coordination et la collaboration à des projets de recherche, comme par exemple une analyse des alarmes des dispositifs médicaux (pompes volumétriques et pousse-seringues) aux Soins intensifs de pédiatrie afin de les mettre en relation avec d'éventuels incidents de perfusion en lien avec le médicament ou le suivi du présent travail de thèse.

1.7.4.1. Les incompatibilités physico-chimiques

L'une des questions les plus fréquentes posée à l'assistance pharmaceutique est l'organisation des plans d'administration des médicaments injectables afin d'éviter des incompatibilités physico-chimiques.

Les incompatibilités physico-chimiques sont des événements indésirables médicamenteux évitables (§ 1.6.1.). Il est nécessaire de distinguer les incompatibilités physiques et chimiques. L'incompatibilité physique est généralement visible et se traduit par une solubilité inadéquate avec la formation d'un précipité solide. Elle peut engendrer également un changement de couleur, un crémage dans le cas d'une émulsion, l'émission de gaz ou l'apparition d'une turbidité. Elle est parfois réversible et dépend souvent de la concentration des produits. Mais l'inspection visuelle ne représente pas un moyen suffisant pour intercepter les incompatibilités puisque les changements chimiques ne sont pas détectables à l'œil nu. Il peut d'agir de réactions d'oxydoréduction, de changement de pH, d'hydrolyse, de photolyse, de racémisation ou de désamination. Ce type de réaction est irréversible.

Les facteurs qui peuvent influencer la stabilité physico-chimique d'une solution sont les concentrations, le pH et le caractère acide-base des molécules, la lumière, la température, les ions polyvalents (excipients), l'oxygène, les solvants présents et le matériau du contenant.

Peu de données cliniques illustrent les dégâts causés par les incompatibilités physico-chimiques. Quelques cas sont rapportés par rapport à des précipités provenant des alimentations parentérales totales et qui ont provoqué des embolies pulmonaires parfois fatales.^{225,226} Récemment, on a rapporté des décès de nouveau-nés et d'enfants associés à des précipités de ceftriaxone et calcium dans les poumons.²²⁷ Le 14 avril 2009, la FDA a annoncé qu'il est possible d'administrer la ceftriaxone et des produits contenant du calcium chez les patients âgés de plus de 28 jours après avoir reçu les résultats d'une étude qu'elle a exigé auprès du fabricant de l'antibiotique, « avec les précautions recommandées puisque le risque de précipitation est faible ».²²⁸

La compatibilité des injectables a été étudiée, également aux USIP et en néonatalogie.²²⁹⁻²³³ Le taux d'incompatibilités recensées aux PICU dans la littérature varie entre 0.2 et 28%.^{132,135,230} De plus, un grand nombre d'associations de médicaments ne sont pas documentées dans la littérature.^{132,234}

Aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie, des difficultés supplémentaires s'ajoutent au potentiel de survenue d'incompatibilités physico-chimiques.⁸⁴ Afin de mettre les nouveau-nés dans les bras de leurs parents, des prolongateurs sont ajoutés sur les tubulures afin de pouvoir sortir les bébés des couveuses. La distance entre le système d'administration et le site d'injection s'allonge, augmentant le temps de transit des médicaments dans les tubulures et favorisant les échanges entre le matériau et la solution. On applique également un faible débit d'administration, qui augmente également la durée d'administration. Les concentrations des solutions sont très élevées en raison de la fréquente restriction hydrique des enfants aux soins intensifs et de leurs réserves physiologiques limitées. Le nombre d'accès veineux est restreint ce qui oblige le personnel soignant à administrer beaucoup de médicaments par la même voie. Et finalement, le nombre élevé de médicaments lié aux soins intensifs ajoute des difficultés supplémentaires pour la répartition des administrations sur la journée.

1.7.4.2. La pharmacie clinique²³⁵

La pharmacie clinique est née aux Etats-Unis dans les années 1960. A l'époque, les médecins étaient victimes de procès qui impliquaient la mauvaise gestion thérapeutique médicamenteuse. Ils ont cherché des collaborateurs compétents pour travailler à leur côté à vérifier que la stratégie thérapeutique médicamenteuse qu'ils venaient de définir était adaptée à l'état physiopathologique du patient, que la mise en place de cette stratégie ne posait pas de problèmes particuliers et que cette thérapeutique médicamenteuse était la plus efficiente possible avec des rapports coût/efficacité et coût/bénéfice optimaux. Au Canada et en Grande-Bretagne, cette pratique est également bien implantée depuis des années. Dans le reste des pays européens elle commence petit à petit à se faire une place dans la pratique hospitalière.

Les activités de la pharmacie clinique peuvent être de vérifier que les prescriptions respectent autant que possible les référentiels scientifiques établis, d'aider à la précision de la stratégie thérapeutique, de valider cette stratégie (vérifier les contre-indications, les interactions, les posologies et les fréquences d'administration), de surveiller les effets indésirables, de collaborer à l'élaboration de la qualité rédactionnelle des protocoles thérapeutiques, de diffuser l'information sur les médicaments, d'aider aux choix des médicaments en incluant les rapports avantage/risque et coût/efficacité, de proposer des plans d'administration des médicaments, d'expliquer les modalités d'administration au personnel infirmier, de conseiller, d'informer voire d'éduquer le patient sortant de l'hôpital par rapport aux mises en garde, aux précautions d'emploi, à la compliance, soit en résumé de contribuer à sécuriser et optimiser la thérapeutique médicamenteuse.

Leape a mis en évidence un impact des pharmaciens cliniciens sur la réduction des événements indésirables évitables liés à la prescription aux soins intensifs (-66%, de 10.4 à 3.5 d'événements indésirables médicamenteux évitables/1000 journées d'hospitalisation).²⁰⁵ Un autre impact du pharmacien clinicien est la réduction de la durée d'hospitalisation, d'une moyenne de 1.3 jours.²³⁶⁻²³⁷ Dans une étude

épidémiologique analysant l'association entre les services de pharmacie clinique et la mortalité dans 1029 hôpitaux américains de l'année 1992, Bond *et al.* ont montré que l'intégration du pharmacien clinicien à l'équipe de réanimation était associée à une réduction de la mortalité.²³⁸ L'analyse plus récente des données de 1998 confirme ce résultat et met en évidence l'association entre réduction de la mortalité et participation du pharmacien clinicien à la visite médicale au moins 3 fois par semaine.²³⁹ Cette réduction de la mortalité est probablement due à la mise en évidence précoce des erreurs médicamenteuses et donc de leur prise en charge plus rapide. En parallèle, l'impact économique du pharmacien clinicien a également été mis en évidence par différentes études.²⁴⁰⁻²⁴⁴

Un autre rôle que pourrait jouer le pharmacien clinicien, cette fois-ci directement en relation à la pédiatrie, est celui de détecter et répertorier les effets indésirables (ADR) liés aux médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles et de les classer par catégorie d'âge. La création d'une base de données de pharmacovigilance spécialement dirigée sur les médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles permettrait de quantifier, d'augmenter le pourcentage d'effets indésirables correctement identifiés et de stimuler le corps médical à signaler les effets indésirables.^{154,245}

Une telle démarche serait encore plus efficace si elle se mettait en réseau mondial, telle qu'elle se fait pour la pharmacovigilance en général (OMS) ou en oncologie pédiatrique avec le Children's Oncology Group (COG).²⁴⁶ Cet organisme de recherche sur le cancer traite les enfants selon des protocoles standardisés. Lorsqu'un enfant est traité selon un protocole COG, toute l'information sur le diagnostic, le traitement les résultats et les effets indésirables du patient sont mis en réseau. La mise en commun des ressources fait en sorte que suffisamment d'enfants participent aux essais pour obtenir des résultats concluants. Ainsi, le pharmacien clinicien peut, en allant au lit du patient pédiatrique, comprendre les effets indésirables et les collecter systématiquement par catégorie d'âge.

1.8. Synthèse

Parmi la population pédiatrique, l'enfant prématuré est le plus vulnérable de par son immaturité. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique chez l'enfant varient continuellement au fil de la maturation des différents organes et les données en la matière sont encore lacunaires. Peu d'études cliniques sont conduites en pédiatrie afin de mettre au point des médicaments adaptés en termes de posologie et de forme galénique. Des problèmes éthiques peuvent être à l'origine de cette lacune mais le frein majeur provient de la faible motivation des firmes pharmaceutiques pour ces développements peu rentables. Des incitations économiques doivent être associées à des contraintes réglementaires afin d'obtenir le développement de médicaments pédiatriques.

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

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

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

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

Un risque supplémentaire existe lors de l'administration des médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles. Le nombre d'effets indésirables est plus important et surtout imprévisible puisque la pharmacocinétique et dynamique n'est pas bien connue et elle change progressivement avec le développement de l'enfant. Les enfants souffrent de différentes maladies que les adultes n'ont pas, ils nécessitent ainsi des essais cliniques spécifiques. De plus, le risque d'erreurs médicamenteuses est également élevé particulièrement à cause des formes galéniques et des concentrations inadaptées des solutions. Des méthodologies utilisées dans d'autres industries à haut risque, comme les analyses de risques, doivent permettre de mieux identifier les risques et de prévenir la survenue d'erreurs.

La pharmacie hospitalière contribue, à toutes les étapes du circuit du médicament, à améliorer la sécurité du médicament également en pédiatrie. L'assistance pharmaceutique permet entre autres, de diminuer les événements indésirables liés aux incompatibilités physico-chimiques. La présence d'un pharmacien directement au lit du patient pourrait permettre de réduire encore d'avantages les risques médicamenteux. La détection et la collecte des effets indésirables des médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles en pédiatrie permettraient d'augmenter l'information nécessaire à une thérapeutique médicamenteuse de qualité en pédiatrie.

1.9. Bibliographie

1. Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders, An Imprint of Elsevier, 18th Ed, 2007 - <http://www.mdconsult.com/das/book/body/134307147-2/0/1608/0.html>
2. Lissauer T, Clayen G. Illustrated Textbook Of Paediatrics. International Edition: Elsevier Science Edition, 2nd Ed, 2002
3. Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Paediatric Clinical Pharmacology. Taylor & Francis Group, LLC, 2006
4. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins, 3th Ed, 2005
5. Fontana D. Associazione Pediatrici della Svizzera Italiana. Pionniers de la Pédiatrie. 2006 www.pediatriaticino.ch/framewebsite.asp
6. Avery G, Fletcher M, MacDonald M. Neonatology: Pathophysiology & Management Of The Newborn. Philadelphia/ Baltimore/ New York/ London/ Buenos Aires/ Hong Kong/ Sydney/ Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 5th Ed, 1999
7. Cloherty J, et al. Hematologic Problems. *In* Manual Of Neonatal Care. Philadelphia: Lippincott W & W, USA 2004; 467
8. Calhoun DA, Murthy SN, Bryant BG, Luedtke SA, Bhatt-Mehta V. Recent advances in neonatal pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2006;40(4):710-9
9. Laugier J, Gold F Et Al. Abrégés Néonatalogie. Paris: Masson, 3^{ème} Éd, France, 1991
10. Hohlfeld P, Vial Y. Le Fœtus, Un Patient À Part Entière. *In* Dossier De Périnatalogie. *Le Fait Médical* 2000 ; 43 : 1-8
11. Anonyme. Menace De Prématurité : Penser Au Corticoïde Et À Transférer Vers Un Centre Spécialisé Avant La Naissance. *La Revue Prescrire* 2002 ; 22(232) : 683
12. Société Suisse de Néonatalogie. www.neonet.ch
13. Tucker J, McGuire W. ABC Of Preterm Birth. *Epidemiology Of Preterm Birth*. *BMJ* 2004; 329: 675-8
14. Kramer M. Preventing Preterm Birth : Are We Making Progress ? *Prenat Neonat Med* 1998; 3: 10-2
15. Beaudoin R. L'ABCD des soins au polytraumatisé à l'urgence? *Le Médecin du Québec*, 2000 ;35(11) :49-56
16. Hankins J, Lonsway RAW. Infusion Therapy in Clinical Practice. Elsevier Health Sciences, 2nd Ed, 2001
<http://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=fjMryYD73p0C&oi=fnd&pg=PA4&dq=infusion+therapy+in+clinical+practice+hankins&ots=AqANMN3PwA&sig=aYKGMksjHx7mDbPzPW-9QF-grVU>

17. Stokes M, Pearson G. The Critically Ill Child. In Intensive Care Medicine. London: BMJ Books, England 1999
18. Etzler CA. Care of the pediatric patient. Crit Care Nurs Q 1987;10(2):65-73
19. Reedy N, Minogue J, Sterk M. The Critically Ill Neonate: Dilemmas In Perinatal Ethics. Crit Care Nurs Q 1987; 10(2): 56-64
20. Buclin T, Desmeules J, Fattinger K, Krähenbühl S, Kupferschmidt H. Bases de la thérapeutique médicamenteuse. Société Suisse de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, Documed, Edition 2005
21. Loebstein R, Vohra S, Koren G. Drug Therapy In Pediatric Patients. In Melman And Morrelli'ss Clinical Pharmacology. Ed Carruthers S Et Al, 4th Ed, 2000
22. Collart L. Pharmacocinétique Du Nouveau-Né. Med & Hyg 1991; 49: 1174-81
23. Aujard Y et al. Vitaminothérapie - Oligoéléments. In Pharmacologie Et Thérapeutique Pédiatriques. Paris : Flammarion Médecine Sciences France 1992 : 215-6
24. Szorady I. Aspects Modernes De La Pharmacologie Pédiatriques Y Compris La Pharmacologie Néonatale. Documents Scientifiques Guigoz 1988 ; 124 : 33-9
25. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents. Adv Drug Deliv Rev 2006;58(1):4-14
26. Pons G, D'athis P, Rey E, Et Al. Gentamycine Monitoring In Neonates. Ther Drug Monit 1988; 10: 421-7
27. Aiache J, Besner J, Buri P, Le Blanc P, Lesne M Et Al. Traité De Biopharmacie Et Pharmacocinétique. Paris : Ed Vigot, 3^{ème} Éd, France 1997
28. Berheim C. Problèmes Posés Par L'adaptation D'une Forme Médicamenteuse A L'usage Pédiatrique. Therapy 1989; 44: 145-50
29. Nahata M. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. Ann pharmacother 1999; 33: 247-9
30. Anonyme. Préparations Pédiatriques À L'hôpital. La Revue Prescrire 2000 ; 20(212) : 869-70
31. Pawar S, Kumar A. Issues In The Formulation Of Drugs for Oral Use In Children: Role Of Excipients. Paediatr Drugs 2002; 4(6): 371-9
32. Di Paolo E. Effets Indésirables Des Excipients Et Adjuvants Pharmaceutiques Chez Les Patients Pédiatriques ? GSASA News 2002, 16(1):10-1
33. Ansermot N, Griffiths W, Bonnabry P. Détermination De La Fiabilité Des Flacons Compte-Gouttes Pour L'administration Des Solutions Orales: Mise Au Point D'un Test Standardisé Et Application À Des Spécialités Pédiatriques. Le Pharmacien Hospitalier 2002 ; 37(151) : 233-37
34. Swissmedic. Pharmacopea Helvetica. OFCL, 10^e Ed, 2006

35. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6):674-6
36. GCP, Guidelines For Good Clinical Practice E6 2002
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
37. Sammons HM, Malhotra J, Choonara I, Sitar DS, Matsui D, Rieder MJ. British and Canadian views on the ethics of paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(5):431-6
38. Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. *Paediatr Respir Rev* 2005;6(1):45-51
39. Caldwell P, Murphy S, Butow P, Craig J. Clinical Trials In Children. *Lancet* 2004; 364: 803-11
40. Anonyme. Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. *La Revue Prescrire* 2001 ; 21(219) : 542-43
41. Harth S, et al. Sociodemographic And Motivational Characteristics Of Parents Who Volunteer Their Children For Clinical Research: A Controlled Study. *Br Med J* 1990; 300: 1372-75
42. Anonyme. Arrêts de vie : une pratique répandue en réanimation néonatale. *La Revue Prescrire* 2006 ; 26(278) : 862
43. Tuffs A. European experts differ on neonatal intensive care. *BMJ* 2003 ;327 :702
44. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106(4):659-71
45. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008 ;371(9615):813-20
46. Anonyme. Pour une réanimation néonatale raisonnée. *La Revue Prescrire* 1990 ; 10(98) : 218-9
47. Mazeyrac M. Quel Devenir Pour Les Grands Prématurés ? *La Revue Prescrire* 1993 ; 13(128) : 211-12
48. Morant J, Ruppner H. *Compendium Suisse Des Médicaments*. Bâle : Documed, Suisse 2004

49. Swissmedic. Enfant Et Médicaments: Quelle Sécurité? Swissmedic Journal 2002 ; 11: 806
50. OMéd, Ordonnance Sur Les Médicaments. RS 812.212.21.
<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.212.21.fr.pdf>
51. OFSP, Office Fédéral de la Santé Publique.
http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=fr&lang_=fr
52. LPT, Loi sur les Produits Thérapeutiques et les dispositifs médicaux.
<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.21.fr.pdf>
53. LAMal. Loi Fédérale sur l'Assurance-Maladie. RS 832.10.
http://www.admin.ch/ch/f/rs/832_10/
54. OPAS. Ordonnance du DFI sur les Prestations dans l'Assurance obligatoire des Soins en cas de maladie. RS 832.112.31.
http://www.admin.ch/ch/f/rs/832_112_31/index.html
55. Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe. BMJ. 2007;335(7632):1221-2
56. EMEA: www.emea.eu.int
57. EMEA, The European Agency For The Evaluation Of Medicinal Products. ICH Topic E11 Step 4. Note For Guidance On Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99, London, England, 2000
58. Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 du Parlement Européen et du Conseil (PDF)
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>
59. Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio S, Rondini G. Medicines For Children Licensed By The European Agency For Tthe Evaluation Of Medicinal Products. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 495-00
60. EFPIA, European Federation Of Pharmaceutical Industries And Associations. Position Paper On Better Medicines For Children, 2002
61. Better Medicines For Children 2002 http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf
62. Watson R. European Commission Wants Drug Companies To Test Products For Use In Children. BMJ 2004; 329: 818
63. TEDDY: <http://www.teddyoung.org/index.php>
64. ICH: www.ich.org
65. ICH: Common Technical Document for Registration of Pharmaceuticals for Human use.
Safety: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA559.pdf>
Quality: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA556.pdf>

- Efficacy: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA561.pdf>
66. ICH: E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf>
 67. FDA: www.fda.gov
 68. Departement of Health and Human Services, Orphan Drug Act. Public Law N°97, Section 360aa, 1983
 69. Anonyme. Un Enjeu Européen. La Revue Prescrire 1992 ; 12(121) : 399
 70. Departement Of Health And Human Services, FDAMA, Food And Drug Administration Modernization Act. Public Law N° 105-115, Section 111, Stat 2296, 1997
 71. Anonyme. Peu De Médicaments Évalués En Pédiatrie. La Revue Prescrire 2000 ; 20(212) : 870
 72. Departement of Health and Human Services, US Food And Drug Administration, Regulations Requiring Manufacturers To Access The Safety And Effectiveness Of New Drugs And Biological Products In Pediatric Patients: Final Rule. Federal Register, 1998: 63(231): 66631-72
 73. Children's Health Act : http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=106_cong_public_laws&docid=f:publ310.106.pdf
 74. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Padiatric Drug Labelling. Improving The Safety And Efficacy Of Pediatric Therapies. JAMA 2003; 290(7): 905-11
 75. Budetti P. Ensuring Safe And Effective Medications For Children. JAMA 2003; 290(7): 950
 76. Departement of Health and Human Services, The Best Pharmaceuticals for Children Act. Public Law N° 107-109, Section 115 Stat 1408, 2002
 77. Departement of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, PREA, Pediatric Research Equity Act. Public Law N° 108-155, Section 650, 2003
 78. Impicciatore P, Choonara I. Status Of New Medicines Approved By The European Medicnes Evaluation Agency Regarding Paedistric Use. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 15-18
 79. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. Eur J Clin Pharmacol 2006;62(11):947-52
 80. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, Burggraaf J. Stimulation programs for pediatric drug research--do children really benefit? Eur J Pediatr 2007;166(8):849-55
 81. Steinbrook R. Testing medications in children. N Engl J Med. 2002;347(18):1462-70

82. Kmietowicz Z. Drug In Industry Is Unwilling To Run Trials In Children. *BMJ* 2000; 320: 1362
83. Pannatier A. L'enfant : Orphelin De L'industrie Et Oublié Des Autorités. *GSASA News* 2004 ; 18(2) : 25
84. Leff R, Roberts R. Problems In Drug Therapy For Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 865-70
85. Zenk K. Challenges In Providing Pharmaceutical Care To Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:688-94
86. Conroy S. Paediatric Pharmacy - Drug Therapy. *Hospital Pharmacist* 2003; 10: 49-57
87. Shirkey H. Editorial Comment : Therapeutic Orphans. *J Pediatrics* 1968; 72(1): 119-20
88. Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics*. 1999;104:593-7
89. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing The Gap In Drug Therapy. *Lancet* 1999; 353: 1625
90. Gill A, Leach H, Hughes J, Barker C, Nunn A, Choonara I. Adverse Drug Reactions In A Pediatric Intensive Care Unit. *Acta Paediatr* 1995; 84: 438-41
91. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use Of Off Label And Unlicensed Drugs In Paediatric Intensive Care Unit. *Lancet* 1996 ; 347: 549-50
92. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed And Off Label Drug Use In Neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F142-45
93. Avenel S, Bomkratz A, Janaud Jc, Danan C. Incidence Des Prescriptions Hors Autorisation De Mise Sur Le Marché En Réanimation Néonatale. *Arch Pediatr* 2000; 7: 143-47
94. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, Berkovitch M. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol* 2002;19(2):67-72
95. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110(5):e52
96. Stohler N, Fahnenstich H, Grünig H, Lampert M, Saxer A. Use Of „Off-Label“ And Unlicensed Drugs In The Intensive Care Units Of A Paediatric University Hospital In Switzerland. Diploma Thesis In Pharmacy At The University Of Basel, Switzerland 2003
97. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. [Drug use in a neonatal ICU: a prospective study] *Farm Hosp* 2005 ;29(1):26-9

98. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 2007;29(4):361-7
99. Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I. Adverse Drug Reactions To Unlicensed And Off Label Drugs On Paediatrics Wards: Aprospective Study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-68
100. 't Jong G, Vulto A, de Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, van der Anker J. A Survey Of The Use Of Off-Label And Unlicensed Drugs In A Dutch Children's Hospital. *Paediatrics* 2001; 108:1089-93
101. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, van den Anker JN. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 ;58(4):293-7
102. Fontan J, Mille F, Brion F. L'administration Des Médicaments À L'enfant Hospitalisé. *Arch Pédiatr* 2004 ; 11 :1173-84
103. Eiland LS, Knight P. Evaluating the off-label use of medications in children. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(11):1062-5
104. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, Tolsa JF, Fanconi S, Pannatier A. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 2006;136(13-14):218-22
105. Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo LD, Di Maio S, Migliore G, Bonati M. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(1):81-5
106. Thompson D, Helfin R. Frequency And Appropriateness Of Drug Prescribing For Unlabeled Uses In Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 792-94
107. Turner S, Longworth A, Nunn A, Choonara I. Unlicensed And Off Label Drug Use In Paediatric Wards: Prospective Study. *BMJ* 1998; 316:343-45
108. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoeppel C, Seybeth H, Pandolfini C, Raffaelli M, Rocchi F, Bonati M, 'T Jong G, De Hoog M, Van Der Anker J. Survey Of Unlicensed And Off Label Drug Use In Paediatric Wards In European Countries. *BMJ* 2000; 320:79-82
109. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M. Prescrizioni Off-Label Nei Reparti Di Pediatria Generale In Italia. *Acta Paediatr* 2002; 91:339-47
110. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, Gorodischer R. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):775-9

111. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(11):1111-8
112. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Läer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci* 2008 ;30(5):497-502
113. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J* 2000;2(8):595-7
114. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed And Off Label Prescribing Of Drugs In General Practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-01
115. Chalumeau M, Treluyer Jm, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, Rougeron C, Mares M, Breart G, Pons G. Off Label And Unlicensed Drug Use Among French Office Based Paediatricians, *Arch Dis Child* 2000; 83: 502-05
116. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56(11):839-41
117. Horen B, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. Adverse Drug Reactions And Off-Label Drug Use In Paediatric Outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 : 665-70
118. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111(2):291-5
119. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd B, Heuschkel R, Afzal N. Use Of Unlicensed And Off-Label Medications In Paediatric Gastroenterology With A Review Of The Commonly Used Formularies In The UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 571-75
120. Ufer M, Rane A, Karlson A, Kimland E, Bergman A. Widespread Off-Label Prescribing Of Topical But Not Systemic Drugs For 350'000 Paediatric Outpatients In Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 779-83
121. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(5):349-53
122. Wong IC, Basra N, Yeung VW, Cope J. Supply problems of unlicensed and off-label medicines after discharge. *Arch Dis Child* 2006;91(8):686-8
123. Tolsa JF, Prod'hom LS, Stadelmann C, Crespo A, Moessinger A. [Iatrogenic pathology and neonatal medicine] *Arch Pediatr* 2002;9 Suppl 2:70s-73s
124. Schmitt E. Gestion Des Risques Liés Au Circuit Du Médicament. In *Le Risque Médicamenteux Nosocomial. Circuit Hospitalier Du Medicament Et Qualite Des Soins*. Paris : Ed Masson, France 1999 : 113-23

125. Otero MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med* 2005;142(1):77
126. OMS: Organisation Mondiale de la Santé. <http://www.who.int/fr/>
127. NCC MERP : National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention <http://www.nccmerp.org/>
128. ASHP. Guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:305-314
129. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Institute of Medicine (U.S.) Committee on Quality of Health Care in America. Washington, DC: National Academy Press; 1999
130. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29-34
131. Tissot E, Cornette C, Limat S, Mourand JL, Becker M, Etievent JP, Dupond JL, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Observational study of potential risk factors of medication administration errors. *Pharm World Sci* 2003;25(6):264-8
132. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci* 2003;25(3):104-11
133. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care* 2003;12(5):343-7
134. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* 2005;14(3):190-5
135. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care* 2008;21(2):110-6
136. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P, Metnitz P; Research Group on Quality Improvement of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Sentinel Events Evaluation (SEE) Study Investigators. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009;338:b814
137. Barker KN. The effects of an experimental medication system on medication errors and costs: Part II - The cost study. *Am J Hosp Pharm* 1969;26:388-97

138. Kaushal R, Bates D, Landrigan C, McKenna K, Clapp M, Federico F, Goldmann D. Medication Errors And Adverse Drug Events In Pediatric Inpatients. *JAMA* 2001; 285: 2114-20
139. Levine SR, Cohen MR, et al. Guidelines for preventing medication errors in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2001;6:426-42
140. dos Santos DB, Coelho HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(9):635-40
141. Anderson BJ, Ellis JF. Common errors of drug administration in infants: causes and avoidance. *Paediatr Drugs* 1999;1:93-107
142. Stambouly JJ, Pollack MM. Iatrogenic illness in pediatric critical care. *Crit Care Med* 1990;18(11):1248-51
143. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VW, Khaki ZF, Wong IC. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006;40(10):1766-76
144. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987;79(5):718-22
145. Kozer E, Seto W, Verjee Z, Parshuram C, Khattak S, Koren G, Jarvis DA. Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department. *BMJ*. 2004;329(7478):1321
146. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998;20(4):178-82
147. Kanter DE, Turenne W, Slonim AD. Hospital-reported medical errors in premature neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(2):119-23
148. Clarkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Arch Dis Child* 2002;87(6):462-6
149. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110(5):e53
150. Ghaleb MA, Barber N, Dean Franklin B, Wong IC. What constitutes a prescribing error in paediatrics? *Qual Saf Health Care* 2005;14(5):352-7
151. McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child* 2006;91(7):584-7
152. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(5):703-18

153. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(1):77-83
154. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002;110:254-7
155. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005;28(5):453-64
156. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(13):1059-67
157. Conroy, S. Unlicensed and Off-Label Drug Use: Issues and Recommendations. *Paediatr Drugs* 2002;4(6):353-359
158. Anonyme. How best to serve children. *Lancet*. 2000 ;356(9242):1619
159. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002;25(1):1-5
160. Chappell K, Newman C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(6):F483-4
161. Conroy, S. and McIntyre, J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005;10(2):115-122
162. Kozer E, Scolnik D, Jarvis AD, Koren G. The effect of detection approaches on the reported incidence of tenfold errors. *Drug Saf* 2006;29(2):169-74
163. Pinheiro JMB, Mitchell AL, et al. Systematic steps to diminish multi-fold medication errors in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2003;8:266-73
164. Allagaert K, Anderson BJ, et al. Impact of a paediatric vial on the magnitude of systematic medication errors in neonates. *Paediatr Perinatal Drug Ther* 2006;7(2):60-2
165. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ* 2008;178(1):42-8
166. Watanachai A, Suprasongsin C. Dead-space: a potential error in concentration of medication during dilutional process in neonates. *J Med Assoc Thai* 2003;86(12):1128-32

167. Silva SR, Clark L, Goodman SN, Plotnick LP. Can caretakers of children with IDDM accurately measure small insulin doses and dose changes? *Diabetes Care* 1996;19(1):56-9
168. Gnanalingham MG, Newland P, Smith CP. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Dis Child* 1998;79(1):59-62
169. Casella SJ, Mongilio MK, Plotnick LP, Hesterberg MP, Long CA. Accuracy and precision of low-dose insulin administration. *Pediatrics* 1993;91(6):1155-7
170. Bhambhani V, Beri RS, Puliyel JM. Inadvertent overdosing of neonates as a result of the dead space of the syringe hub and needle. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):F444-5
171. Dutta A, Malhotra SK, Khoche S. Tuberculin syringes: a convenient way to administer intravenous anesthetics in neonates and infants. *Paediatr Anaesth* 2007;17(5):501-2
172. Parshuram CS, Ng GY, Ho TK, Klein J, Moore AM, Bohn D, Koren G. Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med* 2003;31(10):2483-7
173. McMillan C, Young SM, Andersen BJ. Practicality of dose prescriptions in a paediatric intensive care unit. *Paediatr Perinatal Drug Ther* 200;8(3):96-100
174. Goldsmit G, Salas G, et al. Indometacina: dosis administrada versus dosis indicada. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(1):10-4
175. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the 'off-label' use of medicines. *Curr Drug Saf* 2007;2(1):89-95
176. Reason JT, Carthey J, de Leval MR. Diagnosing "vulnerable system syndrome": an essential prerequisite to effective risk management. *Qual Health Care* 2001;10 Suppl 2:ii21-5.
177. Frey B, Buettiker V, Hug MI, Waldvogel K, Gessler P, Ghelfi D, Hodler C, Baenziger O. Does critical incident reporting contribute to medication error prevention? *Eur J Pediatr* 2002;161(11):594-9
178. Stucky ER; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs; American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics* 2003;112(2):431-6
179. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Medical errors, sentinel events, and accreditation. A report to the Association of Anesthesia programs Directors, 28 October, 2000

180. Cohen MR, Senders J, Davis NM. Failure mode and effects analysis: a novel approach to avoiding dangerous medication errors and accidents. *Hosp Pharm* 1994;29(4):319-30
181. Williams E, Talley R. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm* 1994;29(4):331-9
182. Cohen MM, Kimmel NL, Benage MK, Cox MJ, Sanders N, Spence D, Chen J. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. *Qual Saf Health Care* 2005;14(3):169-74
183. Adachi W, Lodolce AE. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(9):917-20
184. Apkon M, Leonard J, Probst L, DeLizio L, Vitale R. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Qual Saf Health Care* 2004;13(4):265-71
185. Duwe B, Fuchs BD, Hansen-Flaschen J. Failure mode and effects analysis application to critical care medicine. *Crit Care Clin* 2005;21(1):21-30
186. van Tilburg CM, Leistikow IP, Rademaker CM, Bierings MB, van Dijk AT. Health Care Failure Mode and Effect Analysis: a useful proactive risk analysis in a pediatric oncology ward. *Qual Saf Health Care* 2006;15(1):58-63
187. Kunac DL, Reith DM. Identification of priorities for medication safety in neonatal intensive care. *Drug Saf* 2005;28(3):251-61
188. Marey A, Coupey B, Gruca L, Vannier V, Renom P, Wibaut B, Rugeri L, Cossement C, Cosson A. [Impact of a quality approach for transfusion safety on prescription, circuit optimization, traceability] *Transfus Clin Biol* 1997;4(5):469-84
189. Builles N, Perraud M, Reverdy ME, Burillon C, Crova P, Brun F, Chapuis F, Damour O. Reducing contamination when removing and storing corneas: a multidisciplinary, transversal, and environmental approach. *Cornea* 2006;25(2):185-92
190. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care* 2006;18(1):9-16
191. Coles G, Fuller B, Nordquist K, Kongslie A. Using failure mode effects and criticality analysis for high-risk processes at three community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;31(3):132-40
192. Morelli P, Vinci A, Galetto L, Magon G, Maniaci V, Banfi G. FMECA methodology applied to two pathways in an orthopaedic hospital in Milan. *J Prev Med Hyg* 2007;48(2):54-9

193. Saizy-Callaert S, Causse R, Thébault A, Chouaïd C. [Analysis of mode of failure, their effects and criticality: improving of the hospital drug prescribing process] *Thérapie* 2001;56(5):525-31
194. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, Rivara-Mangeat C, Koch M, Vial M, Iten A, Lovis C. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15(4):453-60
195. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14(2):93-8
196. Costello I, Wong IC, Nunn AJ. A literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children. *Child Care Health Dev* 2004;30(6):647-65
197. Lucas AJ. Improving medication safety in a neonatal intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(1):33-7
198. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(6):F480-2
199. Ross LM, Wallace J, Paton JY. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. *Arch Dis Child* 2000;83(6):492-7
200. Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, Shaha SH; Child Health Accountability Initiative. Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(2):124-32
201. King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):506-9
202. Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. *Pharm World Sci* 2003;25(3):112-7
203. Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, Planner C, Lee KK, Cranswick NE, Wong IC. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. *Drug Saf* 2006;29(11):1031-47
204. Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del Campo V, Rodriguez I, Bardán B, Morano LE, Garcia JF. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000;22(2):53-8

205. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282(3):267-70
206. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldman DA, Bates DW. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):722-9
207. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, Hebert PM, Schainker EG, McLaughlin TJ, Bauchner H. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics* 2008;121(3):e421-7
208. Andrieu V, Reynier JP. [Pharmaceutical development aimed at improving safety for children] *Thérapie* 2004;59(6):599-601
209. Fontan J, Combeau D, Brion F. Les Préparations Pédiatriques Dans Les Hôpitaux Français. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 :825-32
210. Nunn A. Making Medicines That Children Can Take. *Arch Dis Child* 2003; 88: 369-71
211. Woods D. Extemporaneous Formulations - Problems And Solutions. *Paediatr Perinat Drug Ther* 1997; 1: 25-29
212. Nahata M. Lack Of Pediatric Drug Formulations. *Pediatrics* 1999; 104(3): 607-09
213. Grusa E. Extemporaneous Oral Drug Formulations. *Hospital Pharmacy Europe* 2004 ; 3 : 71-72
214. De Giorgi I, Simon-Triki C, Griffiths W, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P. Aromatisation et évaluation du goût d'une solution orale pédiatrique de phénobarbital. *J Pharm Clin* 2007; 26(2):111-8
215. Khoo G, Bolton O. Neonatal And Paediatric Intensive Care. *Hospital Pharmacist* 2003; 10: 66-71
216. Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R, Sadeghipour F, Belli D, Bonnabry P. Développement D'un Programme De Prescription Des Ap Pédiatriques. Poster Congrès GSASA, Lugano, 2002
217. Griffiths W. Formulating IV drugs for neonatal intensive care. *Hospital Pharmacy Europe* 2003; 10; 78-80
218. Beaney AM, Black A, et al. Development and application of a risk assessment tool to improve the safety of patients receiving injectable medicines. *Hospital Pharmacist* 2005;91:150-4
219. ASHP, American Society Of Hospital Pharmacists. Guidelines For Providing Pediatric Pharmaceutical Services In Organized Health Care Systems. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1690-92

220. Di Paolo E, Pannatier A. Le Pharmacien En Pédiatrie: De La Prescription À L'administration, En Passant Par La Galénique. Présentation Orale, Séminaire DESS, 2003
221. Thompson CA. USP says thousands of drug names look or sound alike. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65(5):386-8
222. Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Böttiger Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr* 2007;166(6):527-32
223. Reymond JP Et Al. Pharmacie De L'hôpital : Partenaire De L'équipe De Soins. *Rev Méd Suisse Romande* 1994 ; 114 : 119-23
224. Di Paolo E, Cotting J, Gehri M, Nenadov-Beck M, Fanconi S, Pannatier A. Assistance pharmaceutique du Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie du CHUV et de l'hôpital de l'enfance À Lausanne : Évaluation des besoins et bilan après un an d'activité. Poster 11èmes Journées Franco-Suisses De Pharmacie Hospitalière, Besançon 2003
225. Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition. *Chest* 1999; 115: 892-95
226. McNearney T, Bajaj C, Boyars M, Cottingham J, Haque A. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci* 2003; 48(7): 1352-4
227. Monte SV, Prescott WA, Johnson KK, Huhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7(5): 515-23
228. FDA: Ceftriaxone Alert, 21 April 2009: <http://www.fda.gov/Cder/drug/InfoSheets/HCP/ceftriaxone042009HCP.htm>
229. Veltri M, Lee CK. Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(21):2611-3
230. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000(3); 22:88-91
231. Wedekind CA, Fidler BD. Compatibility of commonly used intravenous infusions in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Nurse* 2001;21(4):45-51
232. Vanhole C, Jannes F, Vrancken M, Naulaers G, Allegaert K, Willems L, Devlieger H. Continuous infusion of medications in very low birth weight infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(5):383-6

233. Höpner JH, Schulte A, Thiessen J, Knuf M, Huth RG. [Preparation of a compatibility chart for intravenous drug therapy in neonatal and pediatric intensive care units] *Klin Padiatr* 2007;219(1):37-43
234. Serrurier C, Chenot ED, Vigneron J, May I, Demoré B. Assessment of injectable drugs' administration in two intensive care units and determination of potential physico-chemical incompatibilities. *EJHPScience* 2006; 12(5): 96-9
235. Calop J, Limat S, Fernandez C. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. Masson, 3e Ed, 2008
236. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301-6
237. Haig GM, Kiser LA. Effect of pharmacist participation on a medical team on costs, charges, and length of stay. *Am J Hosp Pharm* 1991;48(7):1457-62
238. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):556-64
239. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):481-93
240. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacist staffing, and drug costs in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1354-62
241. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):609-21
242. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, Tonn ME, Bailey TC. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med* 1999;159(19):2306-9
243. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, Carey DL. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Apr;57(4):513-21
244. Kausch C, Tan Sean P, Boelle P-Y, Paye F, Beaussier M, Parc R, Prugnaud J-L, Tilleul P. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin* 2005;24(2):90-7
245. Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(1):1-2
246. COG: Children Oncology Group. <http://www.childrensoncologygroup.org/>

2

Résumé de thèse

2.1. Introduction

La connaissance du devenir du médicament chez l'enfant a débuté tardivement. Des accidents graves ont attiré l'attention sur le fait que son organisme ne traite pas les xénobiotiques de la même manière que celui d'un adulte. Les essais cliniques permettent de tester l'efficacité et la toxicité des médicaments et de mettre ainsi au point des médicaments adaptés à l'enfant en termes de posologie et de forme galénique. Mais pour cette population particulière, continuellement en maturation, leur réalisation est compliquée d'un point de vue éthique mais surtout peu rentable pour les firmes pharmaceutiques. Des incitatifs financiers commencent à être proposés par les autorités afin de stimuler leur développement.

Les soignants doivent ainsi utiliser les médicaments disponibles pour l'adulte, qui bien souvent ont une concentration et une galénique mal adaptées à l'enfant. Des manipulations supplémentaires doivent être entreprises sur le produit avec un risque d'erreurs pour pouvoir soigner le patient pédiatrique.

Ainsi, des études ont montré qu'en pratique, des médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles sont administrés aux enfants, en grande proportion, quelque soit le pays¹⁻³.

Elles ont cependant peu abordé les modalités de préparation et d'administration du médicament à l'enfant de même qu'une comparaison des pratiques aux recommandations d'ouvrages pédiatriques.

Ce travail de thèse s'inscrit dans un contexte global d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la préparation et de l'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie.

2.2. Objectifs

Le but premier de ce travail était de réaliser une étude systématique et prospective des pratiques de préparation et d'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie.

Cet état des lieux avait pour objectifs de :

- Prendre connaissance des caractéristiques de la population hospitalisée ainsi que des médicaments utilisés ;
- Comparer les pratiques de préparation et d'administration avec les recommandations officielles ainsi que celles d'ouvrages de références pédiatriques afin de quantifier les conformités en termes de catégorie d'enfant, de posologie, de voie d'administration, de durée et de débit, de concentrations et de solvants de reconstitution et de dilution ;
- Appliquer des mesures correctrices immédiates ;
- Identifier des pratiques à risque pouvant faire l'objet d'investigations plus approfondies dans la deuxième partie du travail de thèse.

En écho à cette étude observationnelle sur le terrain, une évaluation du processus médicament a été effectuée par une équipe de différents professionnels de santé sous l'angle de leur perception du risque, en appliquant une méthodologie d'analyse prospective des risques de type AMDEC.

Les objectifs de cette étude étaient de :

- Identifier des modes de défaillance à toutes les étapes du circuit du médicament dans ces unités de soins - de la prescription à l'administration du médicament au patient ;
- Quantifier leurs criticités pour mettre en évidence les 10 modes de défaillance les plus risqués ;
- Proposer 10 mesures correctives et évaluer l'impact - positif ou négatif - sur la criticité des modes de défaillance ;
- Effectuer une analyse pharmaco-économique pour pondérer les bénéfices en termes de diminution de la criticité des mesures correctrices versus leurs coûts respectifs.

De ces deux visions globales, des investigations approfondies de deux pratiques à risque ont été menées, l'une pour l'étape de préparation et l'autre lors de l'administration.

Concernant l'étape de préparation, il s'agissait de :

- Déterminer la précision et la justesse des seringues utilisées dans ces unités de soins pour prélever de faibles volumes et en déterminer le plus faible volume qu'il est possible de prélever avec une justesse et une précision acceptable ;
- Comparer trois différentes techniques de préparation - dont celle utilisée en routine dans les unités de soins - lors de prélèvements de très faible volume, c'est-à-dire en dessous du volume minimal déterminé précédemment, afin d'évaluer leur justesse et leur précision.

Pour l'étape d'administration, nous nous sommes intéressés à la problématique des incompatibilités physico-chimiques afin de :

- Evaluer de manière comparative huit outils détectant les incompatibilités physico-chimiques ;
- Déterminer quels outils pourraient être intégrés dans un protocole standardisé pour les consultations pharmaceutiques et ceux pouvant être utilisés par le personnel infirmier directement dans les unités de soins.

2.3. Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en pédiatrie : Etat des lieux

2.3.1. Méthode

Une étude prospective réalisée durant 23 journées-récolte sur 468 enfants-jour hospitalisés aux Soins intensifs de pédiatrie et en Néonatalogie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) a évalué la conformité de 2134 observations de médicaments administrés par rapport aux recommandations officielles (Compendium Suisse des Médicaments⁴) et à des ouvrages de référence pédiatrique

(Medicines for Children⁵, NeoFax⁶) et ce à toutes les étapes du circuit du médicament, en mettant l'accent sur les critères de préparation et d'administration. [4-6] L'ensemble des données récoltées a été saisi dans une base de données Access[®], élaborée spécifiquement pour cette étude.

Concernant les critères de validation, toute monographie ayant au moins une indication et/ou une posologie pour l'enfant a été considérée comme indiquée en pédiatrie, quelle que soit la catégorie d'enfant prise en compte. Lorsqu'une mise en garde d'absence d'études menées chez les enfants ou une contre-indication à l'utilisation de la spécialité pour cette population particulière étaient mentionnées, la non-conformité a été appliquée pour le critère « catégorie d'enfant » si le médicament a tout de même été administré. Par contre, dans certaines monographies, aucune phrase ne faisait allusion à la population pédiatrique. Dans ce cas, il a été décidé que les informations de la monographie peuvent être appliquées, laissant le bénéfice du doute.

Une cascade de critères permettant leur validation a été élaboré afin d'avoir une ligne de conduite standardisée pour l'analyse des conformités (Figure 2.1.).

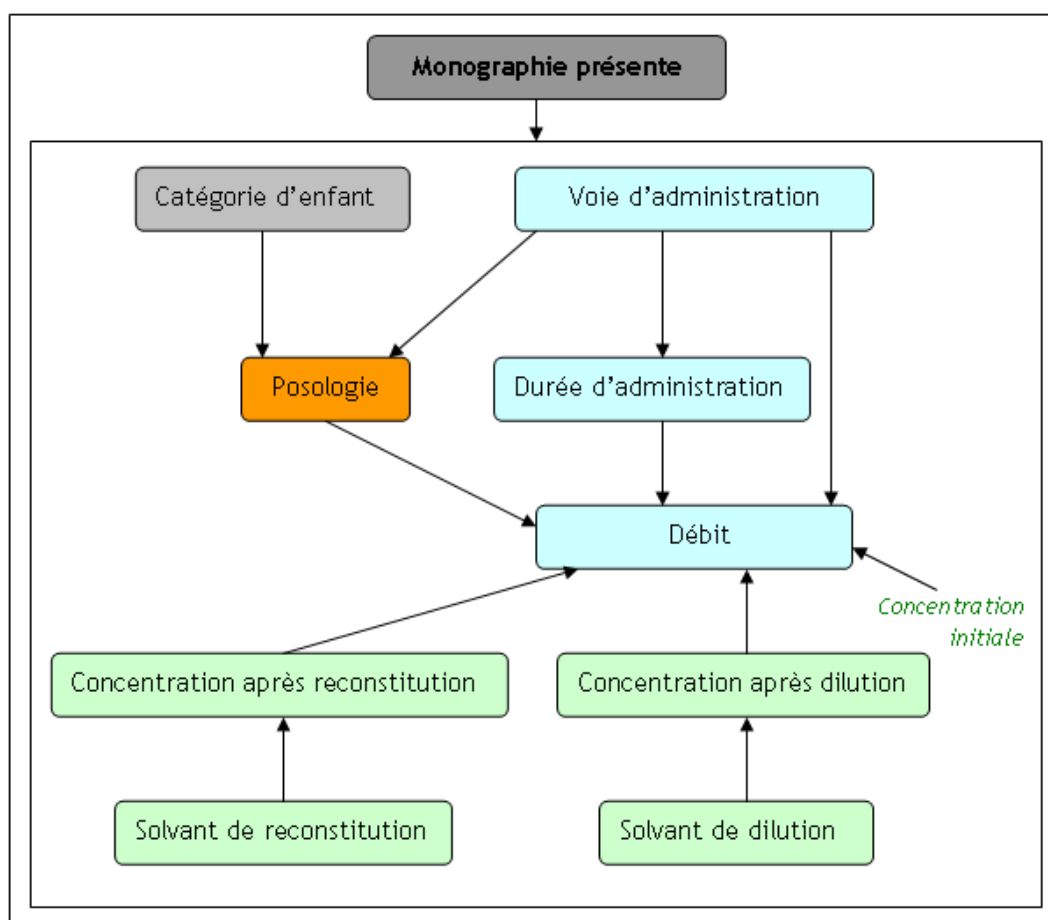


Figure 2.1.: Cascade de critères permettant leur validation

Ainsi, pour autant qu'il y ait eu une monographie, la validation du critère « posologie » dépendait de la validité des critères « catégorie d'enfant » et « voie d'administration », alors que celle du « débit » et de la « durée d'administration » dépendaient de celle de la « voie d'administration ». La dose, l'intervalle posologique ainsi que la dose journalière maximale devaient également être conformes pour valider le critère « posologie ». Le « débit » dépendait également de la concentration de la solution, de la « posologie » et de la « durée d'administration ». Les concentrations après reconstitution ou dilution ne pouvaient être valides que si elles avaient été effectuées avec le solvant mentionné : les « concentrations » dépendaient donc de leurs « solvants » après reconstitution et/ou dilution. Le débit et la durée d'administration n'ont été étudiés que pour les administrations intraveineuses (adaptation du dénominateur en conséquence).

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

2.3.2. Résultats

Sur les 229 spécialités prescrites aux patients de cette étude, 92 -près de 40%- n'étaient pas enregistrées en Suisse (ce qui correspondait à 30% des observations totales), incluant 56 (25%) médicaments préparés par la pharmacie de l'hôpital (soit 45% des observations). Ils correspondent à 61% des médicaments non enregistrés. Sur 468 patients-jour, 291 (62%) recevaient au moins un médicament non enregistré. Parmi les 20 médicaments injectables les plus utilisés (868 observations), 58% avaient une monographie dans le Compendium Suisse des Médicaments et 44% d'entre elles comprenaient des indications pédiatriques.

L'analyse des conformités a révélé que les observations étaient en adéquation avec le Compendium pour un tiers d'entre elles (275) en ce qui concerne la catégorie d'enfant, 125 (14%) pour la posologie et 511 (59%) pour la voie d'administration. La durée d'administration intraveineuse était respectée dans 39% des cas (306) alors que le débit était conforme pour 48 (6%) observations. Concernant les 181 reconstitutions, les solvants de reconstitution utilisés étaient conformes pour 75%

d'entre eux (136) et la concentration de la solution respectait les données officielles dans un peu plus de 34% des cas (61). Sur les 428 dilutions, le solvant était respecté pour un tiers des observations (139) alors que leur concentration était conforme pour 25 (6%) d'entre elles.

Les résultats obtenus avec les ouvrages de références pédiatriques permettent de valider plus d'observations en termes de catégorie d'âge, de posologie, de durée d'administration, de solvant et de concentration après dilution mais les taux de conformités obtenus ne dépassaient jamais 80%.

Moins de 15% des observations étaient conformes pour le débit d'administration et la concentration après dilution à cause du manque d'informations dans chacune des références utilisée.

La figure 2.2. synthétise ces résultats.

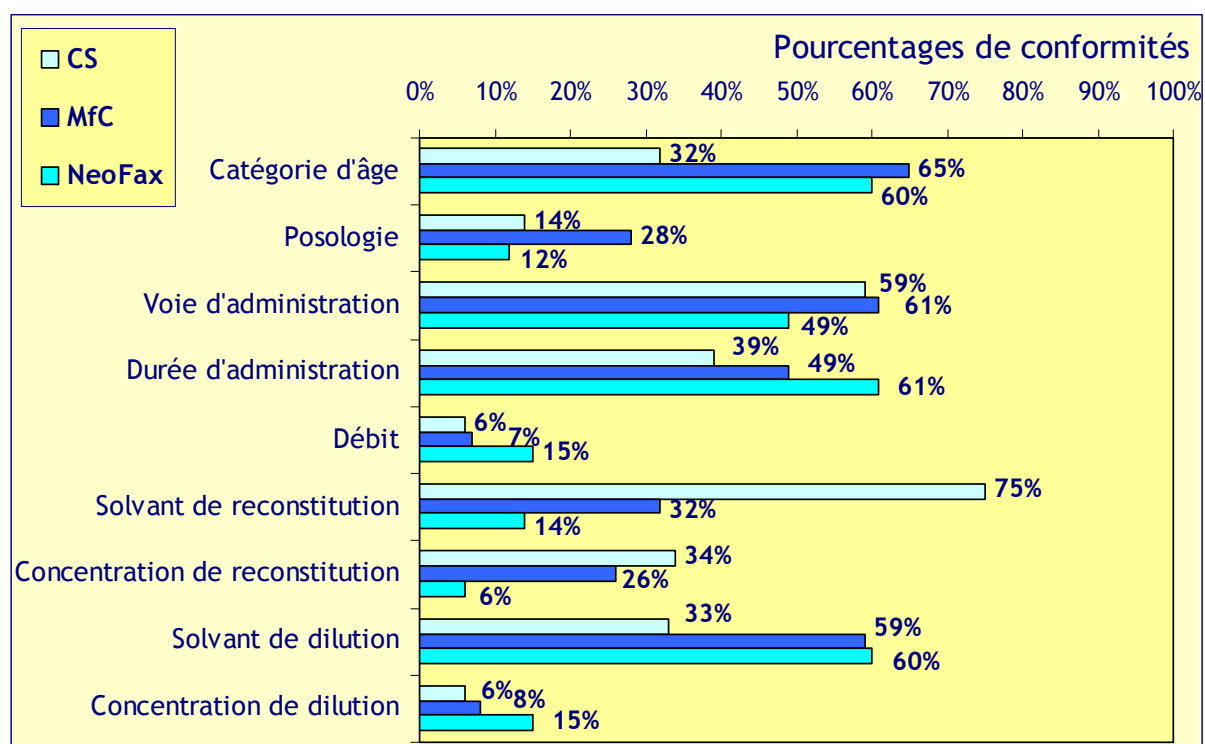


Figure 2.2.: Synthèse des résultats (CS : Compendium Suisse des médicaments, MfC : Medicines for children)

D'autres observations concernant la préparation ont été quantifiées telles que les prélèvements de faibles volumes (le quart de tous les prélèvements recensés étaient inférieur ou égal à 0.5ml) et l'inadéquation des spécialités pédiatriques aux besoins pratiques (des prélèvements de moins du quart de la capacité totale de la

spécialité ont été recensés chez 29% de spécialités indiquées en pédiatrie, pourcentage similaire à des spécialités non pédiatriques).

A la lumière des résultats obtenus, plusieurs mesures correctrices ont été immédiatement proposées telles que la production d'une suspension d'oméprazole afin de contrecarrer l'emploi inexact d'une forme galénique, la mise à disposition d'une fiole de dilution pour l'époétine β afin d'augmenter la précision et la justesse des faibles volumes de prélèvement, le conditionnement aseptique, à la pharmacie, de seringues d'émulsion lipidique pour améliorer la sécurité microbiologique et enfin une action sur l'optimisation du traitement pharmacologique et une rationalisation des préparations pharmaceutiques par la substitution de l'acide folinique (préparé par la Pharmacie) en acide folique (disponible sur le marché suisse).

2.3.3. Conclusion

Cette étude a confirmé la large utilisation des médicaments hors indications officielles dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie aux HUG. Ces non-conformités sont en accord avec les autres études ayant analysé cette problématique⁷⁻⁹, mais notre étude s'est centrée sur une analyse plus approfondie des étapes de préparation et d'administration des médicaments injectables. Elle éclaire aussi sur le manque de monographies de spécialités pédiatriques et l'absence de rubriques pédiatriques spécifiques.

2.4. Analyse de risque et pharmaco-économique du processus médicament aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie

2.4.1. Introduction

A la suite de cet état des lieux, une vue globale des pratiques a été considérée en étudiant le processus médicament dans ces unités de soins de manière systématique et structurée sous l'angle d'une analyse de risque. Différents partenaires de soins ont eu à estimer quantitativement la sécurité du processus et percevoir la notion de risque pour toutes les étapes du médicament, de la prescription à l'administration en utilisant l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leurs Criticités)¹⁰. Dix mesures correctives visant à réduire la criticité ont été proposées, évaluées et classées d'un point de vue pharmaco-économique.

2.4.2. Méthode

Un brainstorming a été mené par 6 partenaires de soins -3 pharmaciens, 2 infirmières et 1 médecin- dans le but de mettre en évidence des modes de défaillance sur tout le processus médicament, en insistant sur les étapes de préparation et d'administration des médicaments en néonatalogie et aux soins intensifs de pédiatrie. Ces modes de défaillance ont été ensuite arrangés dans un diagramme d'Ishikawa¹¹. Des tables de score d'occurrence, de sévérité et de détectabilité des modes de défaillance ont guidé les participants afin de mettre en évidence les pratiques les plus à risque, par une cotation consensuelle¹⁰. Afin de couvrir la totalité des médicaments utilisés dans ces unités de soins, 3 médicaments modèles ont été choisis, soit la gentamicine, la morphine et la dopamine. La multiplication des valeurs obtenues pour les trois critères a conduit à l'index de criticité, calculé pour chaque mode de défaillance. Un top 10 des modes de défaillance les plus critiques a été dressé.

La seconde partie de ce projet a consisté à proposer des alternatives favorisant la sécurité des modes de défaillances. Dix mesures correctrices ont été proposées et leur impact sur les index de criticité a été estimé par une poursuite de l'analyse AMDEC. Un point d'index de criticité a été défini comme un quali. Ainsi nous avons mis en évidence le nombre de quali gagnés ou perdus pour chaque mode de défaillance en implémentant chaque mesure correctrice. Une extrapolation du nombre de quali à tous les médicaments injectés quotidiennement dans les deux services a été effectuée, sur la base de l'étude observationnelle décrite précédemment.

Finalement, pour chaque mesure corrective, le coût annuel pour permettre de réduire d'un quali par jour la criticité des modes de défaillances a été estimé. Une étude pharmaco-économique a ainsi été menée pour identifier les mesures correctives les moins coûteuses et les plus efficaces pour diminuer le risque sur le processus médicament dans ces unités de soins.

La figure 2.3. schématise la méthodologie de cette étude.



Figure 2.3.: Schéma récapitulatif de la méthode

2.4.3. Résultats

31 modes de défaillance ont été identifiés. Le top 10 des modes de défaillance comprenait par ordre décroissant la contamination microbienne durant la préparation (IC=432), l'erreur de dosage durant la préparation (IC=343), un débit erroné (IC=317), les incompatibilités physico-chimiques durant l'administration (IC=314), les erreurs de dilution lors de la préparation (IC=312), une écriture ou relecture erronées lors de la retranscription par le personnel infirmier (IC=235), les erreurs de libellé d'un médicament préparé (IC=224), une sélection erronée entre différents sels ou dosages de médicaments durant l'administration (IC=208), les médicaments donnés deux fois (IC=194) et une sélection erronée entre différents sels ou dosages de médicaments durant la préparation (IC=171).

La moyenne des index de criticité totaux pour les 3 médicaments modèles était de 4'540 points.

Les dix mesures d'amélioration proposées étaient la prescription informatisée, la présence d'un pharmacien clinicien, les seringues prêtes-à-l'emploi, le double contrôle des infirmières à toutes les étapes du processus, des fioles de dilution, des dilutions intermédiaires, des filtres en ligne, des mesures d'asepsie supplémentaires, l'installation d'une hotte à flux laminaire d'air horizontal directement dans ces unités de soins et finalement l'utilisation d'un outil d'aide à la planification horaire des médicaments, soit le Disquo Dose (Figure 2.4.).

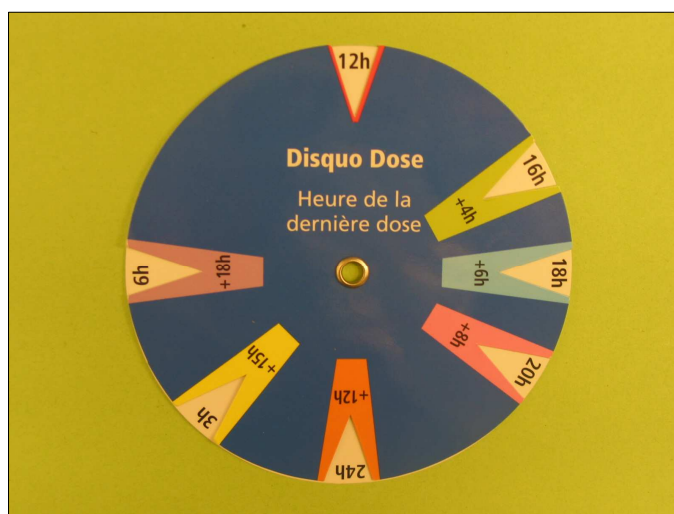


Figure 2.4.: Disquo Dose

La figure 2.5. résume l'analyse du nombre de quali gagnés ou perdus pour chaque mode de défaillance, pour les 10 mesures proposées.

Avec les seringues prêtes-à-l'emploi, 1'292 quali ont potentiellement pu être gagnés, soit 46'500 quali par jour si on extrapole à tous les médicaments injectés quotidiennement. Le recours à un pharmacien clinicien a permis de gagner 1'201 quali (72'060 par extrapolation), 996 quali par le double contrôle des infirmières (59'780), 984 (59'040) par l'implémentation d'un programme de prescription informatisée institutionnelle, 555 (23'296) par l'utilisation de filtres en ligne, 457 (12'348) par le recours aux fioles de dilution, 408 (17'122) par l'installation d'une hotte à flux laminaire d'air horizontal, 170 (4'590) par des dilutions intermédiaires lors de l'étape de préparation, 144 (6'192) par des mesures supplémentaires d'asepsie et 98 (951) par l'utilisation du Disquo Dose.

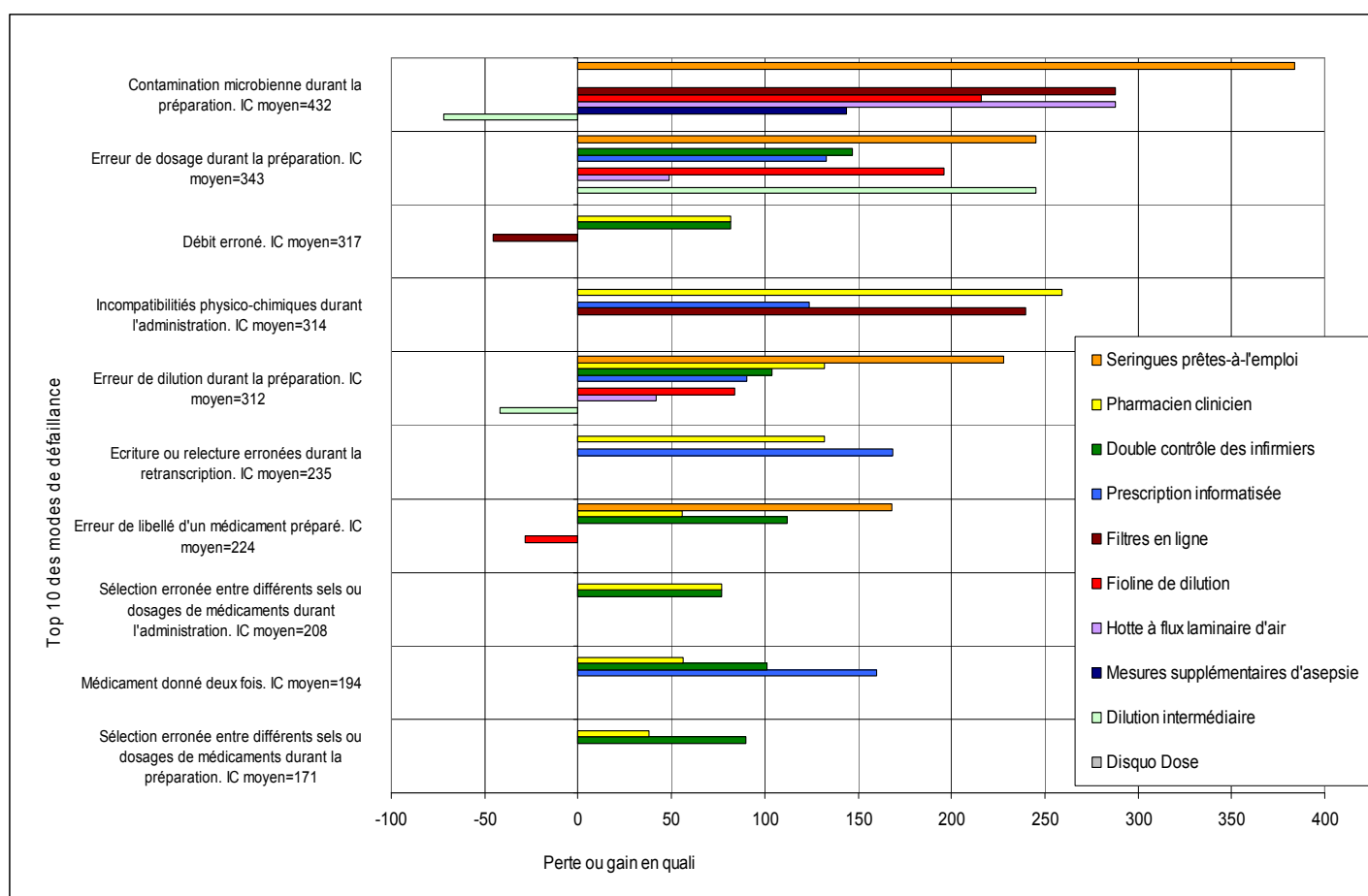


Figure 2.5.: Perte ou gain en quali (sans extrapolation)

Les meilleurs ratios coût-efficacité ont été obtenus pour le pharmacien clinicien avec 1 quali valant 0.54 Euros, par le double contrôle des infirmières dont 1 quali

valait 0.71 Euros et les seringues prêtes-à-l'emploi dont le quali valait 0.72 Euros (Figure 2.6.). La mesure correctrice la plus onéreuse était l'implémentation d'une prescription informatisée dont le quali valait 22.47 Euros.

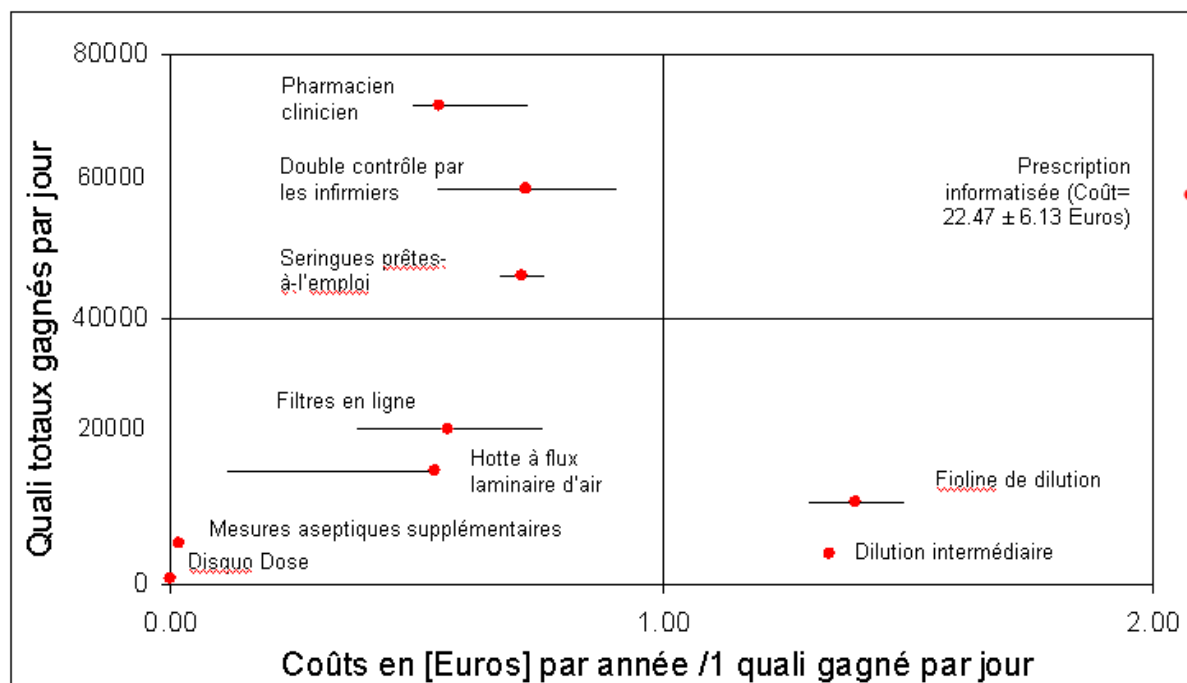


Figure 2.6.: Disposition des 10 mesures correctrices en 4 quadrants, selon les coûts annuels en Euros permettant de gagner 1 quali par jour et les quali totaux respectifs gagnés par jour (les intervalles ont été calculé par l'analyse de sensibilité)

Cette analyse de risque a apporté une évaluation quantitative du processus des médicaments injectables de l'enfant hospitalisé aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie. Basés sur l'analyse pharmaco-économique, le développement de seringues prêtes-à-l'emploi et un renforcement du travail des pharmaciens cliniciens vont être envisagés dans ces unités de soins.

A partir de ces deux travaux de fond, deux études plus techniques ont été menées afin d'explorer plus en profondeur des thématiques critiques mises en évidence durant ces deux projets globaux, l'une lors de la préparation et l'autre pour l'étape d'administration.

2.5. Justesse et précision de faibles prélèvements

2.5.1. Introduction

La recherche portant sur l'étape de préparation a étudié la précision et la justesse de prélèvements de faible volume dont la fréquence élevée a été mise en évidence dans l'étude d'observation. En effet, 223 sur 860 prélèvements des 20 médicaments injectables les plus utilisés aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie -soit 26%- étaient inférieurs ou égaux à 0.5mL. Il s'agissait principalement d'époétine β et de vitamines mais également de midazolam, de furosémide et d'antibiotiques.

La pharmacie hospitalière était également confrontée aux prélèvements de faible volume lors de la préparation de chimiothérapies et des alimentations parentérales pour la pédiatrie.

2.5.2. Méthode générale

Cette étude s'est déroulée en deux expériences distinctes. La première s'est attelée à étudier les outils à disposition, soit différentes tailles de seringues à aiguille amovible. Le plus faible volume de prélèvement pouvant être effectué avec une précision et une justesse acceptable à l'aide de ces seringues a été identifié.

La seconde partie a comparé les performances de trois différentes techniques de préparation pour permettre d'obtenir une précision et une justesse acceptables pour des volumes inférieurs au plus faible volume de prélèvement déterminé dans la première expérience. La variabilité interindividuelle a été mesurée.

2.5.2.1. Première expérience : méthode

Lors de la première étude, 28 opérateurs, 14 pharmaciens et préparateurs en pharmacie et 14 infirmiers des soins intensifs de pédiatrie et néonatalogie, ont effectué 17 types de prélèvements d'eau distillée à l'aide de différentes tailles de seringues (Terumo®) avec aiguille amovible (Terumo®, 18G) (Tableau 2.1.).

Tableau 2.1. : Taille de la seringue et volume à prélever

Taille de la seringue [ml]	Seringue de 1mL					2mL			5mL			10mL			20mL		
Volume à prélever [ml]	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	0.1	0.5	1.0	0.2	1.0	2.6	0.5	1.0	5	1	2	10

Chaque prélèvement a été répété 6 fois. En tout, 2856 prélèvements ont été mesurés par gravimétrie. Le volume prélevé a été injecté dans une cupule et le poids -caché à l'opérateur- a été enregistré par une balance analytique.

La justesse a été calculée en comparant le volume injecté et le volume-cible en pourcent. La précision a été exprimée par le coefficient de variation et l'intervalle de confiance en pourcent. Une tolérance de $\pm 15\%$ a été acceptée, toute erreur confondue (précision et justesse).

2.5.2.2. Première expérience : résultats

Les résultats ont démontré que la précision et la justesse des prélèvements étaient significativement tributaires du volume relatif prélevé. Ainsi, la diminution du pourcentage de volume prélevé par rapport à la capacité totale de la seringue entraînait une augmentation des erreurs de prélèvements tant pour la justesse (biais) que pour la précision. La limite inférieure pour chaque taille de seringue a été mise en évidence. Avec la seringue de plus faible volume, soit de 1mL, des prélèvements inférieurs à 0.3mL étaient imprécis et ceux inférieurs à 0.05mL étaient inexacts. Ainsi, un volume inférieur à 30% de la capacité de la seringue ne pouvait être prélevé avec une précision et une justesse acceptable.

Tableau 2.2. : Performances des seringues Terumo® selon les différents prélèvements. La justesse est exprimée en %, le CV et l'intervalle de confiance en %. Pour n=28 opérateurs et une répétition de 6 fois chaque prélèvement. En gris, les mesures qui se trouvent en dehors de la marge de tolérance $\pm 115\%$ (justesse et intervalle de confiance)

Volume cible	Seringue 1 mL Terumo®	Seringue 2 mL Terumo®	Seringue 5 mL Terumo®	Seringue 10 mL Terumo®	Seringue 20 mL Terumo®
0.01ml	150.1% CV=31.3% [87.6%-212.6%]	-	-	-	-
0.05ml	115.6% CV=15.4% [84.8%-146.4%]	-	-	-	-
0.1ml	104.3% CV=11.2% [81.9%-126.7%]	126.5% CV=10.1% [106.3%-146.7%]	-	-	-
0.2ml	-	-	126.6% CV=12.2% [102.2%-151.0%]	-	-
0.5ml	100.2% CV=3.2% [93.8%-106.6%]	101.1% CV=3.6% [94.0%-108.2%]	-	113.9% CV=9.9% [94.1%-133.7%]	-
1.0ml	99.7% CV=0.9% [98.0%-101.4%]	98.7% CV=1.5% [95.7%-101.7%]	101.1% CV=6.3% [88.5%-113.9%]	106.9% CV=4.6% [98.0%-115.8%]	103.8% CV=10.0% [83.8%-123.8%]
2.0ml	-	-	-	-	101.5% CV=2.9% [95.7%-107.3%]
2.6ml	-	-	100.5% CV=3.5% [93.5%-107.5%]	-	-
5.0ml	-	-	-	100.8% CV=1.1% [98.7%-102.9%]	-
10.0ml	-	-	-	-	99.6% CV=1.2% [97.3%-101.9%]

Une carte synoptique représentant des plages de volumes pouvant être prélevés en fonction de la capacité de la seringue sera mise à disposition des opérateurs (Figure 2.8.).

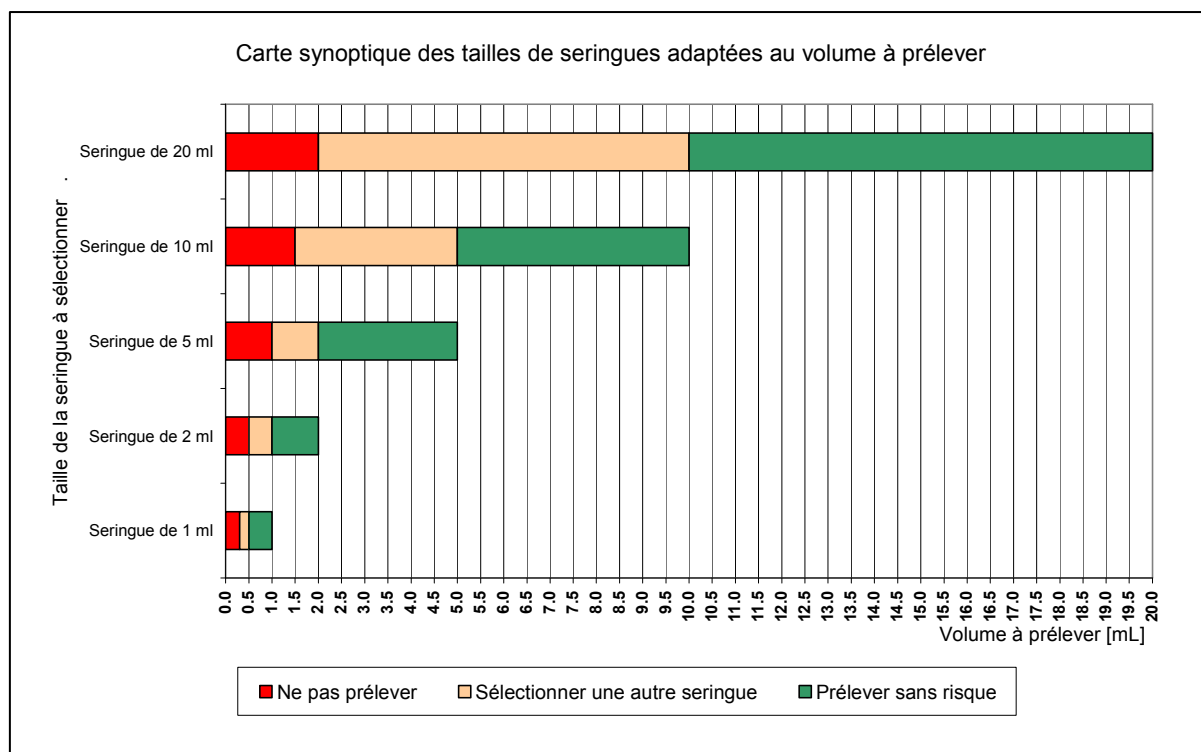


Figure 2.8. : Carte synoptique des tailles de seringues à sélectionner en fonction du volume à prélever

Une comparaison des résultats obtenus avec la plus petite seringue, soit celle de 1 mL, a été faite avec les résultats obtenus par une pompe péristaltique Baxa® Repeater afin de voir si les performances de la machine sont supérieures à celle de l'être humain.

Pour les volumes de 0.01 mL, 0.05 mL et 0.1 mL, la pompe Baxa® est en dehors des limites de tolérances que nous avons fixées ($\pm 115\%$; justesse et précision). Pour les volumes de 0.5 mL et de 1 mL, la pompe Baxa® présente une erreur systématique de + 5% et une précision très efficace.

Ainsi, selon les spécificités annoncées par le fabricant (justesse à $\pm 10\%$ pour des volumes de 0.2 mL), un volume inférieur à 0.5 mL n'est pas tolérable de par le fait que des événements tels que des bulles d'air ne peuvent être évités, ce que l'œil humain peut faire. De plus, des biais systématiques peuvent survenir si un étalonnage régulier n'est pas entrepris. La pompe offre cependant une excellente précision, notamment pour des prélèvements répétitifs.

2.5.2.3. Seconde expérience : méthode

A partir de ces résultats qui ont montré les limites des outils à disposition pour la préparation des médicaments dans les unités de soins, s'est posée la question de savoir comment prélever des volumes inférieurs à 0.3ml. Nous avons choisi de comparer plusieurs techniques de préparation en dosant la concentration d'un marqueur par spectrophotométrie UV, selon la loi de Lambert-Beer. Les trois techniques de préparation étaient :

- T1 : prélèvements de faible volume = technique utilisée actuellement dans les unités de soins.
Procédure : prélever 0.1ml de médicament (solution stock) avec la seringue de 1ml, transférer dans une seringue de 2ml et compléter ad 2ml d'eau.
- T2 : Dilution intermédiaire
Procédure : prélever 1.0ml de médicament (solution stock) avec la seringue de 1ml, transférer dans une seringue de 10ml et compléter ad 10ml d'eau. Transférer 1.0ml de ce mélange dans une seringue de 2ml et compléter ad 2ml d'eau.
- T3 : Fioline de dilution
Procédure : prélever 0.5ml de médicament (solution stock) avec la seringue de 1ml et injecter dans une fioline de dilution de 9.5mL prête-à-l'emploi.

La méthode analytique était le dosage d'une solution aqueuse de procaine HCl à 0.01mg/ml par spectrophotométrie UV ($\lambda=288\text{nm}$). La validation s'est basée sur le protocole de la commission SFSTP¹². Des dilutions 1:20 d'une solution stock de procaine à 0.2 mg/mL ont été effectuées selon les trois techniques de préparation par 19 opérateurs, 9 infirmiers et 10 pharmaciens/préparateurs. Chaque dilution a été répétée 3 fois pour un total de 171 mesures spectrophotométriques.

La justesse a été calculée en comparant la concentration dosée et la concentration cible en pourcent. La précision était exprimée par le coefficient de variation (CV). Les variabilités inter-techniques et interprofessionnelles ont été déterminées par une analyse de variance ANOVA à 1 facteur ($\alpha=0.05$). Le logiciel Statgraphics Centurion XV, version 15.10, a été utilisé pour cette étude.

2.5.2.4. Seconde expérience : résultats

Concernant la technique T1 (prélèvements de faible volume), la moyenne de la concentration de procaine, tout opérateur confondu (n=19), était de 118% et la précision présentait un CV de 23%. De plus, il existait une différence interprofessionnelle statistiquement significative (Figure 2.9.):

- Infirmiers : moyenne= 133% CV= 26%
- Pharm/prép : moyenne= 106% CV= 11%

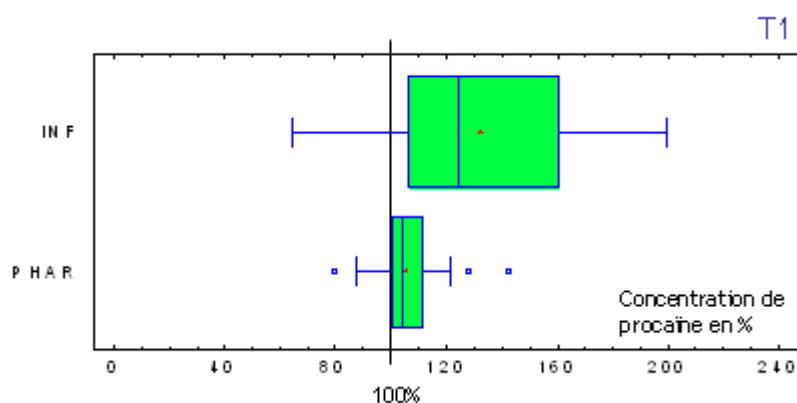


Figure 2.9.: Box-plots des concentrations en procaine en pourcents pour les infirmiers (INF) versus pharmaciens/préparateurs (PHAR) pour la technique de préparation n°1

Tout opérateur confondu (n=19), la technique T2 (dilutions intermédiaires), présentait une moyenne de concentration en procaine de 102% et un CV de 30%. Contrairement aux deux autres techniques, les deux groupes professionnels sont parvenus à une précision similaire (Figure 2.10.).

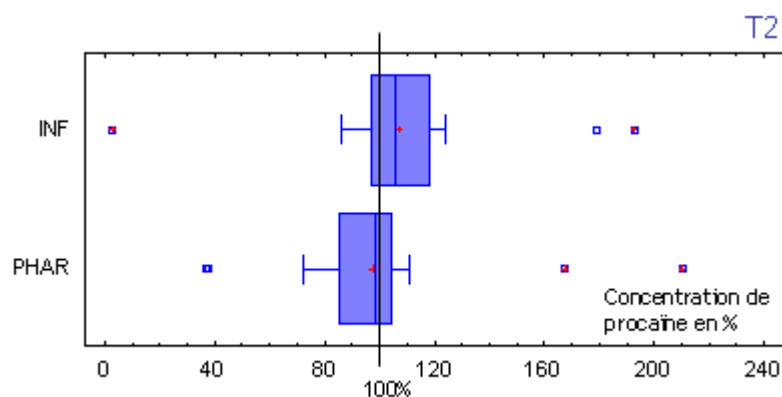


Figure 2.10.: Box-plots des concentrations en procaine en pourcents pour les infirmiers (INF) versus pharmaciens/préparateurs (PHAR) pour la technique de préparation n°2

Tout opérateur confondu (n=19), la technique T3 (utilisation de fioles de dilution), présentait une moyenne de concentration en procaine de 106% et un CV de 8% (Figure 2.11.).

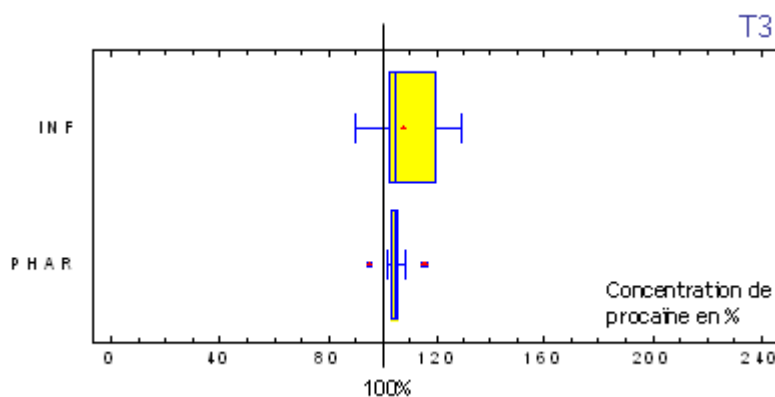


Figure 2.11.: Box-plots des concentrations en procaine en pourcents pour les infirmiers (INF) versus pharmaciens/préparateurs (PHAR) pour la technique de préparation n°3

La comparaison des techniques de préparation a montré que les trois techniques n'étaient pas équivalentes ($\alpha=0.05$). La technique n°1 était la moins juste, la technique n°2 était la moins précise mais la plus juste alors que la technique n°3 était la plus précise. Les techniques n°2 et 3 étaient similaires en termes de justesse (Figure 2.12.).

Un problème de justesse a clairement été mis en évidence pour la technique n°1 pour le groupe des infirmiers.

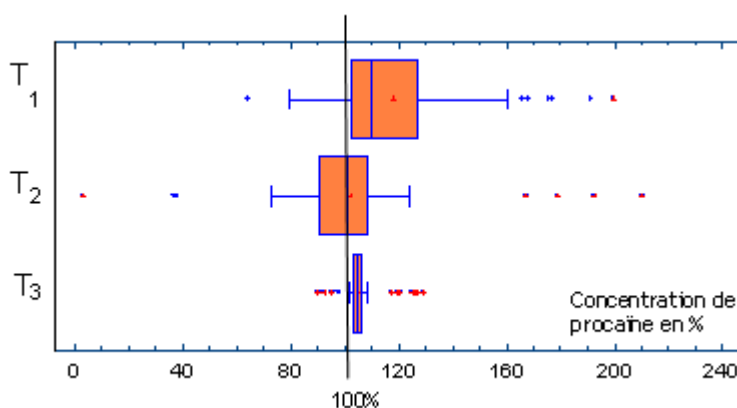


Figure 2.12.: Box-plots des concentrations en procaine en pourcents pour tout opérateur confondu selon les 3 techniques de préparation

Une large variabilité interindividuelle a été observée, avec des CV échelonnés de 4% à 46%, toute technique de préparation confondue. Sur 19 opérateurs, 9 d'entre eux, soit 5 du groupe infirmiers et 4 du groupe pharmaciens/préparateurs, présentaient une variabilité supérieure à 10% (Figure 2.9).

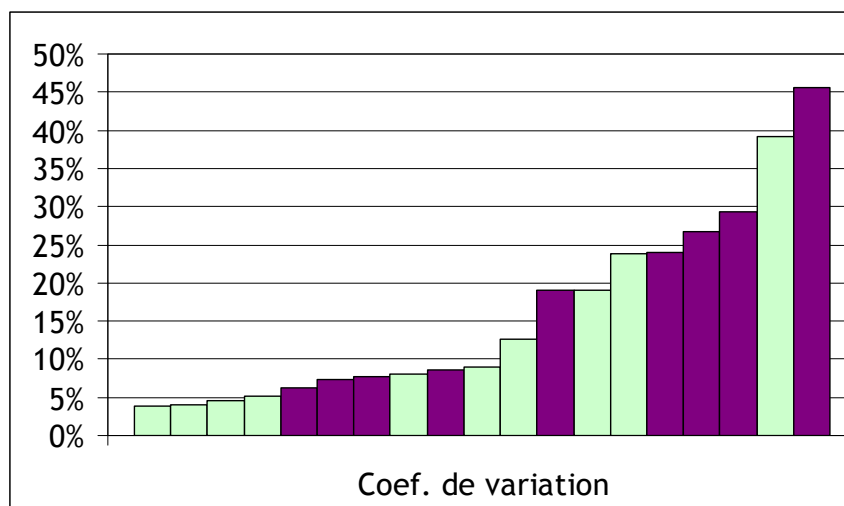


Figure 2.9.: Coefficients de variation des 19 opérateurs par ordre croissant (en violet : infirmiers ; en vert : pharmaciens/préparateurs)

2.5.3. Conclusion générale

Nous avons donc observé que les outils disponibles, des seringues Terumo® stériles avec aiguille amovible ont des limites aussi bien dans les unités de soins qu'à la pharmacie. Ce sont avant tout des outils destinés à l'administration plutôt qu'à la préparation de médicaments. De plus, la technique de préparation actuellement utilisée dans les unités de soins présente une justesse et une précision peu adaptées aux prélèvements de très faibles volumes de médicaments très actifs. Une carte synoptique a été élaborée afin d'aider les utilisateurs à sélectionner la bonne seringue en fonction du volume à prélever.

Afin d'améliorer la précision et la justesse pour de très faibles volumes, deux autres techniques de préparation ont été évaluées. Bien que la technique consistant à effectuer des dilutions successives ait montré la meilleure justesse, la précision a été très mauvaise et le risque d'oublier une étape de dilution est trop important. L'amélioration apportée par l'utilisation d'une fiole de dilution est

significative en termes de précision et de justesse. Elle reste pourtant une alternative qui coûte cher par rapport aux bénéfices qu'elle offre, comme il a été mis en évidence lors de l'analyse pharmaco-économique précédente. Elle reste donc une alternative à utiliser dans certains cas critiques, pour des molécules sélectionnées, préalablement définies avec l'équipe soignante et faisant l'objet de protocoles validés. Elle a été instaurée pour la préparation de l'époétine β et de l'énoxaparine au Département de l'Enfant et de l'Adolescent des HUG.

2.6. Incompatibilités physico-chimiques

2.6.1. Introduction

Cette étude s'est intéressée à une problématique courante lors de l'étape d'administration, à savoir les incompatibilités physico-chimiques dans le contexte plus critique imposé par les soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie.

La gestion de ces dernières se complique chez les prématurés et chez les patients pédiatriques des soins intensifs puisque s'ajoute des contraintes de restriction hydrique, de nombre limité d'accès veineux, la polymédication IV, les faibles débits et l'utilisation de prolongateurs¹³. Ces derniers sont des tubulures plus longues permettant de mettre les enfants dans les bras de leurs parents. Cependant, elles rallongent les distances entre le site d'injection et le système d'administration, ce qui favorise également les risques d'incompatibilités physico-chimiques.

Lors de notre analyse de risque, les incompatibilités physico-chimiques ont été identifiées comme le quatrième mode de défaillance le plus critique.

Peu d'informations sont disponibles dans la littérature et il n'y a pas de directives internationales concernant leur gestion clinique.

Une évaluation comparative de huit outils de détection d'incompatibilités physico-chimiques a été effectuée en termes de justesse par rapport à une référence choisie, en termes d'exhaustivité, de clarté et d'applicabilité.

2.6.2. Méthode

La sélection des outils a été faite en privilégiant des outils suisses, de langue française, développés pour la pédiatrie et pour les soins intensifs en variant les différentes sortes d'outils. L'Handbook of Injectable Drugs de L. Trissel a été sélectionné comme référence, fréquemment cité comme source dans la littérature¹⁴.

Les huit outils étudiés sont présentés dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2.: La référence et les huit outils sélectionnés, avec leurs abréviations

Référence et leur abréviation	
Trissel 14 ^e Ed. ouvrage	Ref
Outils et leurs abréviations	
CHUV 9.0 tableau	CHUV
KIK 3.0 base de données	KIK
King 2008 tableau	King
Neofax 2007 ouvrage	NeoF
Perfysi 2 base de données	Perf
pH 2007 tableau	pH
Stabilis 3 base de données	Stab
Thériaque 2007 base de données	Thé

Un plateau de 40 paires médicamenteuses a été créé contenant vingt paires compatibles et vingt paires incompatibles (Tableau 2.3.). Ces paires de médicaments ont été tirées de l'état des lieux effectué dans les unités de soins. Une paire a été caractérisée par les noms des principes actifs, des spécialités, de leurs concentrations et leurs solvants respectifs. La limite de compatibilité a été arbitrairement fixée au-delà de 4 heures (pour mémoire, les tables du Trissel fixent la limite à 3 heures)¹⁵.

Tableau 2.3.: La classification et sous-classification des 40 paires médicamenteuses en fonction du temps de compatibilité

Création des 40 paires médicamenteuses		
40 paires médicamenteuses (concentration et solvant associé)	20 paires incompatibles I	I1 : 10 paires incompatibles immédiatement ou en 1 heure
		I2 : 10 paires incompatibles entre 1 et 4 heures
	20 paires compatibles C	C1 : 10 paires incompatibles entre 4 et 24 heures
		C2 : 10 paires incompatibles après 24 heures ou jamais

La classification des 40 paires médicamenteuses dans les catégories d'incompatibilités en fonction de la référence et des huit outils a été effectuée de manière consensuelle entre deux pharmaciens.

La performance des outils a été évaluée par un score global comprenant des éléments de justesse, d'exhaustivité, de clarté et d'applicabilité. Elle est basée sur une étude similaire évaluant des outils détectant des interactions médicamenteuses¹⁶. Il a été décidé de fixer arbitrairement les scores de la référence à 250 points chacun à l'aide de coefficients de correction afin d'obtenir un total de 1'000 points et faciliter ainsi la comparaison.

La justesse était la somme de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive négative et positive. L'exhaustivité reflétait le nombre de paires médicamenteuses présentes alors que le score de clarté était représenté par le nombre d'items présents décrivant les incompatibilités physico-chimiques. Les 16 items analysés étaient le nom des spécialités, des principes actifs, les concentrations, les solvants, la durée de compatibilité, le mode de contact (Y; mélange), le type d'incompatibilité (visuelle par précipitation ou coloration; changement de pH; ...), la température, le matériau du récipient, la protection de la lumière, le pH et la présence de référence dans la littérature. Le score d'applicabilité a été évalué par 7 pharmaciens par 5 critères différents. Le premier était le temps en minutes nécessaire à classer 5 paires médicamenteuses. Les quatre autres critères étaient jugés sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 10cm en termes de design, d'ergonomie, de fiabilité et d'utilité. La variabilité des réponses non-conformes par rapport à la référence a été calculée en fonction de l'outil et de la personne, et ce selon la classification compatible/incompatible et celle beaucoup plus fine, entre les quatre sous-classifications.

2.6.3. Résultats

La base de données Thériaque a obtenu le meilleur score global avec 840 points sur 1'000 (Tableau 2.4.). Les tableaux de pH et du CHUV ont comptabilisé 807 et 803 points respectivement, la base de données Perfysi a suivi avec 776 points et l'ouvrage Neofax a obtenu 776 points. Les trois derniers outils étaient le tableau

King avec 642 points, la base de données Stabilis avec 584 points et enfin la base de données KIK avec 523 points.

La base de données Thériaque a également obtenu les meilleurs scores de justesse avec 234 points sur 250, d'exhaustivité avec 200 points et de clarté avec 218 points sur 250. Le tableau pH a obtenu le même meilleur score d'exhaustivité (200 points) et le meilleur score d'applicabilité avec 298 points. La base de données Perfysi a obtenu le même meilleur score en termes de clarté (218 points).

Tableau 2.4.: Les scores de justesse, d'exhaustivité, de clarté, d'applicabilité et le score global pour chaque outil ainsi que pour la référence

Outil	Score de Justesse	Score d'Exhaustivité	Score de Clarté	Score d'Applicabilité	Score global
Ref	250	250	250	250	1000
Thé	234	200	218	188	840
pH	175	200	134	298	807
CHUV	213	150	174	266	803
Perf	230	138	218	191	776
NeoF	190	181	116	191	678
King	192	131	108	211	642
Stab	179	144	149	112	584
KIK	105	156	157	105	523

Les réponses non conformes par pharmacien, pour tout outil étudié (n=45), s'échelonnaient entre 4 (9%) et 15 (33%). Les réponses non conformes par outil, tout opérateur confondu (n=35), s'échelonnaient de 2 (6%) pour la référence (Trissel) et 18 (49%) pour Perfysi.

2.6.4. Conclusion

Cette étude a montré une grande variabilité de performance entre les outils et les personnes. Un bon outil d'aide à la décision pour les incompatibilités physico-chimiques devrait prioritairement détecter le plus grand nombre de vrais positifs donc de paires incompatibles et avoir une excellente sensibilité. Toutefois, il devrait également avoir une très bonne spécificité afin d'éviter des recommandations d'interdiction inutiles. Le meilleur outil s'est révélé être la base de données Thériaque. Toutefois, tous les outils ont montré leurs propres avantages et inconvénients.

Les variabilités de réponses ont illustré l'influence des différentes interprétations et la nécessité de standardiser les réponses lors de consultations pharmaceutiques en fonction des critères que l'on veut privilégier (meilleure sensibilité ? meilleure clarté ? etc.).

Les outils à faible variabilité pourraient être de bons candidats pour une utilisation par le personnel infirmier directement dans les unités de soins. Une étude de faisabilité pourrait ainsi être entreprise avec les tableaux du CHUV et de pH.

2.7. Conclusion & Perspectives

Cette thèse de doctorat a permis de faire une observation approfondie des pratiques de préparation et d'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie. La fréquence élevée d'utilisation de médicaments non enregistrés et non indiqués selon les recommandations officielles a été mise en évidence, également pour ces étapes du processus médicament.

Une vision plus proactive a ensuite été portée en percevant le risque à chaque étape du processus médicament à travers un consensus de partenaires de soins, en appliquant une méthode structurée d'analyse prospective des risques. Des modes de défaillance ont été mis en évidence et des mesures correctives ont été proposées afin de quantifier leur impact sur la réduction de leur criticité. Une analyse pharmaco-économique a finalement été effectuée afin de s'insérer dans une optique hospitalière tenant compte des contraintes financières réelles.

De ces visions globales, deux études ont découlé afin d'explorer plus en profondeur des pratiques à risque lors de la préparation et de l'administration des médicaments. La précision et la justesse des faibles prélèvements ont été évaluées et des améliorations dans la technique de préparation ont été proposées. Concernant les incompatibilités physico-chimiques, des outils d'aide à la décision ont été évalués comparativement afin d'identifier les plus adaptés à une utilisation dans les unités de soins et ceux pouvant entrer dans une standardisation des réponses lors des consultations pharmaceutiques en assistance pharmaceutique.

A l'issue de ce travail, nous pouvons retenir que :

- La Suisse est également concernée par la forte utilisation de médicaments non enregistrés ou hors indication pédiatrique aux soins intensifs et en néonatalogie ;
- De nombreuses pratiques à risque ont lieu également lors des étapes de préparation et d'administration ;
- La présence d'un pharmacien dans ces unités de soins et le développement de seringues prêtes-à-l'emploi sont des mesures pouvant amener une diminution des risques sur plusieurs modes de défaillance à des coûts raisonnables ;
- Les seringues usuellement utilisées dans ces unités de soins ont des limites en termes de précision et de justesse lors de prélèvements de faibles volumes ;
- Le plus faible volume prélevable avec une justesse et une précision acceptables est de 0.3 mL ;
- La fiole de dilution est une alternative permettant d'aller au-delà de cette limite tout en conservant une justesse et une précision acceptable ;
- Chaque outil permettant de détecter des incompatibilités physico-chimiques a ses avantages et ses inconvénients ;
- Il y a une grande variabilité de réponses entre pharmaciens utilisant ces outils, nécessitant une standardisation lors de consultations pharmaceutiques ;
- Thériaque, le meilleur outil, pourrait être directement implémenté dans la prescription informatisée institutionnelle ;
- Les outils les moins variables dans leurs réponses et les plus rapides tels que les tableaux du CHUV et de pH sont de bons candidats pour être utilisés directement dans les unités de soins par les infirmiers.

Ce travail offre des perspectives dans de nombreuses directions :

- Tester la faisabilité d'une utilisation de tableaux, p.ex. du CHUV ou de pH, directement dans les unités de soins par les infirmiers et évaluer l'impact sur la diminution d'incompatibilités physico-chimiques;
- Elaborer un protocole standardisé pour les réponses des pharmaciens en assistance Pharmaceutique - ainsi que les cas particuliers nécessitant un test au laboratoire - et tester la variabilité de réponses après son implémentation;
- Intégrer Thériaque dans la prescription informatisée institutionnelle et créer des alertes permettant de prévenir les soignants de situations à risques d'incompatibilités physico-chimiques. Déterminer la faisabilité et l'impact sur la diminution de celles-ci ainsi que l'augmentation de la sensibilisation du personnel soignant face à cette problématique (indicateur= nombre croissant de consultations pharmaceutiques sur ce sujet) ;
- Distribuer la carte synoptique sur les tailles des seringues. Effectuer des analyses en laboratoire de préparations effectuées dans les unités de soins avant et après implémentation pour évaluer l'impact sur la dose réellement administrée au patient ;
- Définir des candidats potentiels pouvant voir leur risque diminué avec l'utilisation d'une fiole de dilution. Faire un suivi des consommations et une analyse pharmaco-économique ;
- Implémenter le Disquo Dose et déterminer son impact en quantifiant le nombre d'erreur d'administration avant et après son introduction ;
- Sélectionner des candidats (ex : dopamine) pouvant faire l'objet de développement de seringues prêtes-à-l'emploi. Recherche et développement, puis analyse de stabilité physico-chimique, détermination d'une date de péremption et tenue en stock ;
- Evaluation pharmaco-économique de l'utilisation de filtres en ligne et impact sur le nombre d'alarmes des dispositifs de perfusion comme indicateur ;
- Implémentation d'un pharmacien clinicien aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie et analyse pharmaco-économique de son intervention sur une période test par l'élaboration d'une base de donnée répertoriant et codifiant ses interventions avec des indicateurs économiques (switch IV-per os ; remplacement par un médicament de la liste ; suppression de traitements redondants ; etc.) ;

- Détection et recueil des effets indésirables (ADR) liés aux médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles et classification par catégorie d'âge. La création d'une base de données de pharmacovigilance spécialement dirigée sur les médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles permettrait de quantifier, d'augmenter le pourcentage d'effets indésirables correctement identifiés et de stimuler le corps médical à signaler les effets indésirables.

2.8. Bibliographie

1. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(5): 703-18
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:552-558
3. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:218-222
4. Morant J, Ruppanner H. *Compendium Suisse des Médicaments.* Basel : Documed ; 2004
5. RCPCH/NPPG, Royal College Of Paediatrics And Child Health/Neonatal And Paediatric Pharmacists Goup. *Pocket Medicines For Children.* London: British Medical Association, 2nd ed, United Kingdom 2003
6. Young T, Mangum B. *Neofax.* North Carolina: Acorn Publishing, USA, 2002
7. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, et al. A survey of the off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics.* 2001;108:1089-1093
8. Fontan JE, Mille F Brion F. Drug administration to paediatric inpatient. *Arch Pediatr.* 2004 ;11:1173-1184
9. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pédiatr.* 2000 ;7:143-147
10. Williams E. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm* 1994;29:331-7

11. Best M, Neuhauser. Kaoru Ishikawa : from fishbones to world peace. Qual Saf Health Care 2008;17:150-52
12. Commission SFSTP : Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, et al. Validation of quantitative analytical procedure, Harmonization of approaches. STP Pharma Pratiques. 2003;13;101-38
13. Leff RD, Roberts RJ. Problems in drug therapy for pediatric patients. Am J Hosp Pharm 1987;44:865-70
14. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th Ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacy; 2007
15. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest, Illinois: MultiMatrix, Inc ; 1996
16. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61: 380-85

3

Sécurité de préparation & d'administration des médicaments en pédiatrie : Etat des lieux

Préface

Ce chapitre présente le premier projet qui a consisté en un état des lieux des médicaments préparés et administrés aux patients des soins intensifs de pédiatrie (USIP) et néonatalogie. C'est à partir de cet état des lieux que s'est bâti la suite de ce travail de thèse.

Ce chapitre est articulé en suivant les trois objectifs de ce premier projet :

- Faire l'état des lieux des médicaments administrés aux patients hospitalisés dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie des HUG;
- Evaluer l'adéquation des pratiques observées à l'information officielle et spécifique à la pédiatrie;
- Proposer des mesures d'amélioration afin de sécuriser l'usage des médicaments dans ces deux unités de soins.

La première étape de ce projet a consisté en une récolte prospective et systématique de tous les actes de préparation et d'administration de médicaments de tous les patients pédiatriques hospitalisés en 2003 dans les deux unités de soins durant les journées-récoltes. La description détaillée de la population ainsi que des médicaments utilisés dans ces unités de soins lors de l'étude sont présentés dans la première partie de ce chapitre (§ 3.1.). Le mode de recueil ainsi que l'outil développé pour répertorier ces données y sont également exposés.

La seconde partie, qui compare ces données avec les recommandations des ouvrages de référence a fait l'objet de l'article soumis dans un journal scientifique (§ 3.2.).

Des premières mesures correctrices ont été proposées directement après cet état des lieux et sont exposées dans la troisième partie de ce chapitre (§ 3.3.).

3.1. Etat des lieux

3.1.1. Cadre de travail

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

Il est composé d'une unité de Néonatalogie et d'une unité médico-chirurgicale de soins intensifs pédiatriques. Il dénombre 25 lits officiels. L'unité de Néonatalogie offre 15 places dont 7 lits de soins intensifs et 8 de soins intermédiaires. Toutefois, elle peut accueillir jusqu'à 18 enfants. Les Soins intensifs de pédiatrie comptent 10 lits de soins intensifs officiels, mais ils peuvent prendre en charge jusqu'à 15 enfants. Ils possèdent un box pouvant compter jusqu'à 5 lits néonatalogiques, un autre box de soins post-opératoires de 4 lits, 2 box pour isolement (greffes, infections, etc.) et un box de 4 lits de soins intermédiaires.

Les pôles de compétences particuliers à ce service sont la prise en charge des nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines jusqu'aux limites de la viabilité, la prise en charge des cardiopathies congénitales de l'enfant, des cas d'hypertension pulmonaire sévère de l'enfant ainsi que la prise en charge précoce des greffes hépatiques, pulmonaires, rénales et cardiaques.

Tableau 3.1.: Les unités de soins en chiffres [Archimed® 2003]

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

PRN : échelle de la charge de travail du personnel infirmier

Le Service est sous la responsabilité d'un médecin-chef de service. L'unité de Néonatalogie est composée d'un médecin adjoint responsable d'unité, d'un médecin chef de clinique et de médecins internes en formation. L'unité des Soins intensifs de pédiatrie est placée sous la responsabilité d'un médecin adjoint et comprend également un chef de clinique et des médecins internes en formation. De nombreux consultants spécialistes interagissent avec les unités de soins tels que les chirurgiens, les anesthésistes, les infectiologues, les cardiologues, les gastro-entérologues, les pneumologues, les néphrologues, les pédopsychiatres, etc. L'équipe infirmière est composée -pour chaque unité de soins- de deux infirmières responsables d'unité de soins (IRUS), d'infirmières diplômées en soins généraux et puériculture, d'infirmières certifiées en soins intensifs et néonatalogie ainsi que d'infirmières monitrices. De nombreux professionnels travaillent en collaboration avec les unités de soins tels que les aides-soignants, les diététiciens, les physiothérapeutes, les assistants sociaux, le service de contrôle et prévention des infections, l'aumônerie, etc. Parmi les consultants, la pharmacie apporte également son soutien par l'intermédiaire de l'Assistance pharmaceutique qui répond aux questions posées et par la visite bi-mensuelle d'une pharmacienne dans les deux unités de soins.




3.1.2. Méthode

3.1.2.1. Récolte des données

Un protocole d'étude a été rédigé et envoyé par courrier électronique au médecin-chef de service, aux médecins adjoints et aux infirmières responsables d'unités de soins. Suite à leur soutien communiqué lors d'une réunion, le personnel infirmier a été informé des objectifs et de la méthodologie de l'étude lors de réunions et par l'édition d'une affiche explicative (Figure 3.1.). Une infirmière a été désignée référente du projet parmi les IRUS de chaque unité de soins.

Projet de diplôme/Thèse de doctorat

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


Isabella DE GIORGI
PHARMACIENNE


Investigatrice: Isabella De Giorgi, Pharmacienne DESS Tél : 23 995 Isabella.deGiorgi@hcuge.ch
Superviseurs principaux: Drs C. Fonzo et P. Bonnabry, Pharmacie des HUG
Autres superviseurs: Dr R. Pfister, Unité de Néonatalogie
Dr P. Rimensberger, Unité des Soins Intensifs de Pédiatrie
Prof. M. Berner, Division de Néonatalogie et Soins Intensifs de Pédiatrie
Mme C. Vassant, Infirmière responsable de Néonatalogie
Mme C. Picard-Savin, Infirmière responsable des Soins Intensifs de Pédiatrie

Quoi ?

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

Pourquoi ?

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

Comment ?

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

Où, quand et par qui?

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

Merci de votre collaboration à tous

Figure 3.1.: Affiche

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

De Giorgi Isabella, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, juin 2009

150

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

Toutes les préparations et les administrations des médicaments du jour -pour toutes les voies d'administration- ont été relevées pour l'ensemble des patients des deux unités de soins sur une grille de récolte de données standardisée spécifiquement élaborée pour l'étude (Figure 3.2.). Les différents champs de la grille comprenaient des caractéristiques démographiques, des données de prescription (dose et intervalle posologique), de préparation (étapes de dilution, de reconstitution, d'écrasement, etc.) et d'administration (voie utilisée, cathéter, durée et débit, dispositif médical, etc.). Un schéma des rampes des administrations intraveineuses des patients avec ses différentes tubulures a également été dessiné.

Grille de récolte de données sur la sécurité de préparation et d'administration des médicaments en Pédiatrie																			Unité	Néonate
Date		Initiales du patient				Poids du jour					Pathologie (cause de l'hospitalisation)									
25 avril	Box / place	Date de naissance (sem. de naissance)				Poids de naissance					Apports liq max									
		Age				Nutrition					Catheters									
iv	Prescription			Utilisation		PREPARATION							ADMINISTRATION					Indication Remarques		
	Nom	dosage	Intervalle poso (horaires)	Dosage	galen	Prélev. vol pur	solvant dilution	vol	solvant reconst	vol	Ph	mix	Y	Centr perif	dir/lent perf	durée	débit		Matériel d'adm Tubul. DM	
	1																			
	2																			
	3																			
	4																			
	5																			
	6																			
	7																			
	8																			
9																				
oral	Prescription			Utilisation		PREPARATION							ADMINISTRATION					Indication Remarques		
	Nom	Dosage	Intervalle poso (horaires)	Dosage	galen	Prélev. vol pur	solvant dilution	vol	solvant reconst	vol	Ph	mix	Y	Per os	Nasog. oro, gastr	Matériel d'adm Tubul. DM				
	1																			
	2																			
	3																			
	4																			
autre	Prescription			Utilisation		PREPARATION							ADMINISTRATION					Indication Remarques		
	Nom	Dosage	Intervalle poso (horaires)	Dosage	galen	Prélev. vol pur	solvant dilution	vol	solvant reconst	vol	diss	écr	fra	Ph	mix	Y	im, rectal, oph, inhal, topic, nasal, sc		Matériel d'adm Tubul. DM	
	1																			
2																				

Figure 3.2.: Grille de saisie

L'étude ne s'intéressant qu'à la préparation et à l'administration des médicaments, l'indication thérapeutique n'a pas été relevée.

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

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

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

L'ensemble des données récoltées a été saisi dans une base de données Access[®], élaborée spécifiquement pour cette étude.

3.1.2.2. Conception d'une base de données

Une base de données Access[®] a été spécifiquement créée pour compiler les informations récoltées durant l'étude et permettre une analyse inter-patients plus aisée et rapide. Access[®] est un outil très puissant qui a permis d'établir des relations entre les données.

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

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

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

L'étape suivante consistait en la création des relations entre les tables (Figure 3.3.). Une fois établies, la matérialisation de la base de données s'est faite par la création du formulaire de saisie, en organisant de manière cohérente et attractive

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

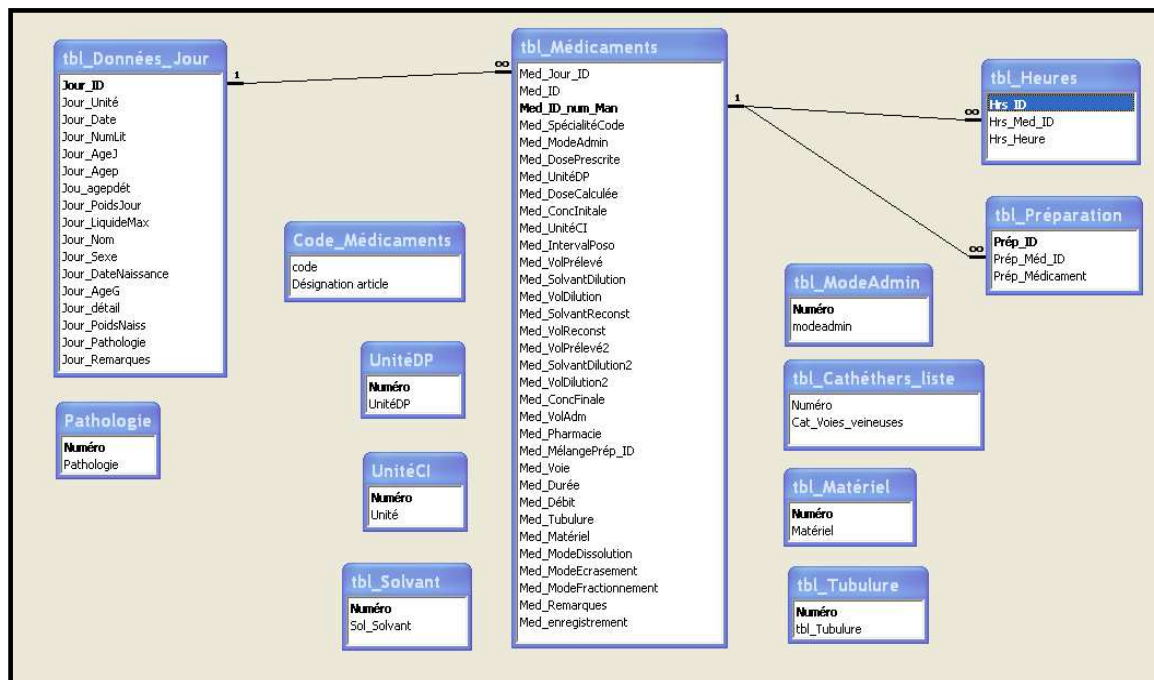


Figure 3.3.: Tables avec leurs relations

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

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

La table des médicaments a été définie comme sous-formulaire de la table « Données du jour », afin de pouvoir saisir plusieurs médicaments pour un même patient-jour. Ses champs ont été regroupés dans le formulaire par type (prescription, administration, préparation, données relatives au médicament) et une couleur différente leur a été attribuée (Figure 3.4.).

Figure 3.4.: Formulaire général

Une table particulière a été élaborée : la table de la liste des spécialités. D'autres tables formant des listes simples (menus déroulants) ont été constituées pour les solvants de dilution, de reconstitution, des voies d'administration, des unités des concentrations initiales et finales, des unités de prescription, des dispositifs médicaux, des cathéters, etc. Deux sous-formulaires au formulaire « Médicaments » ont été créés : le formulaire « Heures » et le formulaire « Mélange ». Le premier consistait à mentionner les heures d'administration des médicaments non continus. Ainsi, il était possible, lors d'une requête particulière, de mettre en évidence les médicaments qui coulaient ensemble en jouant sur la voie d'administration, le cathéter utilisé, l'heure et la durée d'administration. Cette requête était très utile pour analyser les problèmes d'incompatibilités physico-chimiques. Le second consistait à introduire le numéro « Med_ID » des médicaments mélangés ensemble lors de la préparation.

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

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

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

3.1.2.3. Nomenclature

Il s'est avéré nécessaire de définir un certain nombre de termes. En effet, une lacune se révéla très rapidement dans les monographies du Compendium Suisse des Médicaments: l'absence de nomenclature commune et univoque concernant les classes d'âge. Il a donc été décidé de fixer des bornes d'âge afin de définir les catégories d'enfants comme le « nourrisson », l'« enfant » ou le « prématuré »¹.

Un **nouveau-né** est un terme général qui définit tout enfant qui vient de naître - prématuré ou à terme- jusqu'à l'âge de un mois. La **Néonatalogie** concerne la médecine du nouveau-né. L'**âge gestationnel** correspond à l'âge in utero. L'**âge post-natal** correspond à l'âge après la naissance (extra-utérin). En Néonatalogie, l'**âge du jour** ou **post-conceptionnel** est défini comme la somme de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. Il est exprimé en semaines, en mentionnant la semaine puis le jour de la semaine, par exemple : 32^{5/7} semaines correspondent à 32 semaines + 5 jours. Une enfant **né à terme** signifie qu'il est né au-delà de la 37^{ème} semaine. On parle de **post-terme** au-delà de la 42^{ème} semaine gestationnelle. Un enfant **prématuré** est défini comme né avant la 37^{ème} semaine de gestation.

Pour le **calcul de l'âge en mois** tenant compte de la population néonatale, il a été décidé de définir que -1 mois correspond à la tranche d'âge qui s'étend de la 33^{ème} à la 36^{ème} semaine, -2 mois correspond à celle comprise entre la 29^{ème} et la 32^{ème} semaine et ainsi de suite. Le terme de **nourrisson** a été attribué à la tranche d'âge située entre celle du nouveau-né et de l'enfant, soit compris entre un mois et deux ans. L'**enfant** a été défini au sens large, englobant le petit enfant, l'enfant et l'adolescent. La limite d'âge s'étale donc de deux ans à dix-huit ans. Le terme d'**enfant-jour** a été attribué à tout enfant hospitalisé chez lequel l'ensemble des médicaments a été observé un jour donné. Si le séjour à l'hôpital d'un même enfant se prolongeait de deux semaines par exemple, ou s'il était admis deux fois dans l'unité de soins, deux enfants-jour ont été comptabilisés. L'étude n'a jamais

été effectuée par enfant (mêmes initiales et date de naissance), puisque le suivi médicamenteux n'était pas l'objet du travail.

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

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

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

Un médicament injectable *prêt à l'emploi* a été défini comme une solution injectable ne nécessitant pas une dilution et/ou une reconstitution avant administration.

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

3.1.3. Résultats

3.1.3.1. Population étudiée

Durant la période d'avril à novembre 2003, soit 23 journées-récoltes, la préparation et l'administration des médicaments ont été étudiées chez **468 enfants-jour** dans les unités de néonatalogie et aux soins intensifs de pédiatrie (USIP). La population de l'unité de Néonatalogie représentait les deux tiers de la population totale.

Tableau 3.2. : Nombre d'enfants-jour étudiés

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

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

Tableau 3.3. : Nombre d'enfants-jour prématurés étudiés

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

Les enfants étaient âgés de 9.3 ± 29.5 mois.

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

Tableau 3.4. : Age des enfants en mois

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

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

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

La Figure 3.5. illustre la répartition totale, par tranche de 6 mois.

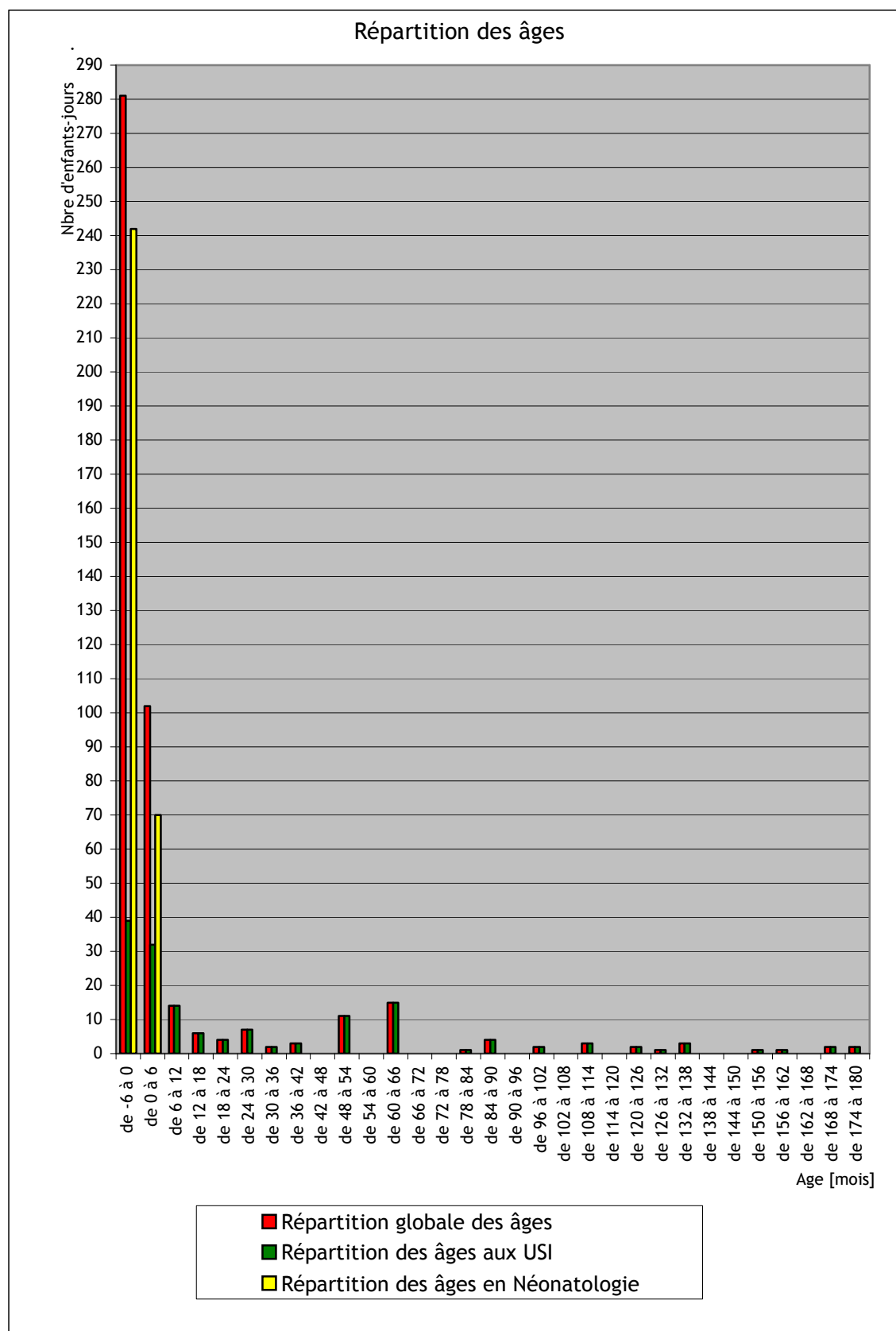


Figure 3.5.: Répartition des âges des enfants

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

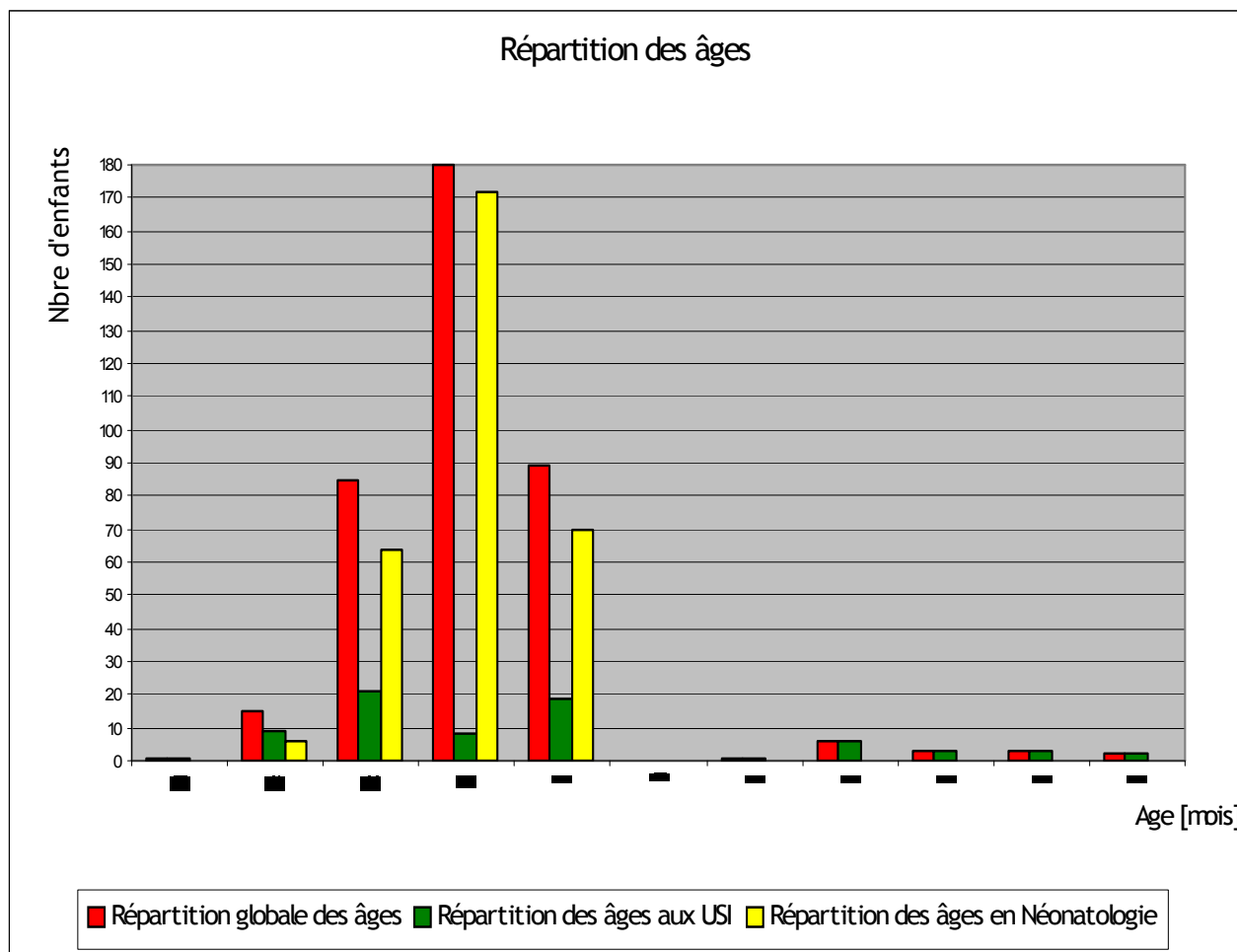


Figure 3.6.: Répartition des âges des enfants

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

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

Tableau 3.5.: Age post-conceptionnel de la population prématurée

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

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

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

Tableau 3.6.: Age gestationnel de la population prématurée

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

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

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

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

Tableau 3.7.: Poids du jour des enfants

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

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

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

Tableau 3.8.: Poids de naissance des enfants nés prématurément

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

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

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

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

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

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

3.1.3.2. Médicaments

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

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

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

Tableau 3.9.: Nombre d'observations

	Soins Intensifs de Pédiatrie	Néonatalogie	Global
Nbre d'observations	1210	924	$\Sigma = 2134$
Nbre d'observations [%]	56.7 %	43.3 %	100 %
Nbre d'observations moyen par enfant-jour \pm DS	7.8 ± 4.4	3.0 ± 2.2	4.6 ± 3.8
Médiane	8	2	4
Minimum	0	0	0
Maximum	25	13	25
Nbre de spécialités différentes	208	73	229
Fréquence moyenne	5.8	12.7	9.3

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

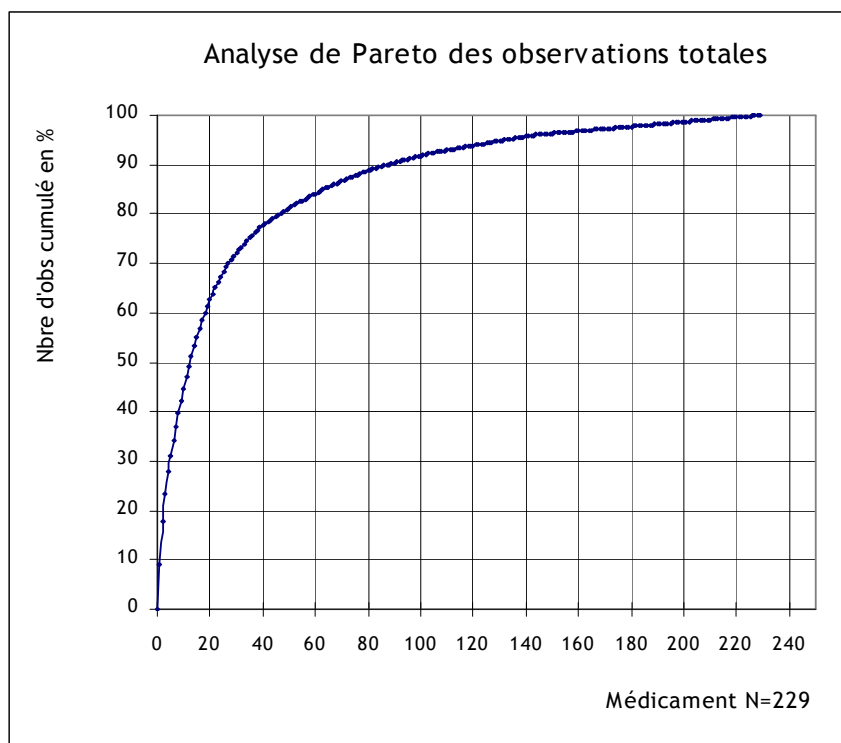


Figure 3.7.: Analyse de Pareto pour les deux unités de soins

Tableau 3.10.: Top 20 des deux unités de soins

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

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

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

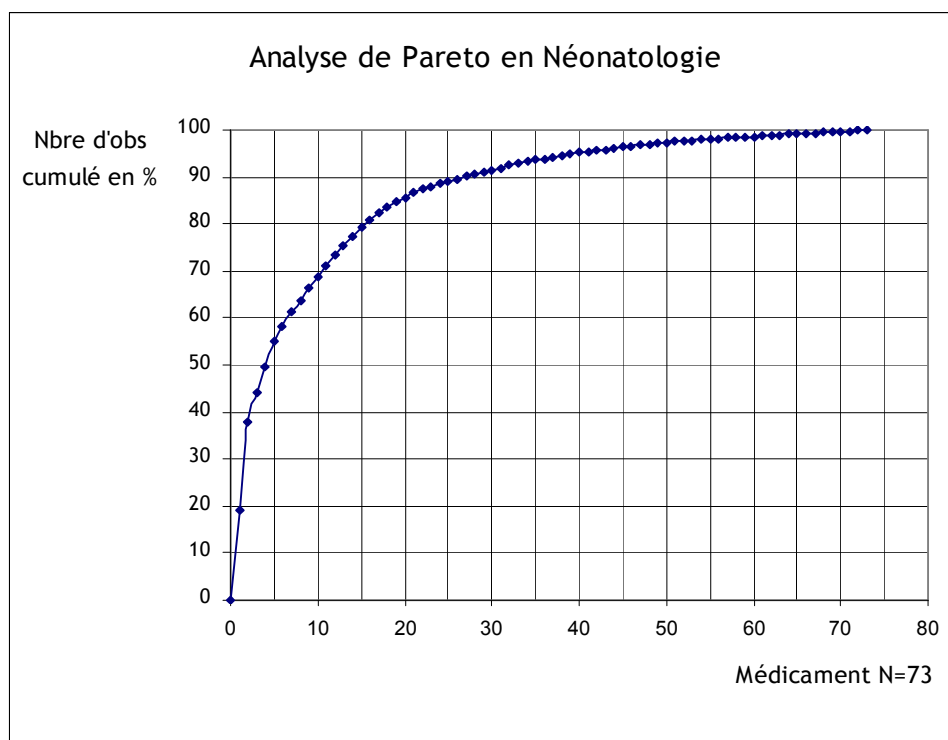


Figure 3.8. : Analyse de Pareto en Néonatalogie

Tableau 3.11. : Top 20 en Néonatalogie

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

* mélange de glucose, NaCl, KCL et gluconate de calcium

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

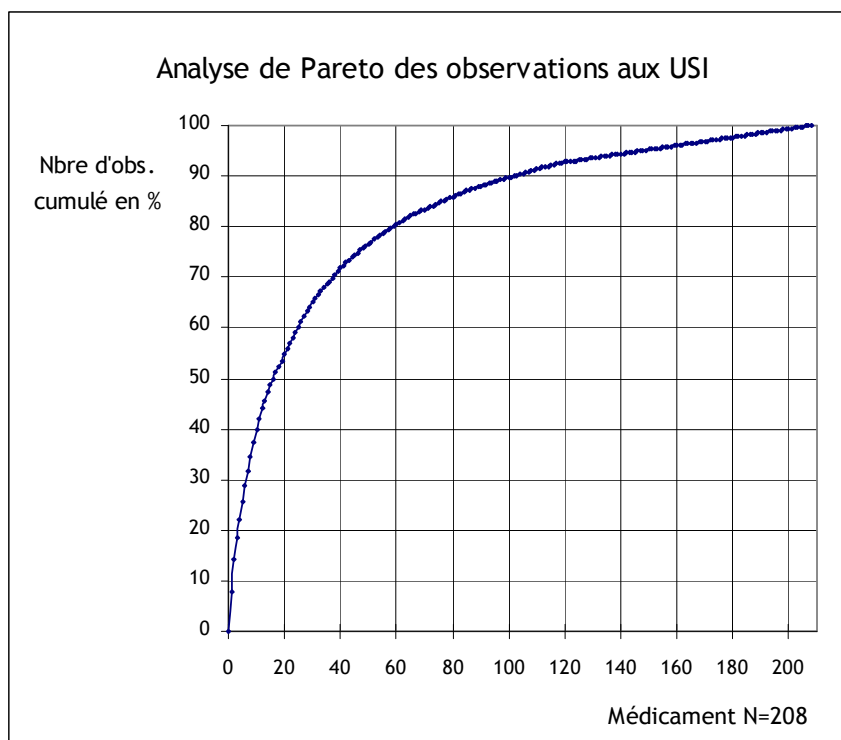


Figure 3.9.: Analyse de Pareto aux Soins intensifs de pédiatrie

Tableau 3.12.: Top 20 aux Soins intensifs de pédiatrie

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

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

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

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

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

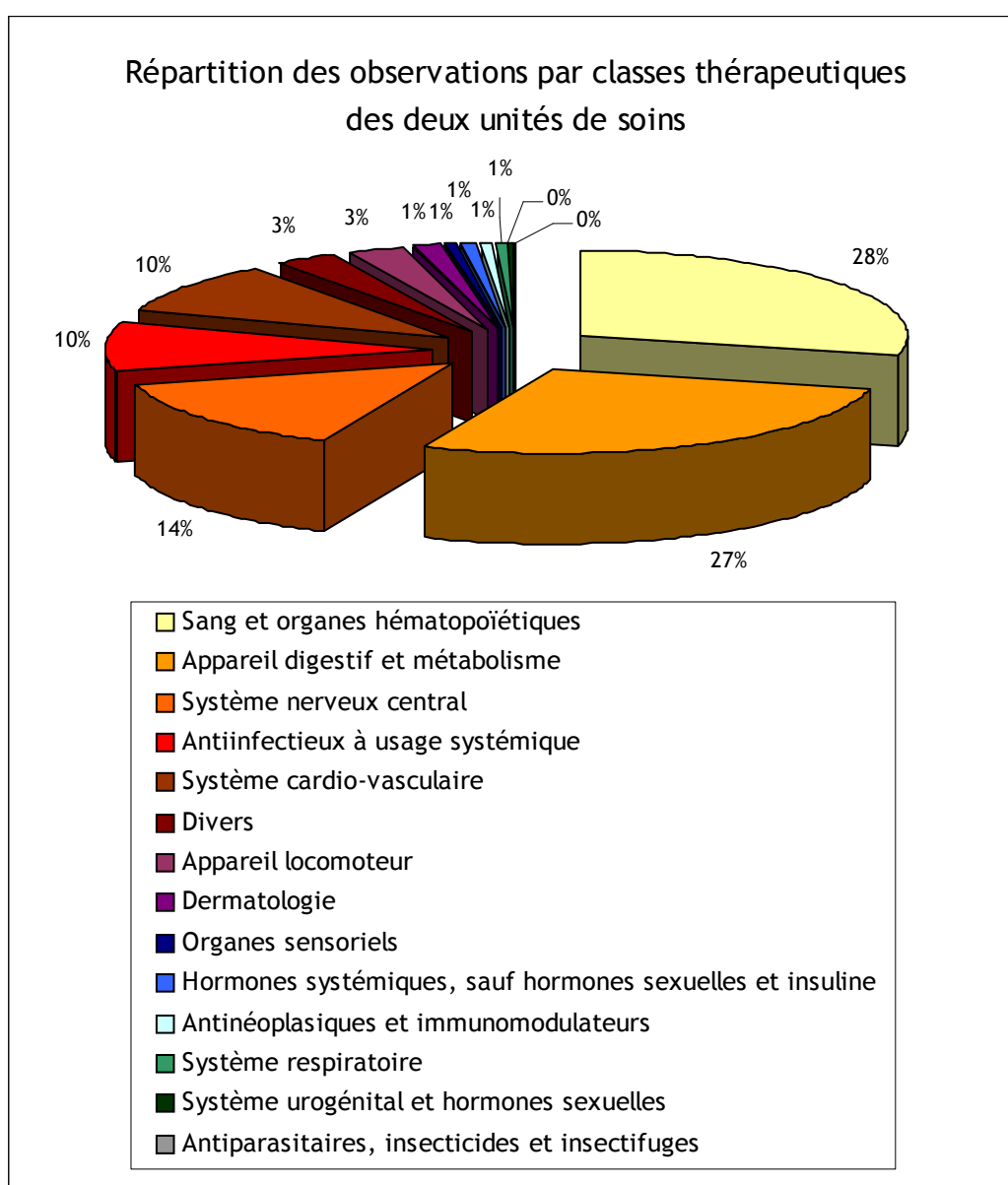


Figure 3.10.: Répartition des observations par code ATC pour les deux unités de soins

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

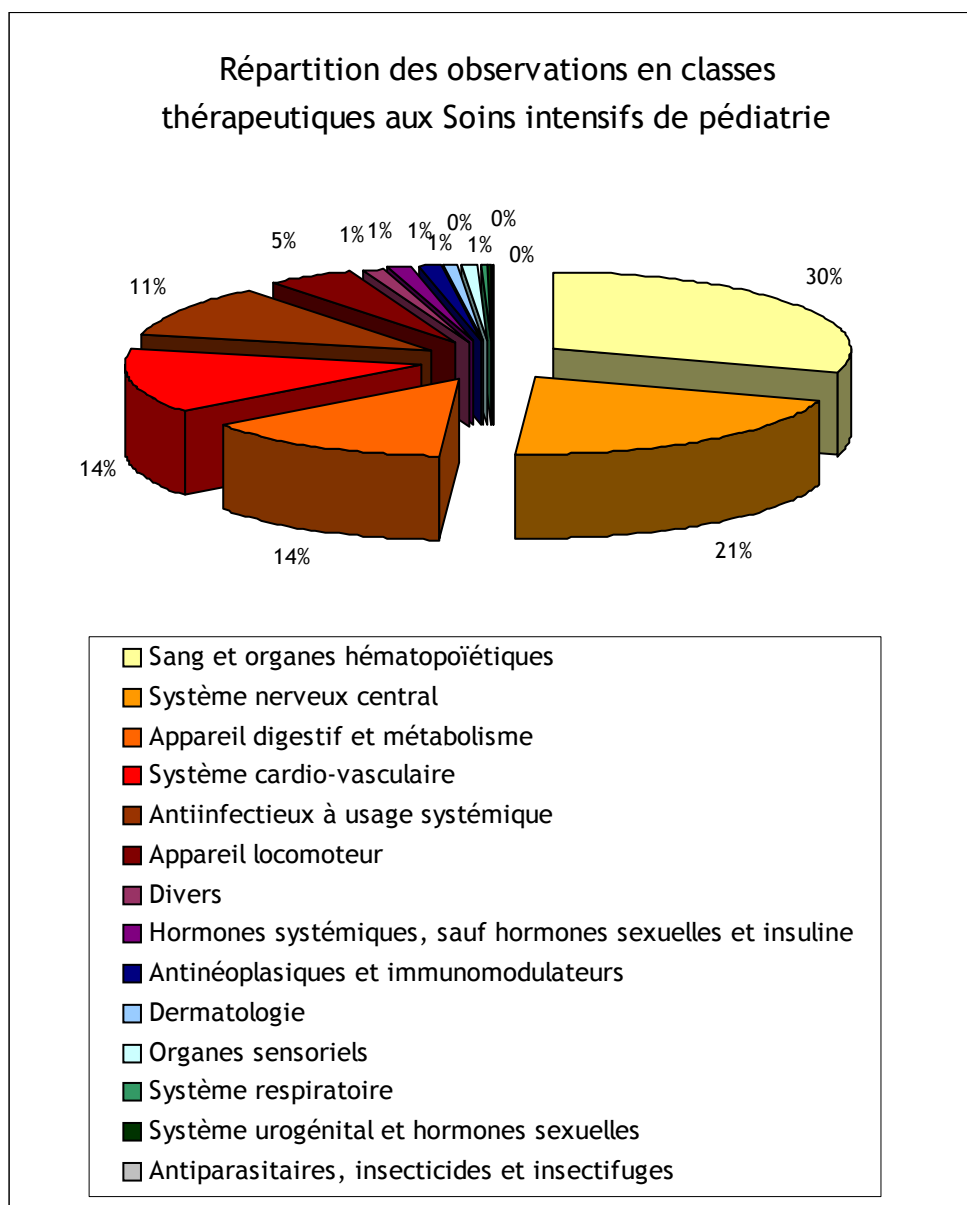


Figure 3.11.: Répartition des observations par code ATC aux Soins intensifs de pédiatrie

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

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

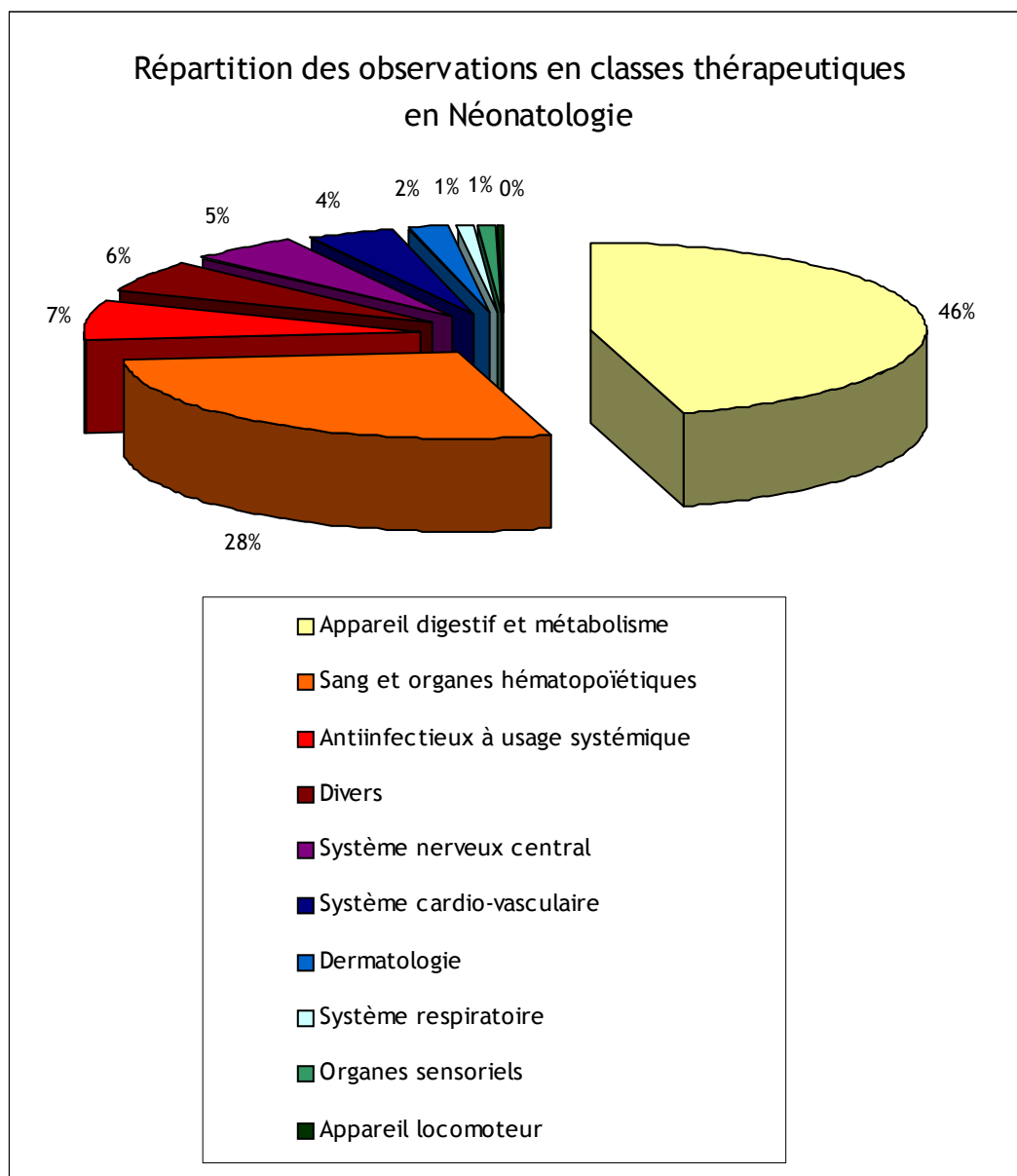


Figure 3.12.: Répartition des observations par code ATC en Néonatalogie

3.1.3.3. Voie d'administration

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

3.1.4. Discussion

3.1.4.1. Population étudiée

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

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

Dans l'étude de Stohler, l'unité de soins intensifs de pédiatrie n'a pas accueilli de prématurés ; seule l'unité de soins intensifs de Néonatalogie recensait 50% de prématurés². Ceci signifie qu'il existe des différences organisationnelles entre les hôpitaux. A Genève, les nouveau-nés prématurés intubés ou présentant des complications graves sont pris en charge par les soins intensifs de pédiatrie, quant bien même il existe un box de soins intensifs dans l'unité de Néonatalogie. La répartition des enfants ayant un poids de naissance et un poids du jour inférieur à 1kg illustre cette organisation: 42% des prématurés des USIP avaient un poids de naissance inférieur à 1kg contre 18% en Néonatalogie. Concernant le poids du jour, 27% des prématurés hospitalisés aux USIP avaient un poids de naissance inférieur à 1kg contre 4% en Néonatalogie.

L'âge des enfants hospitalisés aux USIP s'échelonnait de 24 semaines post-conception à 15 ans avec une médiane à 7 mois, alors qu'en Néonatalogie les enfants les plus jeunes avaient 27 semaines et les plus grands 41 semaines (médiane : 34 semaines d'âge post-conceptionnel). Dans l'étude effectuée à l'Hôpital Universitaire de Bâle, l'âge des enfants aux soins intensifs de pédiatrie s'étalait de 3 jours à 17 ans avec une médiane à 4 ans alors qu'en Néonatalogie, l'âge post-conceptionnel allait de 24 à 36 semaines (médiane : 33 semaines)².

3.1.4.2. Médicaments

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

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

Une moyenne similaire (6.17 ± 5.73) avait déjà été observée lors d'une ancienne étude prospective épidémiologique des traitements médicamenteux chez 293 enfants d'une unité de soins intensifs de néonatalogie de l'hôpital pédiatrique de Montréal³.

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

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

Le groupe des « antinéoplasiques & immunomodulateurs » reflétait la présence des enfants greffés alors que le recours à un antipaludéen a dégagé le groupe des antiparasitaires. La présence du groupe du « système urogénital et hormones sexuelles » s'explique par l'utilisation du sildénafil hors AMM pour soigner l'hypertension pulmonaire.

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

Le second grand groupe était le sang et organes hématopoïétiques où les antianémiques avaient le poids le plus important suivis des solutions pour

perfusion. Le groupe des anti-infectieux à usage systémique arrivait en troisième position grâce aux antibiotiques à usage systémique. Le groupe suivant « Divers » ne contenait qu'une seule spécialité -Leucovorin®- que le code ATC classe dans la rubrique des médicaments détoxifiants lors de traitement cytotatique, bien qu'il soit en réalité utilisé pour l'anémie du prématuré.

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

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

3.1.5. Analyse des injectables

Les médicaments injectables ont fait l'objet d'une analyse avec la littérature (Compendium des Médicaments Suisse⁴ ; Medicines for Children⁵ ; Neofax⁶) dans l'article ci-après (§ 3.2.). Ils ont été étudiés en priorité puisqu'ils représentaient les médicaments les plus à risque et les plus fréquents. Un top 20 a été effectué en compilant les différents dosages de même que les différentes spécialités commerciales d'une même DCI afin d'étudier les vingt molécules les plus fréquemment injectées dans les deux unités de soins. Les administrations orales d'injectables ont été écartées pour ne garder que les observations administrées par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et intra-thécale. Le top 20 de

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

Les annexes contiennent les résultats détaillés présentés dans l'article. Les annexes 1 et 2 présentent sous forme de tableaux le détail des médicaments non enregistrés en Suisse, en particulier ceux préparés par la pharmacie. La présence de monographie du top 20 dans le Compendium et les références pédiatriques est décrite dans les tableaux des annexes 3, 4 et 5. Les annexes 6 et 7 contiennent le tableau des conformités du top 20 selon la catégorie d'âge, avec le détail de l'impact du Neofax sur les calculs. Les conformités selon la posologie, la préparation et l'administration sont présentées dans les annexes 8, 9, 10 et 11. Par souci de clarté, les résultats conformes aux recommandations de chaque référence ont été présentés dans les tableaux en fonction de la DCI et non en fonction des spécialités. Le rapport des observations conformes sur le total, pour chaque médicament, a été suivi du pourcentage correspondant (qui doit être interprété délicatement dans certains cas, notamment lorsque le collectif se réduisait à quelques observations). Une case grise dans un tableau illustre l'absence d'information. Le collectif a été mentionné au bas du coin droit de chaque case grise. Le libellé « NA » signifiant « non applicable », a été utilisé pour mentionner l'absence d'observation pour tel champ étudié (non-administration d'un médicament, pas de reconstitution d'une solution, pas de dilution observée pour des médicaments administrés par voie intramusculaire, etc.). Les statistiques au bas des tableaux ont été effectuées avec et sans l'héparine pour le flush des cathéters en raison de son utilisation « non thérapeutique » et de son poids en terme de nombre d'observations.

3.2. Article :

**Study of unlicensed and off-label drug use in
pediatric and neonatal intensive care units:
with a focus on the preparation and
administration process of injectable drugs**

Short title: Unlicensed and off-label drug use in Pediatrics

Isabella De Giorgi^{a,c}, PharmD, Caroline Fonzo-Christe^a, PhD, Peter C. Rimensberger, MD PhD^b, Riccardo E. Pfister, MD PhD^b, Pascal Bonnabry^{a,c}, PhD

^aPharmacy, ^bNeonatal and Paediatric intensive care units, University Hospitals, ^cSchool of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

Submitted to *Pediatrics*

Key words

Pediatrics, unlicensed, off-label, drug, preparation, administration

Abbreviations

NICU - Neonatal intensive care unit

PICU - Pediatric intensive care unit

FDA - Food and Drug Administration

Correspondence

Prof. Pascal Bonnabry, PhD

Pharmacy

University Hospitals

4, rue Gabrielle-Perret-Gentil

1211 Geneva 14

Switzerland

Phone: +41 22 382 39 74

Fax: +41 22 382 39 70

E-mail: Pascal.Bonnabry@hcuge.ch

<http://pharmacie.hug-ge.ch>

The authors have indicated that they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Abstract

OBJECTIVES

Unlicensed drugs and prescriptions without any parameters of drug-labeling (age, indication, dosage, route of administration) are found to be frequently used in pediatric patients.

To evaluate the conformity of the actual practice with the given literature, a survey of the use of injectable drugs was conducted with a focus on the preparation and administration of such drugs in a neonatal and pediatric intensive care service (comprising 25 beds).

METHODS

Through an observational study spanning over 23 weeks, the preparation and administration of drugs were observed on a one day per week basis. The conformity between the practice of drugs and official drug information (Swiss National Formulary) and two pediatric references (Medicines for Children; Neofax) was evaluated according to the parameters of license status, age, dosage, administration route and duration, flow rate, and reconstitution and dilution solvents and concentrations.

RESULTS

From the 468 patient-days observed, 2134 prescriptions (1278 injectables) were collected. Of the 229 drugs used 92 (40%) were unlicensed drugs including 56 (25%) that were prepared by the hospital pharmacy. Two hundred and ninety-one (62%) patient-days showed the use of at least one unlicensed medication. Of the 20 frequently used injectable drugs (868 prescriptions), 58% had official information with 44% including pediatric information: 275 (32%) conformed to age, 125 (14%) to dosage, 511 (59%) to the route of administration, 306 (39%) to the duration of administration, and 48 (6%) to drug flow. Adequate solvent and concentration were used in 136 (75%) and 61 (34%) of the 181 reconstitutions, respectively. Of the 428 dilutions studied, 139 (33%) and 25 (6%) were prepared with an adequate solvent or at a recommended concentration, respectively. Pediatric references showed the information in particular for age, administration duration, and dilution solvent, but

less than 15% of the prescriptions complied with flow rate and dilution concentration mostly because of the sparse available information.

CONCLUSION

This study validates the gap that exists between the actual practice in neonatal and pediatric intensive care units and the official drug information. It was seen that just a minority of drugs were prepared and administered according to official information and also to pediatric references, which may significantly increase the risk of occurrence of adverse events.

What is already known on this subject?

Use of unlicensed drugs and prescription outside drug-labeling are frequent in pediatric patients. Many studies have shown the frequent prescription outside drug-labeling in terms of age, indication, dosage and route of administration in pediatric patients.

What this study adds?

A high rate of discrepancies between the practice and the recommendations has been highlighted when focusing on the preparation and administration of injectable drugs. Data on how to prepare and administer drugs in children should not be forgotten in official drug information.

Introduction

It is known that unlicensed drugs and prescription outside drug-labeling are frequently used in pediatric patients due to the fact that only a few clinical studies are conducted in this population because of ethical, logistical, financial, or legal constraints.^{1 2} This situation leads to an increased risk of the occurrence of adverse drug events, as reported in the literature.³⁻⁵ The potential harm caused by adverse drug reactions among children is seen to be greater than those seen among adults.⁶ The pediatric population reacts heterogeneously to drugs because of a continuous process of maturation of the organs and metabolism after birth. Among this population, the premature babies are the most vulnerable and susceptible.

The license required for the use of drugs and also their labeling are as important for children as for adults. It is essential to permit the access to innovative molecules and to offer a clear information approved by the authorities on efficacy, safety, and dose for the cited indications and age groups.⁷ Many studies have shown that prescriptions are quite frequently given outside drug-labeling in terms of age, indication, dosage and route of administration in pediatric patients, but only a few studies have focused on the preparation and administration steps.^{8,9}

Before the administration of drugs to the patient in the clinical area, the intravenous therapy followed is a complex process usually requiring a preparation step. This is further complicated in pediatric patients because the available commercial preparations dosages provided are often inadequate for children.

The objectives of this study were to survey the drug use in a neonatal and pediatric intensive care service and to evaluate the conformity between the actual practice followed in drug use and the available literature (official drug information and two commonly used pediatric references) with a focus on the preparation and administration of injectable drugs. To the authors' knowledge, this is the first comprehensive survey that studies and evaluates this particular process in a neonatal and pediatric intensive care setting.

Method

Setting

The setting was the neonatal pediatric intensive care unit (NICU), comprising 10 beds and the pediatric intensive care unit (PICU), comprising 15 beds of the Geneva University Hospitals in Switzerland. Four hundred and eighty six patients are admitted each year in the NICU with an average length of stay of 7.3 days and 515 in the PICU with an average length of stay of 4.8 days. The population of NICU includes preterm newborn infants (gestational age of 24 to 37 weeks) and on the term newborn infants (gestational age \geq 37 weeks) until 1 month, according to the International Conference on Harmonization.¹⁰ The PICU provides care for the other pediatric age groups (cardiac patients, transplantation, infections) as well as some seriously ill newborn infants.

Design

Data was collected prospectively by a pharmacist on a one day per week basis, from April to November 2003 for a total of 23 days. All patients that were hospitalized during these days were included in the data collection. A “patient-day” was calculated for each individual patient present on any individual day (for e.g, if the child “J.S.” was hospitalized from the 3rd of June until the 24th of June and he was studied on the 4th, the 11th, and the 18th of June, so the number of patient-days was taken to be 3 for the same patient “J.S”).

The data was collected on all prescribed drugs from the nurse’s and the medical orders’ files on a standardized form including demographic characteristics (ward; date of data collection; date of admission; patients’ initials; gender; gestational age; birth weight; actual age and weight; diagnosis), the characteristics of the prescription (dosage form; route of administration; dose; frequency of administration; flow rate), the characteristics of drug preparation (the reconstitution and dilution solvents; reconstitution and dilution concentrations;

volumes withdrawn; capsules opened; tablets crushed or fractioned) and drug administration characteristics (route of administration; duration of administration; site of injection; Y-site IV injection or direct admixture; enteral administration). All collected data has been collected on the Access®-database.

Classification

The assessment was based on the official Swiss drug information (“Compendium Suisse des Médicaments” = Swiss National Drug Formulary (SC)) 2004¹¹, approved by Swissmedic (Swiss Agency for Therapeutic Products). Medicines for Children (MfC) 2003¹² from the UK and Neofax 2002¹³ from the USA were used as pediatric references.

The monographs of the drugs were based on the trade name in the SC, and on International Nonproprietary Names (INN) in MfC and Neofax.

Drugs were classified on the basis of their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes, level 1.¹⁴

During this study, the unlicensed drugs were defined as foreign medicines which do not have a Swiss license and also the medications manufactured by the hospital pharmacy or prepared for the Swiss hospitals by authorized sub-contractors.

The off-label drugs included medications that are allotted licenses in Switzerland but are used outside the recommendations parameters of indication, range of age (including those not registered), dosage, frequency, duration of administration, route of administration, and preparation.

As some criteria were interdependent, a decision algorithm was created in order to help the investigator during the validation process (Figure 1).

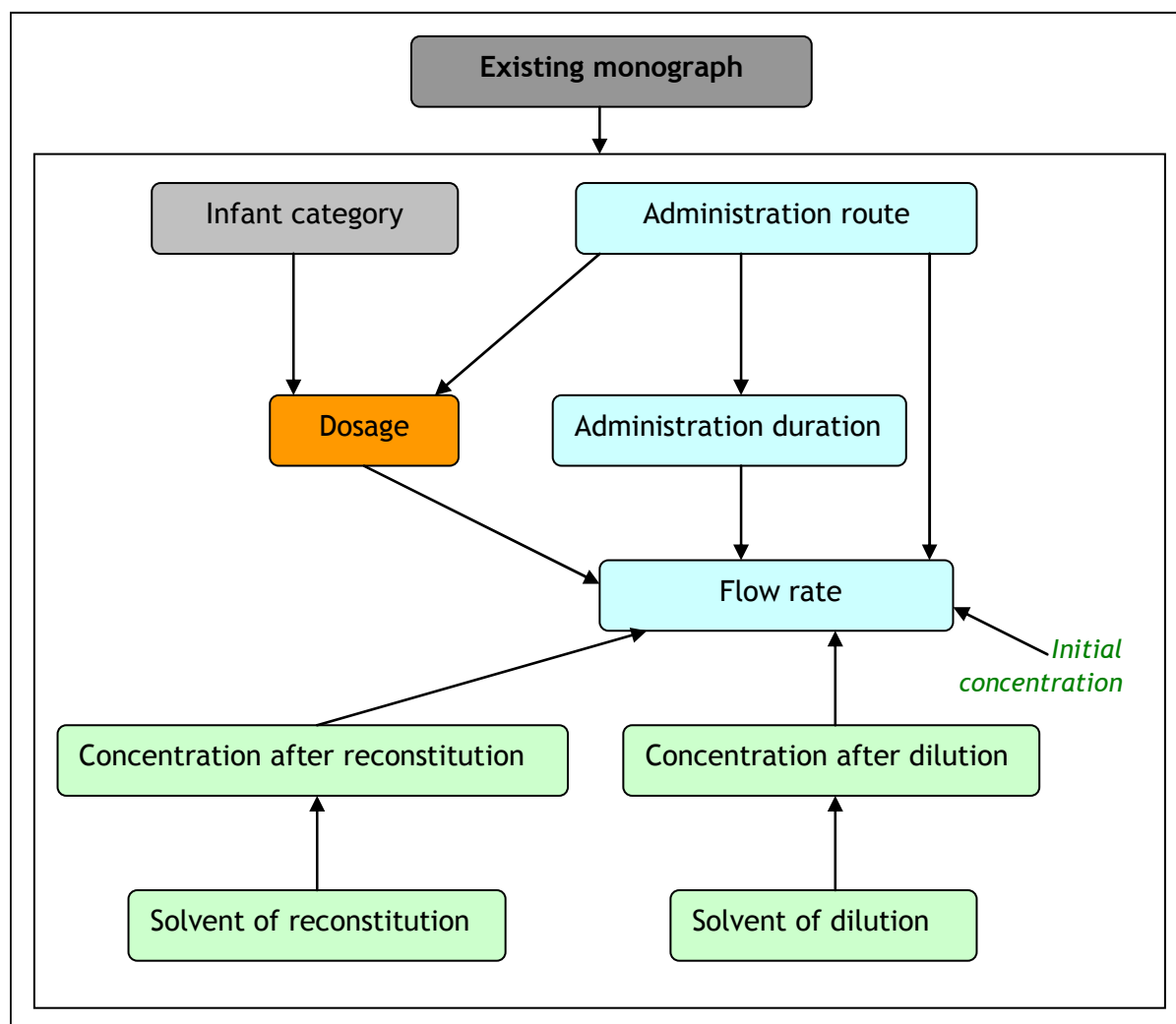


Figure 1: Decision algorithm to evaluate conformity between practice and references

The first condition required for the evaluation of a drug was the existence of a product monograph in the references. The criterion of “dosage” was validated only if the “infant category” and the “administration route” were conformable. Similarly, the “flow rate” depended on the conformity of the “administration duration” which was directly dependent on that of the “administration route”. Thus, the “flow rate” could be validated only if the “dosage” and the “concentration after reconstitution/dilution” complied with the recommendations, too. Finally, the conformities of the concentrations were possible only if the “solvents of reconstitution/dilution” satisfied the given requirements.

Results

Four hundred and sixty-eight patient-days (313 in NICU; 155 in PICU) were investigated during the 23 collection days. The age of the patients at admission ranged between 0 days and 15 years (median 3 weeks post-conceptual and 7 months in NICU and PICU, respectively). Their median bodyweight (kgBW) was 6.75 kg (range: 0.73 to 55.5 kgBW) in PICU and 1.92 kg (range: 0.64 to 4.95 kgBW) in NICU. Three hundred and eighteen preterm neonates were included in the study, entailing 43 in PICU and 275 in NICU. Their median gestational age was 28 weeks (range: 23-35 weeks) in PICU and 31 weeks (range: 23-36 weeks) in NICU. Their median birth bodyweight was 1.30 kgBW (range: 0.70-2.08 kgBW) in PICU and 1.60 kgBW (range: 0.52-2.98 kgBW) in NICU.

A total of 2134 prescriptions (of 229 different drugs) were collected, 1278 (61%) of these corresponded to the injectable drugs (intravenous; intrathecal; intramuscular; subcutaneous), 794 (37%) to enteral, and 62 (2%) to other routes (topical, rectal, ophthalmological, nasal, or pulmonic).

The number of prescriptions per patient ranged from 0 to 25 in PICU (median: 8) and from 0 to 13 in NICU (median: 2). The five most frequently administered drug categories considered in NICU were the following: A= Alimentary tract and metabolism (46%); B= Blood and blood forming organs (28%); J= Anti-infectives for systemic use (7%); V= Various (6%); and N= Nervous system (5%). Those in the PICU were: B= Blood and blood forming organs (30%); N= Nervous system (21%); A= Alimentary tract and metabolism (14%); C= Cardiovascular system (14%); and J= Anti-infectives for systemic use (11%).

Of the 229 drugs studied, 92 (40%) were unlicensed including the 56 (25%) that were prepared by the hospital pharmacy. A total of 291 (62%) patient-days included at least one unlicensed medication, this occurrence was found higher in the PICU (148 patients-days; 96%) than in the NICU (143 patients-days; 46%).

Of the 20 most frequently used injectable drugs (868 (68%) prescriptions out of 1278, see Table 1), 58% of them (21/36 trade name monographs) had an official information in the SC with 44% (16/36) including pediatric information (irrespective of the infant category). In the pediatric references, 82% (MfC) and 77% (Neofax) (18 and 17/22 INN monographs) had information, respectively.

Table 1: Top 20 injectables (868 prescriptions out of 1278)

Top 20 injectables				
Medication	Number of Prescriptions	Percentage	Withdrawals < 0.5 mL	Comments on SC monographs
Heparin	152	11.9	yes	1) Therapeutic heparin (Liquemine®): use described only for adults 2) Heparin for flushing tubes: unlicensed, manufactured by the hospital pharmacy
Morphine	79	6.2	-	Unlicensed, manufactured by the hospital pharmacy
Acetaminophen	69	5.4	-	-
Epoetin α and β	63	4.9	yes	Epoetin α : unlicensed, manufactured by the hospital pharmacy
Fat emulsion	61	4.8	-	Fat emulsion (Lipovenös®): use described only for adult
Frusemide	56	4.4	yes	Lasix® monograph for infusion (frusemide): not specify the dosage for children
Gentamicin	51	4.0	yes	Recommendations for preterm newborn infant
Midazolam	51	4.0	yes	Limitation of the age for children by mentioning dosage for “children and adult”
Amoxicillin	48	3.8	yes	Recommendations for preterm newborn infant

Omeprazole	43	3.4	-	Antra [®] monograph for injection (omeprazole): presence of children dosage but with mention: “the experience with children is insufficient concerning the injectable form of Antra [®] ”
Inositol	40	3.1	-	Unlicensed, foreign medicine
Tocopherol (vit. E)	28	2.2	yes	Recommendations for preterm newborn infant
Potassium chloride	27	2.1	-	-
Cefazoline	20	1.6	yes	Limitation of age for children by proposing dosage from 1 month
Vancomycin	18	1.4	-	-
Phytomenadione (vit. K)	15	1.2	yes	-
Milrinone	13	1.0	-	Corotrop [®] (milrinone) monograph: “no clinical studies with children”
Propofol	13	1.0	-	-
Dobutamine	11	0.9	-	Dobutrex [®] (dobutamine) monograph: “no clinical studies with children”
Adrenaline	10	0.8	-	Unlicensed, manufactured by the hospital pharmacy

Of the 868 prescriptions (top 20 of injectables), 275 (32%) were conformable to age and 125 (14%) to the dosage indicated in the SC. A total of 511 prescriptions (59%) complied with the official information regarding the route of administration, 306 (39%) with the duration of administration and 48 (6%) with drug flow. Indicated solvents and concentrations were used in 136 (75%) and 61 (34%) out of 181 reconstitutions examined, respectively. Of the 428 dilutions studied, 139 (33%) were prepared using an adequate solvent and 25 (6%) were administered at a recommended concentration.

During the use of pediatric references (MfC and Neofax), the prescription conformity with regard to age (65% and 60%), dosage (28% and 12%), duration of administration (49% and 61%), and solvent for dilution (49% and 61%) was seen to increase notably. However, this did not include the reconstitution criteria, for which the SC provided more information. Less than 15% of the prescriptions conformed to drug flow and concentration after dilution mostly because of the sparse information available in all references (Figure 2).

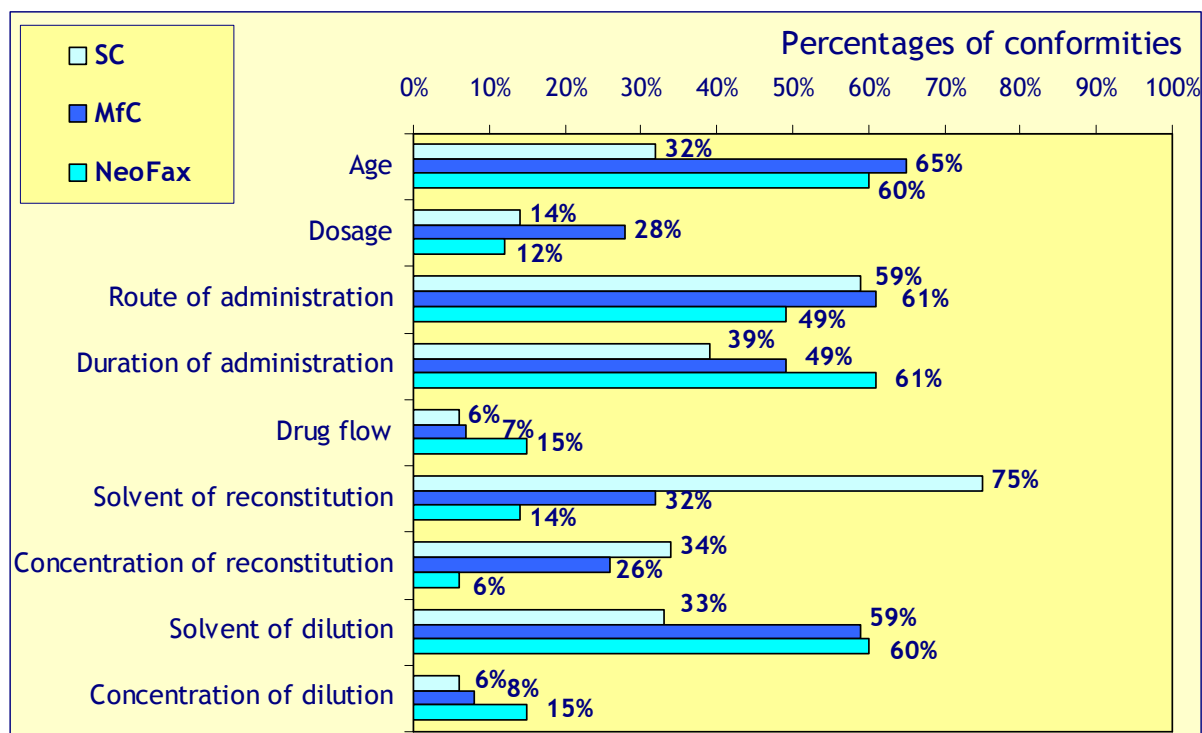


Figure 2: Percentages of conformities of the top 20 of injectables (SC: Swiss national drug formulary 2004; MfC: Medicines for Children 2003; Neofax 2002)

It was seen that 28% (10/36 in SC) of the drugs were ready-to-use formulations (no reconstitution or dilution). The mixtures of several drugs in the same container were not observed. Out of the 16 drugs for which pediatric dosage and/or indication was available in the SC, 15 had to be diluted and less than a quarter of the total volume of drug containers was used for 13 of them (127/437 (29%) prescriptions). The same calculation was done for the prescriptions without pediatric information and 120/431 (28%) withdrawals were found to be lower than 25% of the total volume of the dosage form.

Out of 860 withdrawals, 223 (26%) were less than 0.5 mL and 123 (14%) less than 0.25 mL, including all the epoetin β administration.

Discussion

This comprehensive study has confirmed the high frequency usage of unlicensed and off-label drug in pediatric and neonatal intensive care units. The number of prescriptions per patient-day in NICU and PICU and the prescribed ATC drug classes were similar to the other studies carried out on the same subject.^{15, 16}

The proportion of the unlicensed drugs (40%, NICU/PICU) was quite similar to the one reported by t'Jong et al. in PICU and pediatric wards in the Netherlands (48%), probably due to a strong implication of hospital pharmacies in the provision of pediatrically adapted formulations of drugs.¹⁵ In comparison, the proportion of the unlicensed drugs in NICU were reported to be lower in UK (10%)¹⁷, Italy (12%)¹⁶, France (10%)¹⁸, and Australia (11%)¹⁹. The proportion of in-house preparations was 26%, similar to a pilot study carried out in Switzerland²⁰ and the percentage of patients who received unlicensed drugs was lower (62 vs 80%) than in the NICU/PICU of the Basel University Hospitals (80%)²¹.

Only 32% of the prescriptions were conformed to recommendations regarding age. Avenel et al. found that 90% of the prescriptions in NICU were off-label for age¹⁸, whereas Di Paolo observed only 5% of them for NICU, PICU, and others pediatric wards²⁰.

Only 14% of the dosages were found to be in accordance with the official information and 28% of them with the specialized literature. This is in agreement with other studies which identified that dosage was the major cause of off-label prescriptions.^{18, 22} These results are worrying because they show that in the new millennium too, very little has actually changed regarding the labeling of prescription drugs for use in infants and children who remain therapeutic orphans.²³

Blumer described three problems that affect the use of off-label drugs in children: physicians face a lack of information regarding age-related dosage guidelines, a lack of information regarding the profiles of age-related adverse effects, and the presence of several unique pediatric clinical problems that must be considered while prescribing off-label drugs.²⁴

An original feature of this study was the evaluation of the preparation methods of drugs and their administration in NICU and PICU.

It was seen that just 59% of the injected drugs were in accordance with the route of administration. This fact is clearly explained by the lack of available information and monographs.

Non-conformity of drug usage with the available official information was found to be a frequent occurrence for amoxicilline (Clamoxyl[®]) in terms of duration of administration, because recommendation of SC for premature infant until 1 month was to use an infusion but in practice, it was administered by direct injections in accordance with the pediatric references. Flow rate was seldom described in the used references. In a European study about the medication errors that occur in intravenous drug preparation and administration, the most frequent in the UK adult hospitals were related to the administration rate, which was found to be usually higher than the one recommended by manufacturers.²⁵

Recommended flow rate were not respected because of insufficient time available for drug administration and also because the information related to flow rate was seldom included in the Specification of Product Characteristics. In another study, a safe rate for bolus injection was not respected in some instances because of the lack of perceived risk, poor role models, and available technology.²⁶ Thus, it can be said that better and more comprehensive information on the flow rate and possible risks involved should be integrated in the official drug information provided for their accurate usage.

An adequate reconstitution solvent was used in 75% of the total 181 reconstitutions and their concentrations were found to be adequate in 34% of them. Dextrose of 5% or 10% was frequently used as a reconstitution solvent, because this is capable of increasing the calories intake of neonates. However, some drugs may be incompatible with dextrose, thus creating the risk of drug inactivation or catheter obstruction. Even in adults, some problems may arise with regard to solvents because of a lack of official information. It has been shown that in the examined German and French hospitals, the most frequent error was that the medicine was prepared with a wrong solvent, which reduces the drug solubility and thus increases the risk of administering powder particulates to the patient.²⁵

Due to the need for a weight-adjusted dosage of drugs and fluid restriction in the NICU and PICU population, the concentration of reconstitution and dilution are individualized and their variability is high. Even ready-to use products like IV acetaminophen have to be diluted with the risk to destabilize the solution.

Economical aspects also need to be considered in drug administration. Thus, only 25% or less than the capacity recipient was withdrawn, the percentage being the same for pediatric (29%) and non-pediatric drugs (28%). Another study found similar results, where the withdrawal from 36% of the pediatric and 33% of the non-pediatric drugs, respectively was found to be less than 25% of the total capacity.²⁷ The fact that a drug has an indication for pediatrics did not guarantee that it is adapted for the very small children in terms of formulation.

Another aspect to consider in drug preparation is the need to withdraw low volumes, particularly for premature infants.²⁸ The double dilution was not used by the nurses because of a high-risk of error described in the literature.²⁹ Withdrawal of very low volumes is therefore preferred in view of the risk that accuracy is no more guaranteed.²⁷ The use of a dilution vial showed promising results in the experience of conducting the present study.³⁰

In January 2003, in the USA, the first step in setting-up a pediatric drug agenda was undertaken by the National Institutes of Health, in consultation with the FDA and a panel of pediatric experts. This group developed a list of drugs for which pediatric studies are required as mandatory by the Best Pharmaceuticals for Children Act.³¹ Large surveys are under way to identify the drugs most commonly reported in pediatric care units and to establish priority agendas for future drug studies with regard to this population.³²

A similar combination of incentives and regulatory obligations was undertaken in Europe too. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products introduced a new legislation governing the development and authorization of pediatric drugs in January 2007. A pediatric committee was created in order to provide objective scientific opinions on any development plan that was devised for the preparation and usage of medicines for children.

In Switzerland, the Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) introduced a systematic review of official information of old and new medicines since 2002 in

order to identify the presence of pediatric data and to check their accuracy. They also ascertained that if no clinical study was available for a particular drug, its monograph had to specify it. To encourage advancements in pediatric clinical studies, incentives are granted for its research programs. In 2007, in order to build a national list of its priorities, the Swiss Federal of Public Health sent a questionnaire to Swiss hospitals to be duly filled.

However, this present study suffered from the limitation of the absence of data regarding therapeutic indications. The comparison between actual practice and the pediatric references was carried out only for the injectable drugs. The heterogeneity of criteria in the monographs urged the present study to define the infant categories. The dosage, the flow rate, and the concentrations of the drugs had to be related to the infant category in order to obtain a standardized methodology. The decision algorithm was helpful in this regard but it also involved a cascade of non-conformities because of the very low percentage of conformities of the drug flow rate for instance, which was the last criterion of the cascade. Although this impacted the results yet due to the vast amounts of observation data collected during this study, it gained in robustness.

Conclusion

Throughout the world, efforts are being made to authorize the availability of a larger number of medicines appropriate to be given to children. The main objective is to improve the safety of pediatric therapy with regard to medicines. This study confirms the presence of the gap that is seen between the actual practice in a neonatal and pediatric intensive care service and the available official drug information that largely focuses on adults. A minority of drugs were prepared and administered in accordance with the official information or pediatric references available, thus making this already vulnerable population even more susceptible to an increased risk of adverse events. This situation also impacts on physicians, who must take the responsibility to prescribe drugs outside the officially accepted recommendations. Thus, it is evident that comprehensive and accurate data on the methods of preparation and administration of drugs in children needs to be included in the official drug information.

References

1. Cuzzolin L, Atzei L, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:703-718
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:552-558
3. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan C, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics.* 2003;111:722-729
4. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics.* 2002;110:e53
5. Neubert A, Dormann H, Weiss J, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27:1059-1067
6. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285:2114-2120
7. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics.* 1999;104:585-590
8. Marchetti F, Bua J, Ventura A, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:81-85
9. Eiland LS, Knight P. Evaluating the off-label use of medications in children. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1062-1065
10. ICH Topic E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001
11. Morant J, Ruppner H. Compendium Suisse des Médicaments. Basel : Documed ; 2004
12. RCPCH/NPPG, Royal College Of Paediatrics And Child Health/Neonatal And Paediatric Pharmacists Goup. Pocket Medicines For Children. London: British Medical Association, 2nd ed, United Kingdom 2003
13. Young T, Mangum B. Neofax. North Carolina: Acorn Publishing, USA, 2002
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. Oslo, Norway: World Health Organization; 2003

15. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, et al. A survey of the off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108:1089-1093
16. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007;29:361-367
17. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F142-F145
18. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pédiatr*. 2000 ;7 :143-147
19. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002;110:e52
20. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:218-222
21. Stohler N, Fahnenstich H, Grünig H, Lampert M, Saxer A. Use of „off-label“ and unlicensed drugs in the intensive care units of a paediatric university hospital in Switzerland. Diploma thesis in pharmacy at the University of Basel, Switzerland 2003
22. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2002;19:67-72
23. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr*. 1968;62:131-136
24. Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics*. 1999;104:598-602
25. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, et al. Medication errors in intravenous drug preparation and administration : a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care*. 2005;14:190-195
26. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:343-347
27. Fontan JE, Mille F, Brion F. Drug administration to paediatric inpatient. *Arch Pediatr*. 2004 ;11 :1173-1184
28. Casella SJ, Mongilio MK, Plotnick LP, et al. Accuracy and precision of low-dose insulin administration. *Pediatrics*. 1993;91:1155-1157
29. Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1833-1839

30. De Giorgi I, Fleury Souverain S, Fonzo-Christe C, et al. Which preparation technique could be used in order to withdraw very low volumes? [Quelle technique de preparation utiliser pour des prélèvements de très faibles volumes?] Available at: www.hcuge.ch/Pharmacie/rd/posters/jfsph07_idg_precision.pdf. Accessed March 23, 2009
31. National Institutes of Health. List of drugs for which pediatric studies are needed. *Fed Regist.* 2007; 72:14588-14589
32. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics.* 2006;117:1979-1987

3.3. Mesures correctrices immédiates suite à l'état des lieux

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

3.3.1. Action sur l'emploi inexact d'une forme galénique

Les comprimés de Nexium® MUPS ont remplacé les comprimés d'Antra® MUPS (oméprazole) mais la galénique est restée la même. Les comprimés MUPS (Multiple Unit Pellet System) sont composés de 1000 (20mg) ou 2000 (40mg) microbilles filmées résistantes au suc gastrique, d'un diamètre d'environ 0.5mm. Ces comprimés ne doivent pas être écrasés car cela détruit l'enrobage gastro-résistant qui entoure chaque microbille. Sans son enrobage gastro-résistant, l'esoméprazole ne peut atteindre le milieu alcalin de l'intestin grêle où il est efficace car il est dégradé avant, par le pH acide de l'estomac. Chez les patients souffrant de problèmes de déglutition, il est possible de disperser les comprimés dans de l'eau ou des boissons légèrement acides. Pour une administration par sonde entérale d'au moins 8 French, le fabricant recommande de placer le comprimé dans une seringue et de la remplir avec 20ml d'eau⁷. Cette suspension est stable 30 minutes.

Tous les enfants de Néonatalogie et une partie des enfants des Soins intensifs de pédiatrie ne peuvent pas recevoir la suspension de microbilles par sonde entérale puisque les sondes sont de 5 French pour les prématurés et les nourrissons et de 6.5 French pour les nouveau-nés (Tableau 3.13.). Toutefois, pour les sondes de 8 French des enfants des USIP les infirmières devaient également écraser les comprimés pour les faire passer car elles se bouchaient.

Une enquête téléphonique a été effectuée auprès des IRUS de 8 unités de soins pédiatriques afin d'évaluer les unités de soins touchées par cette problématique.

En gériatrie également, le recours à des sondes entérales de 8 French est courant.

Tableau 3.13.: Les trois types de sondes entérales en polyuréthane de plus faible calibre

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

Nous avons testé à la pharmacie le protocole d'administration de la suspension d'esoméprazole 20mg à travers la sonde entérale de 8 French qu'utilisent les unités de soins pédiatriques en suivant les recommandations du fabricant. Une suspension rose opaque est obtenue dans 20mL d'eau après 3 à 5 minutes, *après agitation*. Les microbilles sont peu visibles et sédimentent rapidement dans la seringue mais la suspension reste trouble. La sonde de 8 French se bouche.

Dans la littérature, des auteurs proposent de mettre en suspension l'oméprazole à raison de 2mg/mL dans une solution tamponnée de bicarbonate de sodium 8.4%.⁸⁻¹² La plupart de ces auteurs ont préparé la suspension à partir des spécialités commerciales. L'efficacité de la suspension a été étudiée chez six adultes sains avec gastrostomie à raison de 20mg par jour¹¹. Le pH gastrique devenait acide plus rapidement avec la suspension qu'avec les capsules mais ce temps était suffisant pour garantir la guérison de l'ulcère. Une étude prospective sur 75 adultes hospitalisés aux soins intensifs a montré que le pH a été maintenu au-dessus de 5.5 avec 40mg de suspension d'oméprazole pour les deux premières doses puis 20mg par jour administré par sonde nasogastrique⁸. A notre connaissance, seules deux études ont été effectuées chez l'enfant. Chez onze enfants de 0 à 16 ans hospitalisés aux soins intensifs à la suite d'une transplantation hépatique ou intestinale, la suspension d'oméprazole à la posologie de 0.5mg/kg 2 fois par jour était efficace pour maintenir le pH au-dessus de 4¹³. L'autre étude réalisée chez 22 enfants âgés de 1 mois à 9 ans, ayant subi une transplantation hépatique ou intestinale a montré que la suspension d'oméprazole à raison de 0.5mg/kg chaque 12 heures était efficace pour tenir le pH au-dessus de 5 pour une majorité de patients¹⁴. Aucune étude n'a encore été effectuée chez l'enfant prématuré.

La pharmacie a donc décidé de mettre au point une suspension d'oméprazole à 2mg/mL dans du bicarbonate de sodium 8.4% à partir du principe actif en poudre. Le pH de la suspension est de 8-9 et son osmolarité est de 2000 mosm/L. La suspension est hyperosmolaire mais d'autres liquides oraux utilisés en pédiatrie le sont également. Elle peut être diluée avec de l'eau dans une proportion 1 :1 si nécessaire.

En raison d'une rapide sédimentation du principe actif, un émulsateur a été ajouté à la suspension. Avec 1mg/mL de Tween 80, la suspension est homogène au moins durant 30 minutes. L'innocuité ainsi que la toxicité des excipients en général, et du Tween 80 en particulier, sont peu décrites dans la littérature¹⁵⁻¹⁹. Les effets indésirables les plus décrits avec le Tween 80 concernent l'injection IV d'une préparation de vitamine E (E-Ferol[®]) contenant 9% de Tween 80 et 1% de Tween 20, administrée aux prématurés^{20,21}. Des études *in vitro* ont pu démontrer l'imputabilité du polysorbate 80, dont l'accumulation altère la fluidité de la membrane des cellules, modifiant ainsi leur structure et leur fonction. Durant les années 80, des effets toxiques ont été attribués au Tween 80 à des doses supérieures à 100 mg/kg/j²². La dose journalière admissible est de 25 mg/kg/j selon les recommandations de l'OMS²³. La posologie d'oméprazole recommandée par la plupart des livres de référence pédiatriques est comprise entre 0.7 mg et 1.4 mg/kg/j en néonatalogie et de 0.7 mg à 3.5 mg/kg/j avec un maximum de 60 mg/j pour les enfants jusqu'à 2 ans²⁴⁻²⁶.

Ainsi, un enfant prématuré de 1kg pourrait donc recevoir au maximum 1.5mg de Tween 80 par le biais de la suspension d'oméprazole 2mg/ml contenant 1mg/ml d'émulsateur. De même, un enfant de 2 ans recevant la dose maximale d'oméprazole absorberait 30mg de Tween 80 par jour. Pour comparaison, en néonatalogie au Québec, des multivitamines MVI-Pediatric[®] contenant du Tween 80 comme excipient sont régulièrement administrées aux prématurés, ce qui correspond à des doses de Tween 80 de 15 mg/j pour des prématurés de moins de 1kg et 33.7 mg/j pour ceux dont le poids est compris entre 1 et 3kg²⁷. Comme le Tween 80 est utilisé à des doses inférieures aux doses toxiques établies, il est peu probable qu'il cause des effets indésirables lors de l'administration de la suspension d'oméprazole 2mg/mL fabriquée par la pharmacie des HUG.

3.3.2. Action sur les volumes de prélèvement

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

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

Une évaluation des pratiques a été réalisée après 5 mois d'implantation. Les infirmières appliquent le protocole et trouvent qu'il a permis de gagner en précision, rendant les manipulations plus faciles et propres. Par contre, elles signalent que cette dilution les contraint parfois à administrer un grand volume (de l'ordre de 0.5-0.8mL), ce qui est douloureux pour une injection sous-cutanée chez l'enfant. Ainsi, pour les poids supérieurs à 1.4kg, la dilution se fait avec la seringue de 2000UI/0.3mL afin d'administrer au maximum 0.5mL après dilution dans la fiole de 0.7mL de NaCl 0.9% (concentration finale : 200UI/0.1mL).²⁸ Parallèlement, un protocole d'antalgie est en vigueur et concerne l'application de pommade anesthésiante et l'administration de saccharose 20% par voie orale.

3.3.3. Action sur l'asepsie lors de la préparation et adaptation du médicament aux besoins pédiatriques

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

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

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

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

Pourtant, la plupart des études ont évalué l'acide folique et non l'acide folinique lors d'anémie du prématuré et les recommandations en pédiatrie préconisent l'acide folique^{5,29}. Ainsi, de par le manque d'évidence scientifique concernant son indication lors d'anémie du prématuré, de par son statut hors autorisation sur le marché pour cette indication et de par le coût engendré par la préparation de capsules par la pharmacie, l'acide folinique (Leucovorin®) a été substitué par la prescription d'acide folique (Folvite®).

3.4. Synthèse

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

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

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

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

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

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

Concernant les modalités de préparation, l'étude a révélé que les solvants de reconstitution utilisés étaient conformes pour 60% d'entre eux et la concentration de la solution une fois reconstituée respectait les données officielles dans un peu plus de 25% des cas. Le solvant de dilution est respecté pour un tiers des observations alors que leur concentration est conforme aux recommandations du Compendium pour moins de 10% d'entre elles.

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

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

3.5. Bibliographie

1. MeSH, U.S. National Library of Medicine's controlled vocabulary used for indexing articles for MEDLINE/PubMed.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?itool=sidebar>
2. Stohler N, Fahnenstich H, Grünig H, Lampert M, Saxer A. Use of „off-label“ and unlicensed drugs in the intensive care units of a paediatric university hospital in Switzerland. Diploma thesis in pharmacy at the University of Basel, Switzerland 2003
3. Aranda J, Collinge J, Clarkson S. Epidemiologic Aspects Of Drug Utilization In A Newborn Intensive Care Unit. *Seminars In Perinatology* 1982; 6(2): 148-54
4. Morant J, Ruppner H. Compendium Suisse des Médicaments. Basel: Documed ; 2004
5. RCPCH/NPPG, Royal College Of Paediatrics And Child Health/Neonatal And Paediatric Pharmacists Goup. Pocket Medicines For Children. London: British Medical Association, 2nd ed, United Kingdom 2003
6. Young T, Mangum B. Neofax. North Carolina: Acorn Publishing, USA, 2002
7. Astra Zeneca. Utilisation de Nexium® pour l'administration au moyen d'une sonde nasale ou d'une sonde GPE.
http://www.astrazeneca.ch/fr/nexium_peg_sondenbrochure.pdf
8. Phillips J, Metzler M, Palmieri T, Huckfeldt R, Dahl N. A Prospective Study Of Simplified Omeprazole Suspension For The Prophylaxis Of Stress-Related Mucosal Damage. *Crit Care Med* 1996; 24(11): 1793-00
9. Quercia R, Chengde F, Xinchun L, Chow M. Stability Of Omeprazole In An Extemporaneously Prepared Oral Liquid. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:1833-36
10. Phillips J, Metzler M, Johnson K. The Stability Of Simplified Omeprazole Suspension (SOS). *Crit Care Med* 1998; 26(15): A101
11. Sharma V, Vasudeva R, Howden C. The Effects On Intra-gastric Acidity Of Per-Gastrostomy Administration Of An Alkaline Suspension Of Omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1091-95
12. Di Giacinto J, Olsen K, Bergman K, Hoie E. Stability Of Suspension Formulations Of Lansoprazole And Omeprazole Stored In Amber-Colored

- Plastic Oral Syringes. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 600-04
13. Olsen K, Bergman K, Kaufman S, Rebeck J, Collier D. Omeprazole Pharmacodynamics And Gastric Acid Suppression In Critically Ill Pediatric Transplant Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2(3): 232-37
 14. Kaufman S, Lyden E, Brown C, Davis C, Andersen D, Olsen K, Bergman K, Horslen S, Sudan D, Fox I, Shaw Jr B, Langnas A. Omeprazole therapy in pediatric patients after liver and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(2): 194-98
 15. Meyler's Side Effects, 14th ed, Elsevier, 2000
 16. Micromedex, CD-Rom 2004
 17. Martindale, The Complete Drug Reference, 32nd ed, The Pharmaceutical Press, 1999
 18. Shelley W. Polysorbate 80 Hypersensitivity. *Lancet* 1995; 345:1312-13
 19. Giannattasio F. Three Cases Of Severe Acute Hepatitis After Parenteral Administration Of Amiodarone: The Active Ingredient Is Not The Only Agent Responsible For Hepatotoxicity, *Ann Ital Med Int* 2002; 17(3):180-84
 20. Zenk K. Challenges In Providing Pharmaceutical Care To Pediatric Patients. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:688-94
 21. American Pharmaceutical Association. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3th ed, ed Arthur H. Kibbe, The Pharmaceutical Press, 2000
 22. Auclair M. L'innocuité Des Excipients Et Le Nouveau-Né. *Québec Pharmacie* 2002 ; 49(4) :326-28
 23. EPIC 2004, Tween 80 And Span 80 : Are They Safe ? www.epic4health.com/tween80isits.html
 24. Taketomo C. Pediatric Dosage Handbook. 10th ed, APhA, 2003
 25. Walters J. The Use Of Omeprazole In The Pediatric Population. *Ann Pharmacother* 1998; 32:478-81
 26. Pagliardo. Problems in Pediatric drug Therapy. 3th ed, Drug Intelligence Publications, 1995
 27. PDR , MVI Pediatric[®] monography, 56th ed, Medical Economics, 2002
 28. http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/recormon_neonat.pdf
 29. Kelly G. Folates Supplemental Forms And Therapeutic Applications. *Altern Med Rev* 1998; 3: 208-20

Analyse de risque & pharmaco-économique du processus médicament aux soins intensifs de pédiatrie & néonatalogie

Risk and Pharmacoeconomic Analyses of the Injectable Medication Process in the Paediatric and Neonatal Intensive Care Units

Running title: Risk and Pharmacoeconomic Analyses

Isabella De Giorgi, PharmD^{a,c}, Caroline Fonzo-Christe PhD^a, Laurence Cingria, PharmD^a, Béatrice Caredda^b, Valérie Meyer^b, Dr Riccardo E. Pfister, MD PhD^b, Pascal Bonnabry, PhD^{a,c}

^aPharmacy, ^bNeonatal and Paediatric intensive care units, University Hospitals, ^cSchool of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

International Journal for Quality in Health Care 2010; 22(3): 170-178

Risk and pharmacoeconomic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units

ISABELLA DE GIORGI^{1,2}, CAROLINE FONZO-CHRISTE¹, LAURENCE CINGRIA¹, BÉATRICE CAREDDA³, VALÉRIE MEYER³, RICCARDO E. PFISTER³ AND PASCAL BONNABRY^{1,2}

¹Department of Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, ²School of Pharmaceutical Sciences, Universities of Geneva and Lausanne, Geneva, Switzerland, and ³Neonatal and Paediatric Intensive Care Units, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
Address reprint requests to: Prof Pascal Bonnabry, Department of Pharmacy, Geneva University Hospitals, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva 14, Switzerland. Tel: +41-22-382-39-74; Fax: +41-22-382-39-70; E-mail: pascal.bonnabry@hcuge.ch, <http://pharmacie.hug-ge.ch>

Accepted for publication 11 March 2010

Abstract

Objective. To analyse safety risks in injectable medications. To assess the potential impact and pharmacoeconomic aspects of safety tools.

Design. The injectable drug process was prospectively assessed using a failure modes, effects and criticality analysis. Criticality indexes were estimated based on their likelihood of occurrence, detection probability and potential severity. The impact of 10 safety tools on the criticality index was calculated and extrapolated to all drugs injected daily. Yearly costs for a reduction in criticality by 1 point (=1 quali) per day were estimated.

Setting. Paediatric and neonatal intensive care units in a University Hospital.

Participants. Two paediatric nurses, a neonatologist, three hospital pharmacists.

Interventions. Qualitative and quantitative risk assessment.

Main Outcome Measures. Failure modes, criticality indexes, cost-efficacy ratios.

Results. Thirty-one failure modes identified, with the mean of their entire criticality indexes totalling 4540. The most critical failure mode was microbial contamination. The following gains were predicted: 1292 quali (46 500 per day by extrapolation) from ready-to-use syringes, 1201 (72 060) by employing a clinical pharmacist, 996 (59 780) from double check by nurses and 984 (59 040) with computerized physician order entry. The best cost-efficacy ratios were obtained for a clinical pharmacist (1 quali = 0.54 euros), double check (1 quali = 0.71 euros) and ready-to-use syringes (1 quali = 0.72 euros). Computerized physician order entry showed the worst cost-efficacy ratio due to a very high investment costs (1 quali = 22.47 euros).

Conclusion. Based on our risk and pharmacoeconomic analyses, clinical pharmacy and ready-to-use syringes appear as the most promising safety tools.

Keywords: paediatrics, risk assessment, FMECA, hospital pharmacy services, cost-efficacy analysis, intensive care

Introduction

Medication errors are causing significant harm to hospitalized patients with high economic implications; the risk is particularly high in intensive care units [1]. Although medication errors and adverse drug events (ADEs) have received substantial attention in adults, relatively few published reports have addressed this issue in children. Information on paediatric medication use, particularly in neonates, is often lacking [2].

Paediatric patients need weight-based dosing, which necessitates more calculations than for adults [3]. In addition, the range of licensed medications in appropriate dosage forms is limited, thus often requiring complex dose and dilution calculations before administration. Previous studies have identified an error rate of 13–84% in hospitals when preparing and administering intravenous drugs to infants and children [4–6]. Dose calculations are a common contributor to medication errors, with a factor 10 error being among the most common

[7]. In a 6-week prospective study in two university paediatric institutions, Kaushal *et al.* [8] found that medication errors occurred for 5.7% of prescriptions. Although the preventable ADEs rate was similar to that found in adult inpatients, errors with the potential to cause harm were three times more likely to occur in paediatric inpatients.

Awareness is growing that prospective risk analysis approaches as used in a number of high hazard industries need to be applied to health care [9, 10]. Among other methods, the 'failure modes, effects and criticality analysis' (FMECA) is a well-described tool to systematically assess a process. It identifies possible or likely errors ('failure modes'), and gauges what their effect may be even before they take place [11]. FMECA includes a quantitative evaluation of the criticality of each failure mode, and compares the top critical events in different process organizations, allowing a simple estimation of the impact of new tools on patient safety even before their implementation.

The objectives of the current study were to perform a prospective risk analysis to quantitatively evaluate the safety of the current injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units (PICU and NICU) of our University Hospital, with a special focus on the preparation and administration steps. We compared the potential impact of 10 safety tools on risk of ADEs and also classified these tools using pharmacoeconomic criteria.

Method

Setting

The study was based on the activity of the PICU (10 beds) and the NICU (15 beds) of the Geneva University Hospitals (2000 beds).

Current injectable medication process in the PICU and NICU. At the time of analysis, prescriptions were handwritten by the medical staff. Drug dispensing was performed by nurses from a ward stock, the stock being refilled by global orders to the central pharmacy. Nursing staff transcribed the orders to the nurse care plan and selected the drug from the ward stock for preparation and administration. No horizontal laminar flow hood (HFLA) was used for the preparation, but parenteral nutrition and some other drugs were compounded at the pharmacy. The name of the drug, the flow rate and the concentration of the solution were written on a sticky label for the prepared injectable. No systematic double check of the preparation (calculation, drugs used, dilution) was performed by a second nurse. Injectables were administered using syringe or volumetric pumps. No in-line filters were used with infusion lines. There was no clinical pharmacist integrated in any units but regular visits were organized by a pharmacist to discuss problems of preparation and administration of drugs with nurses.

In the meantime, a computerized physician order entry (CPOE) named Clinisoft[®] and including clinical decision-support systems like monitoring of vital functions, information on drugs, patient history, laboratory and radiology results has been implemented.

Design

A FMECA was performed by a multidisciplinary team (two specialized nurses, a neonatologist and three hospital pharmacists) [12]. The analysis focused on the entire medication process of injectables, from prescription to administration, with a special attention to preparation and administration steps.

FMECA risk analysis. A brainstorming strategy was used to determine all possible ways the injectable medication process might fail. Each team member had to write down all risks and possible failures they could envisage. These suggestions were then assembled and organized during a common discussion to become the failure modes. An Ishikawa's diagram was built to organize them step by step (Fig. 1).

Three frequently used drugs with different characteristics were chosen as models for injectables: gentamicin for antibiotics and other common injectables; morphine for analgesics and narcotics; dopamine for vasoactive and monitored drugs. The likelihood of occurrence of each failure mode for each model drug was classified from 1 to 10, the severity of the potential effect for the patient from 1 to 9 and the probability to detect the failure from 1 to 9. The evaluation was carried out according to standardized tables, taking care to remain coherent in ranking similar events [12]. Scores were obtained by consensual quotation in the team. In particular, occurrence was supported by data from the systematic critical incident reporting of the two ICUs. The criticality index of each failure mode was calculated by multiplying the frequency, severity and detection scores, yielding a minimum of 1 and a maximum of 810. The top 10 critical failure modes were determined by ranking the mean criticality indexes of the three model drugs.

Ten tools to improve safety were chosen empirically (Table 1). Their potential benefit on the criticality indexes of the three model drugs was again assessed by the FMECA method.

The term 'quali' (plural: quali) was created to allow a convenient transposition from the notion of criticality to the quality gain in the medication process. One quali was defined as a reduction of the criticality index by one point. Quali for the top 10 critical failure modes were compared between the different safety tools analysed.

Generalization for economic estimate. As required in economic analyses, an extrapolation to the use of all daily injectable drugs was performed for each safety improvement tool (see Table 1), using data compiled during a large survey performed during the year 2003 in the same units [13]. On average, 7 patients with 8 drugs per day were hospitalized in the PICU and 14 patients with 3 drugs in the NICU (overall a total of 98 drugs per day). About 60 drugs were used as injectables.

Cost analysis. Cost analysis was performed from a hospital perspective. The required investment in euros per year was calculated for each tool (at the time of publication: 1 euro = 1.50 CHF = 1.43 USD = 130.90 JPY). Only direct costs were considered. Only medical supplies such as syringes, needles, in-line filters, face masks, etc. were taken into account

De Giorgi et al.

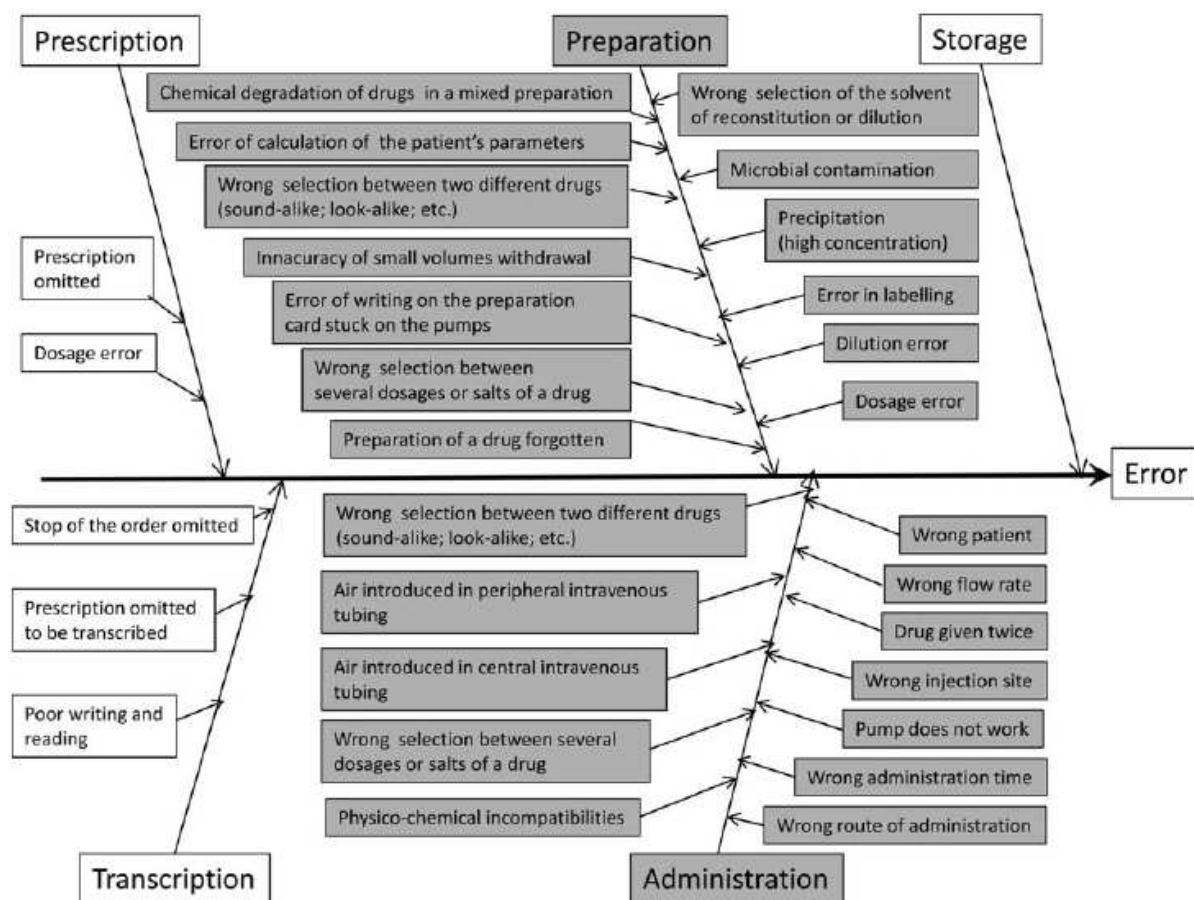


Figure 1 The Ishikawa's diagram illustrating the five steps of the medication process with their associated failure modes.

for simple additional measures of asepsis, intermediate dilution, in-line filters and vials of dilution. Additional human resources were necessary for double check by nurses and clinical pharmacist. The nurse's double-checking time at each potential failure point was estimated at 20 s [14]. The total time for all injectable drug checks was converted into euros using the local wages scale (100% salary for nurse with intermediate level of experience = 45 000 euros per year). The daily time requirements for a clinical pharmacist for both units were estimated to 50% (half-salary for pharmacist with intermediate level of experience = 40 000 euros per year). The tasks considered for the clinical pharmacist were (i) to check the correct use of drugs by nurses through specific though not systematic interventions concerning preparation (respect of concentration; of solvent; etc.) and administration (detection of physicochemical incompatibilities; check the flow rate according to concentration of the solution, etc.) and (ii) audits of the drugs stock (organization; fridge, etc.). For the CPOE, initial investment costs and maintenance costs during 1 year were estimated at 1 million euro and 300 000 euros, respectively. The estimations of initial investment and maintenance costs have been provided by the head of medical informatics' team of the hospital. These costs are specific for a system to be used in the intensive care environment (adults

and children), but cover the whole cost of the electronic patient record (not only the CPOE). For HFLA, the estimated costs included an initial investment plus the cost of aseptic preparations in the units. We estimated that 15 drugs could be provided in ready-to-use syringes (CIVAS), and we calculated the costs of development (3620 euros by drug), as well as their production cost (1.21 euros per syringe), based on our previous experience. The drug planner induced no costs [15].

Cost-efficacy analysis. The cost in euros required for an improvement of one quali per day was calculated for each safety improvement tool by dividing the investment per year by all yearly quali (extrapolation from all daily injected drugs).

Sensitivity analysis. A sensitivity analysis was performed to evaluate the influence of variations in estimated parameters on total costs (Table 1).

Results

The medication process of injectables was split up into five major steps, prescription, transcription, preparation, administration and storage. A total of 31 failure modes were determined during the brainstorming sessions (Fig. 1).

Table 1 The 10 safety tools, their associated costs, the percentage of injectable drugs injected daily affected by each safety tool, the extrapolated number used to multiply mean criticality index, and the parameters for sensitivity analysis, together with their estimated variation

Safety tool	Associated costs	Percentage of affected injectable drugs (normalized per day)	Extrapolated number to multiply mean criticality index (max = 60)	Sensitivity analysis: parameters with estimated variations
Current situation	No costs	100%	60	Free
Computerized physician order entry	Initial investment and maintenance	100%	60	- 964 800 euros on mean cost per year = initial investments written off after 5 years
Double check by nurses	Human resources	100%	60	± 5 s spent for a check
Clinical pharmacist	Human resources	100%	60	± 10 years of experience
Ready-to-use syringes	Development & production costs	60% could be prepared as ready-to-use syringes	36	± 0.31 euros on price of a syringe (R & D)
Vial of dilution	Medical supplies	45% concerned by a withdrawal of a small volume (<0.5 ml)	27	± 0.42 euros on price of a vial
Intermediate dilutions	Medical supplies	45% concerned by a withdrawal of a small volume (<0.5 ml)	27	No variation
In-line filters	Medical supplies	70% administered via a central line	42	± 2 in-line filters used by day (filters blocked; number of patients or central line)
Simple additional measures of asepsis	Medical supplies	72% not ready-to-use	42	No variation
Horizontal laminar airflow hood in the unit	Initial investment and medical supplies	72% not ready-to-use	42	- 7236 euros on mean cost per year = initial investments written off after 5 years
Drug planner	No costs	16% administered at unusual dosing interval (e.g. every 18 h)	10	free

FMECA risk analysis

The criticality indexes calculated from the frequency, severity and detection scores estimated by the team for each failure mode are summarized in Table 2. The average sum of all criticality indexes was 4540. Among the model drugs, gentamicin totalized the greatest sum of criticality index, followed by morphine and dopamine. The most critical failure mode (mean criticality index = 432) was microbial contamination during the preparation of medicines. The top 10 critical failure modes concerned mainly preparation (5 failure modes), followed by administration (4) and transcription (1). Top failure modes for preparation were microbial contamination (432), dosage errors (343), dilution errors (312), labelling errors (224) and selection errors (171). Top failure modes for administration were physicochemical incompatibilities (330), wrong flow rate (317),

selection error (208) and drug given twice (194). The failure mode during transcription was poor writing and reading (235).

Generalization for economic estimate

In a total of 4540 criticality points averaged between the model drugs (272 400 criticality indexes per day by extrapolation), we expected to gain 1292 quali (46 500) with CIVAS, 1201 (72 060) with a clinical pharmacist, 996 (59 780) with double check by nurses, 984 (59 040) with CPOE, 555 (23 296) with in-line filters, 457 (12 348) with vial of dilution, 408 (17 122) with HFLA, 170 (4590) with intermediate dilution, 144 (6192) with simple additional measures of asepsis and 98 (951) with the drug planner.

The differences in quali of each safety tool for the top 10 critical failure modes are shown in Fig. 2. For the most

De Giorgi et al.

Table 2 Failure modes and criticality indexes for the model drugs (top 10 of failure modes in grey)

Failure modes		During the study			Mean criticality index
		Gentamicin	Morphine	Dopamine	
Prescription	Dosage error	245	105	48	133
	Prescription omitted	126	54	18	66
Transcription	Prescription omitted to be transcribed	105	12	9	42
	Poor writing and reading	224	224	256	235
Preparation	Stop order omitted	60	40	16	39
	Error of writing on the preparation card stuck on the pumps	126	126	144	132
	Wrong selection between two different drugs (sound-alike, look-alike, etc.)	160	7	48	72
	Wrong selection between several dosages or salts of a drug	252	252	8	171
	Wrong selection of the solvent of reconstitution or dilution	162	81	96	113
	Microbial contamination	432	432	432	432
	Preparation of a drug forgotten	245	24	18	96
	Dosage error	343	294	392	343
	Dilution error	336	216	384	312
	Error of calculation of the patient's parameters	168	120	120	136
	Error in labelling of a prepared drug	192	224	256	224
	Precipitation (high concentration)	72	35	35	47
	Chemical degradation of drugs in a mixed preparation	108	105	56	90
	Inaccuracy of small volumes withdrawal	45	60	108	71
Administration	Pump doesn't work	56	48	72	59
	Wrong flow rate	343	294	315	317
	Physicochemical incompatibilities	336	360	294	330
	Drug given twice	392	126	64	194
	Wrong administration time	378	72	56	169
	Wrong selection between two different drugs (sound-alike, look-alike, etc.)	96	56	32	61
	Wrong selection between several dosages or salts of a drug	336	280	8	208
	Wrong route of administration	28	28	70	42
	Wrong injection site	56	28	98	61
	Wrong patient	196	196	80	157
	Air introduced in central intravenous tubing	48	64	192	101
	Air introduced in peripheral intravenous tubing	24	32	96	51
	Storage	Storage (protection for light, temperature control of drugs, expiry date)	48	30	36
Total		5738	4025	3857	4540

critical failure mode, i.e. microbial contamination, five safety tools allowed a gain in quali. The greatest improvement of 384 quali was obtained with CIVAS whereas intermediate dilution was associated with a loss of quali (-72). Six safety tools gained quali for the second most critical failure mode, dosage errors during preparation. For the third most critical failure mode, the wrong flow rate, almost none of the proposed tools allowed a significant safety improvement.

Cost-efficacy ratio

Cost in euros per year and associated gain in quali for each tool are represented in Fig. 3. The 10 tools are laid out in four

quadrants, according to yearly costs gained per quali and total quali gained. Intervals were calculated with the sensitivity analysis. The best cost-efficacy ratio were obtained for a clinical pharmacist (1 quali = 0.54 euros), for double check by nurses (1 quali = 0.71 euros) and for CIVAS (1 quali = 0.72 euros). The CPOE showed the worst cost-efficacy ratio due to the very high investment costs (1 quali = 22.47 euros).

Discussion

Our work confirms that FMECA is a feasible tool for a proactive assessment of the injectable medication process in

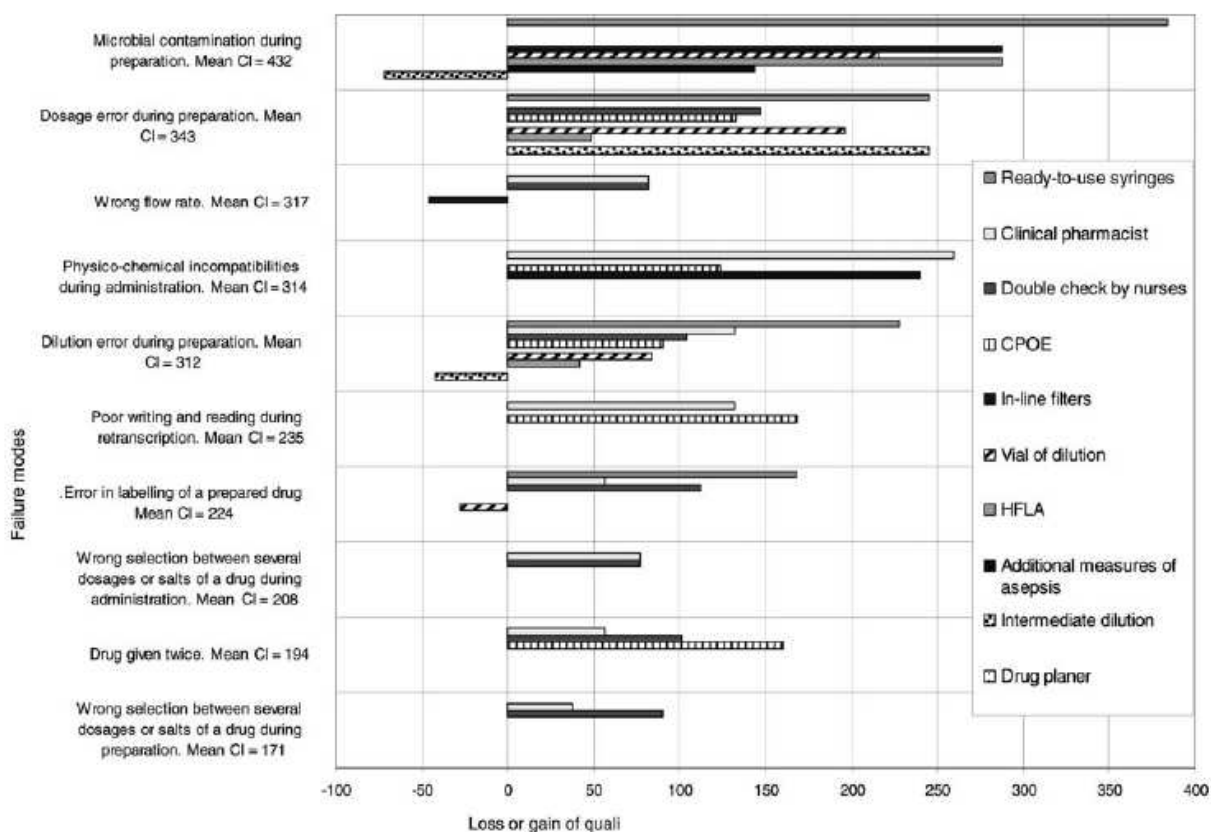


Figure 2 Top 10 of failures modes and comparative gain or loss of quali for each safety tool (mean CI = mean criticality index).

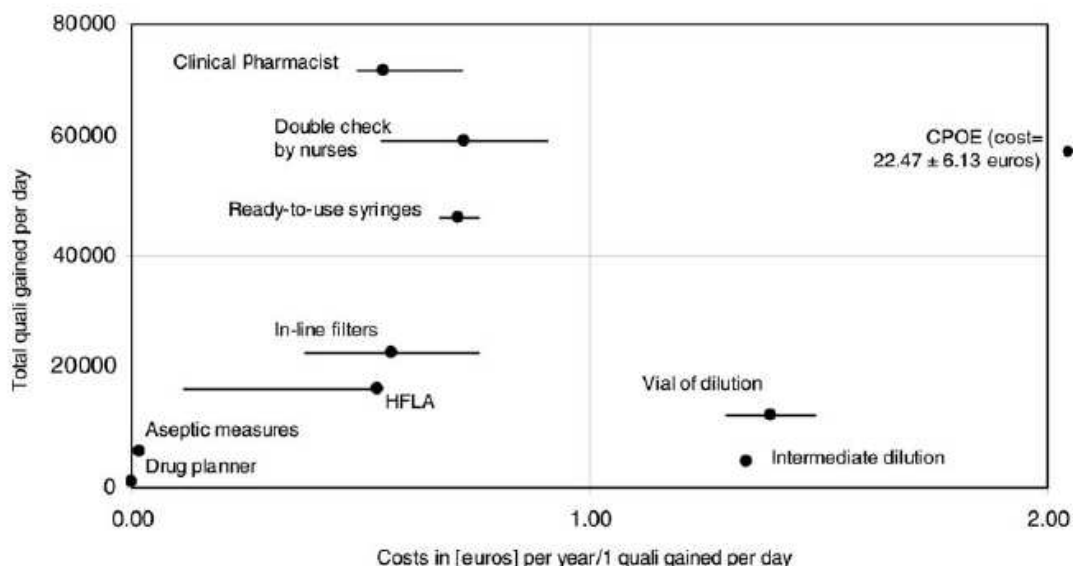


Figure 3 The 10 safety tools are laid out in four quadrants, according to yearly costs to gain 1 quali per day and total quali gained per day. Intervals were calculated with a sensitivity analysis.

the PICU and NICU, even before the occurrence of adverse events. As most medication errors are multi-factorial, an FMECA was particularly useful in that it

allowed consideration of the global medication process. Such errors are difficult to study and FMECA is a novel approach to predict the most cost-effective interventions.

De Giorgi *et al.*

These would then need to be tested and measured in PICUs and NICUs.

Unlike other reports, we voluntarily did not focus exclusively on prescriptions by examining also the preparation and administration steps, which are seldom investigated in the literature [16]. Prot *et al.* [17] for instance analysed and classified drug administration errors but did not include errors occurring during the preparation step. However, such specification appears to make sense, since errors at the administration stage have been found to be the most common ones in paediatric patients [18].

In our current work, microbiological contamination during preparation was the most critical failure mode. A similar result was found in a recently published large multi-centre audit of six European hospital departments [19]. Aseptic procedures required for the safe preparation of intravenous drugs were frequently violated by staff, often unaware of the potential harm. CIVAS offer a safe alternative to reduce microbiological contamination and dilution errors and avoid drug wastage. An earlier development of ready-to-use vancomycin syringes for our NICU was very satisfying [20]. HFLA alone was unable to significantly reduce risks of microbiological contamination as it requires qualified operators, standardized protocols and a quality control procedure to be efficient.

The difficulties encountered when preparing infusions from concentrated stock solutions in intensive care units are highlighted in the literature [21, 22]. To further improve preparation in paediatrics, the most critical step in this FMECA, we have begun studying the safest procedure with the best accuracy for solutions prepared by three different techniques: (i) small volumes withdrawn as currently, (ii) intermediate dilutions and (iii) standardized vials of dilution.

The most cost-effective way of reducing the criticality of injectable drugs was expected for a clinical pharmacist in the NICU and PICU. Physicochemical incompatibilities during administration were one of the most critical failure modes, and its improvement was worthy of note. Our results agree with numerous publications demonstrating the benefit of a paediatric clinical pharmacist, particularly in the prescription step [23, 24]. One study reported savings of \$9135 per year in a 10-bed PICU of a university-affiliated children's hospital [25].

The use of in-line filters was proposed in order to reduce microbiological contamination of injectable medications, but there is no convincing evidence so far of their efficiency in preventing catheter-related infections [26]. The advantages of such devices are a reported reduction of phlebitis, and the elimination of air, filtration of particulate contaminants and drugs precipitates. The fact that in-line filters cannot be used with colloids and blood and may complicate drug administration by adsorption and are expensive has to be considered in the cost-efficacy analysis [27].

Some drugs with uneven administration times, such as gentamicin, are particularly prone to wrong administration times. To avoid errors in the calculation of the correct administration time, a drug planner giving the time of next injection based on the last injection may be used [15]. This

simple tool can be used for all drugs with uneven injected times. Although the impact of this tool is limited, its cost is virtually zero.

CPOE improved a considerable number of failure modes, but at high relative costs. A number of publications advocate the positive impact of a CPOE on drug prescription and administration safety in paediatric inpatients [28, 29]. However, CPOE for paediatric drug management may also introduce new errors unseen with the previous paper prescription [30]. Han *et al.* [31] even reported an increase in mortality from 2.8 to 6.6% in a paediatric referral centre after implementation of a commercially available CPOE system. This unexpected result was only partially attributable to the new prescription tool itself, and was associated with major changes in the organization processes. Such contradictory results highlight the difficulty of a successful implementation of a CPOE, no doubt influenced by the quality and the exhaustiveness of the program itself, but also by numerous technical, organizational, cultural and human factors. CPOEs are often included in more complete electronic patient record systems, and their high costs may be justifiable as their advantages extend well beyond the specific safety issues of injectable drugs.

Overall, the two major interests of an FMECA are its simple application and the quantitative character of the evaluation made possible by combining three complementary factors. The evaluation is easy to perform and not too time-consuming. A FMECA is therefore very helpful to decide and prioritize actions to be taken. Moreover the active brainstorming and discussion necessary to find consensual benchmarks contribute to the development of a very clear and shared vision of the process organization, accounting for all the different perspectives. The structured analysis allows constructive, objective and respectful discussions. Team members noticed that they gained extensive comprehension on each other's constraints.

The major limitation of FMECA is an unavoidable subjectivity component. As the team becomes larger and multidisciplinary this bias is minimized. In the current study, we obtained consensual benchmarks between all members of the team, thus guaranteeing the highest possible objectivity. To further limit variability, the scores were based on explicit criteria published earlier [12]. It should be noted that the specific mark found for a failure mode is not an essential result, as the main goal is to rank risks and compare orders of magnitude. A further limitation is that it is impossible to assess the impact of a combination of multiple failures on a specific outcome. However, the separate analysis of each failure mode is also an advantage as it leads to a deeper understanding of the risk associated to each step, thus allowing targeted improvements. The FMECA method has not been fully validated but is recommended by the Institute for Healthcare Improvement [32].

Our results on criticality of injectable medication are specific to our local situation. Conclusions may not be directly applicable to the injectable medication process in every PICU. However, the impact of some safety tools on the criticality can easily be generalized. Most of the reported

failure modes also concern other institutions and our data appear as a good starting point to locally repeat a similar evaluation of the medication process.

Conclusion

The use of a prospective risk analysis such as FMECA has allowed a quantitative evaluation of the safety of paediatric patients in connection with the injectable medication process. The FMECA allowed generating tools for continuous safety improvement by modelling the relative safety gain for specific tools or new developments. Based on a pharmacoeconomic analysis in our local setting, the involvement of a clinical pharmacist and the introduction of ready-to-use syringes for selected drugs have been shown to be the most cost-effective tool.

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge Prof. Bernard Testa for the careful reading of the article.

References

1. Apkon M, Leonard J, Probst L *et al.* Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Qual Saf Health Care* 2004;**13**:265–71.
2. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;**80**:F142–F145.
3. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: from neonates to adolescents. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;**58**:4–14.
4. O'Hare MC, Bradley AM, Gallagher T *et al.* Errors in administration of intravenous drugs. *BMJ* 1995;**310**:1536–7.
5. Bruce J, Wong I. Parenteral drug administration errors by nursing staff on an acute medical admissions ward during day duty. *Drug Saf* 2001;**24**:855–62.
6. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ* 2003;**326**:684.
7. Koren G, Haslam R. Pediatric Medication Errors: predicting and preventing tenfold disasters. *J Clin Pharmacol* 1994;**34**:1043–5.
8. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C *et al.* Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;**285**:2114–20.
9. Crane J, Crane F. Preventing medication errors in hospitals through a systems approach and technological innovation: a prescription for 2010. *Hosp Topics* 2006;**84**:3–8.
10. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Medical errors, sentinel events, and accreditation. 2000. A report to the Association of Anesthesia Programs Directors 28 October.
11. Institut for Healthcare Improvement. *Failure Modes and Effects Analysis (FMEA)*. <http://www.ihi.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/Tools/> (28 November 2008, date last accessed).
12. Williams E. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm* 1994;**29**:331–7.
13. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. *Safety of Preparation and Administration of Paediatric Drugs (In French)*, Pharmacy of University Hospitals of Geneva, Switzerland. http://www.hcuge.ch/Pharmacie/ens/dess/diplome_idgp.pdf (28 November 2008, date last accessed).
14. Bonnabry P, Baalbaki R, Ackermann M *et al.* *Impact of a Checklist on Reliability of Final Check at Patient Bedside: Illustration with Anti Cancer Chemotherapies [abstract]*. EAHP Congress, Bordeaux, March 2007. http://www.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/pb_checklist_eahp07.pdf (28 November 2008, date last accessed).
15. Bousson CL, Carreda B, Hardy B *et al.* *Drug Planner: A Decision Tool to Plan the Administration of Antibiotics (in French)*, Paediatric and Neonatal Intensive Care Units and Pharmacy of University Hospitals of Geneva, Switzerland: Quality days 2007. http://www.hcuge.ch/Pharmacie/rd/posters/qualhug07_disquodose.pdf (28 January 2009, date last accessed).
16. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG *et al.* Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. *Eur J Pediatr* 1998;**157**:769–74.
17. Prot S, Fontan JE, Alberti C *et al.* Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients. *Int J Qual Health Care* 2005;**17**:381–9.
18. Raju TN, Kecskes S, Thornton JP *et al.* Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet* 1989;**2**:374–6.
19. Cousins DH, Sabatier B, Begue D *et al.* Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* 2005;**14**:190–5.
20. Griffiths W. Formulating IV drugs for neonatal intensive care. *Hospital Pharmacy Europe* 2003;**10**:78–80.
21. Parshuram CS, Ng GY, Ho TK *et al.* Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med* 2003;**31**:2483–7.
22. Wheeler DW, Degnan BA, Sehmi JS *et al.* Variability in the concentrations of intravenous drug infusions prepared in a critical care unit. *Intensive Care Med* 2008;**34**:1441–7.
23. Simpson N, Stallard P. Referral and access to children's health services. *Arch Dis Child* 2004;**89**:109–11.
24. Folli HL, Poole RL, Benitz WE *et al.* Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987;**79**:718–22.
25. Krupicka MI, Bratton SI, Sonnenthal K *et al.* Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;**30**:919–21.
26. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, u.s. *Pediatrics* 2002;**110**:e51.

De Giorgi *et al.*

27. Maddox RR, John JF, Brown LL *et al.* Effect of inline filtration on postinfusion phlebitis. *Clin Pharm* 1983;**2**:58–61.
28. Potts AL, Barr FE, Gregory DF *et al.* Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 2004;**113**:59–63.
29. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R *et al.* Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics* 2007;**119**:e77–e85.
30. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H *et al.* Medication errors related to computerized order entry for children. *Pediatrics* 2006;**118**:1872–9.
31. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST *et al.* Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics* 2005;**116**:1506–12.
32. Institute for Healthcare Improvement. *Failure Modes and Effects Analysis (FMEA)*. 2009. www.QualityHealthCare.org.

Evaluation expérimentale de la justesse & de la précision des seringues et des techniques de préparation pour les prélèvements de faible volume

Experimental assessment of the best preparation technique to withdraw accurately and precisely low volumes of solution with a syringe

Running title: Withdrawal of low volumes with a syringe

Isabella De Giorgi^{a,b}, Serge Rudaz^b, Sandrine Fleury-Souverain^a, Caroline Fonzo-Christe^a, Pascal Bonnabry^{a,b}

^a Pharmacy, Geneva University Hospitals , ^b School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

Submitted to the *American Journal of Health-System Pharmacy*

Keywords

Intravenous drug administration; preparation technique; accuracy; precision; syringe measurements; neonatal intensive care unit; paediatric intensive care unit; low-volume injections

Abbreviations

NICU - Neonatal intensive care unit

PICU - Pediatric intensive care unit

IV - Intravenous

Correspondence

Prof Pascal Bonnabry, PhD

Pharmacy

University Hospitals

4, rue Gabrielle Perret-Gentil

1211 Geneva 14

Switzerland

Phone: +41 22 382 39 74

Fax: +41 22 382 39 70

E-mail: Pascal.Bonnabry@hcuge.ch

<http://pharmacie.hug-ge.ch>

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Abstract

PURPOSE

The lack of adapted drugs in pediatric and neonatal intensive care units forces to withdraw low-volumes of concentrated drugs solutions. The accuracy and the precision of different syringes sizes and techniques for the preparation of very low doses were experimentally tested.

METHODS

Part A: 28 operators have withdrawn volumes from 0.01 to 10 mL (17 withdrawals repeated 6 times) with different syringes sizes (1, 2, 5, 10, 20 mL; Terumo®) and detachable needles. 2856 measurements by weighing were made. Accuracy was expressed by comparing the mean measured with the targeted volume [%] and the precision as confidence intervals [%]. Maximal variability of $\pm 15\%$ was tolerated.

Part B: 1:20 dilutions of procaine 0.2 mg/mL were prepared by 19 operators (9 nurses; 10 pharmacists/technicians) with 3 different preparation techniques (1: low-volume withdrawals; 2: intermediate dilution; 3: vial of dilution). 171 samples were analyzed by UV spectrophotometry.

RESULTS

Part A: Accuracy and precision decreased in parallel for each syringe size with the decrease of the withdrawn volume. With the 1 mL syringe, volumes inferior to 0.3 mL were outside the tolerated range.

Part B: Low-volume withdrawals gave the worst results (accuracy=118%, CV=23%). Intermediate dilution was the most accurate (102%) but the less precise (30%) and use of a vial of dilution was the best with an accuracy of 106% and a CV of 8%.

CONCLUSION

The need to prepare very low doses of injectables for children induces a risk of imprecision and inaccuracy. Precision limits have been determined for different syringes sizes and a synoptic chart was elaborated to help select the suitable syringe. The lowest volume that can be withdrawn safely with a 1 mL syringe is 0.3 mL. When very low doses are needed, the use of a prefilled vial of dilution offers a simple, accurate and precise alternative.

Introduction

Many essential drugs administered to ill children are not licensed or labeled for this particular use, and low dose from commercially medication solutions manufactured for adults are injected to children.¹ High concentrations of solutions lead to dilutions or low-volume withdrawals when drugs are prepared for pediatric patients.

In a survey of preparation and administration of drugs in pediatric (PICU) and neonatal (NICU) intensive care units in the Geneva University Hospitals, 223 out of 860 withdrawals (25.6%) were equal or inferior to 0.5 mL.² The drugs concerned were antibiotics as amoxicilline, cefazoline, gentamicin, vitamins as α -tocopherol, phytomenadione and other medications as epoetin α , frusemide and midazolam. Hundred and twenty-three (14.3%) withdrawals, including all the epoetin α administration, were inferior to 0.25 mL. The preparation technique should be accurate and precise enough to avoid inadvertent under or over dosage. Indeed the consequences of dose errors may be worse in young children than in adults because they have more limited biological reserves to buffer errors and cannot communicate about adverse effects they may experience.³

Discrepancies between ordered and delivered concentrations of infusions have been quantified in several studies.⁴⁻⁶ In a study in NICU and PICU, 150 out of 232 infusions (65%; 95% confidence intervals 58-71%) were outside the $\pm 10\%$ accepted standard and two-fold or greater errors were found in 13 cases (6%; 95% confidence intervals 3-9%).⁷ In addition to tiredness of operators, use of concentrated stock solution and preparation of small dose volumes were described as contributing factors to the occurrence of a concentration error.⁸

In our PICU and NICU, the usual preparation technique is to use syringes (Terumo®) with detachable needles to directly withdraw the needed dose volume - even if it is very low - in order to avoid intermediate dilution that could be associated with a risk of tenfold error.⁹ In the hospital pharmacy, pharmacists and technicians are frequently faced with the same problem during the preparation of total parenteral

nutritions for premature infants, during ophthalmic preparations and sometimes during cytotoxic reconstitutions.¹⁰

The international standards tolerate $\pm 5\%$ inaccuracy on volume of manufactured syringes and industry standards have a tolerance of $\pm 10\%$ on drug concentration of manufactured medicine.^{11,12} Parshuram *et al.* predicted a maximal cumulative error due to several inaccuracies that could be up to 38%.⁷ Fontan *et al.* theoretically determined that volumes less than half of the total capacity of a syringe (i.e. less than 0.5 mL for the 1 mL-syringe) are inaccurate.¹³

The first study worrying about the accuracy and precision of syringes and small volumes injected concerned the administration of insulin in pediatrics.¹⁴⁻¹⁶ The influence of deadspace has also been demonstrated to affect significantly the doses with small volumes.¹⁷⁻¹⁹ Then, the pens have showed more accuracy and precision than insulin syringes.²⁰⁻²³ Other studies have investigated the accuracy of various types of non-insulin syringes with detachable needles and demonstrated that if large syringes were used to inject small volumes of medication, the volumes of medication administered were less accurate and more variable than those administered with smaller syringes, but the limits of each size of syringe were never systematically explored.^{24, 25}

To the best of our knowledge, no experimental study extensively investigated the lowest volume that could be withdrawn with an acceptable precision and accuracy with syringes with detachable needles. Moreover, few alternatives have been investigated to allow very low-volume withdrawals.

The first objective of this study was to measure the performance (accuracy and precision) of different syringes sizes with detachable needles for volume of injections inferior to the half of their total capacity. The lowest volumes that could be withdrawn with an acceptable accuracy and precision were determined. The second part of the study compared the performance of three different preparation techniques, to bring practical solutions when very low doses of drugs are needed.

Methods

Materials

Part A

Polypropylene syringes Terumo® of different sizes were used:

- 1mL-syringe graduated in 0.01mL increments,
- 2mL-syringe graduated in 0.1mL increments,
- 5mL-syringe graduated in 0.2mL increments,
- 10mL-syringe graduated in 0.5mL increments;
- 20mL-syringe graduated in 1.0mL increments.

Needles Terumo® (18 gauge) were used with all syringes.

An analytical balance (Mettler Toledo, Model AT261 deltarange®, Inc., Greifensee, Switzerland) was used to determine weights. The balance was accurate to 0.00001 [g], i.e. 0.00001 [mL] of water ($d=0.1/0.01\text{mg}$). It had an autocalibration facility.

Part B

Stock Solution of Procaine (SSP): aqueous solution of 0.2 [mg/mL] of procaine was prepared by weighing Procaine HCl (Hänseler; Herisau; n° 2001070326)

Vial of dilution: vials were prefilled with 9.5mL of sterile water with the Baxa Repeater® peristaltic pump (specifications: volume entry range between 0.01 and 9.999mL; accuracy of $\pm 10\%$ at 0.2 mL; $\pm 5\%$ at 0.4 mL; $\pm 2\%$ at 1 mL)

Part A: determination of the lowest acceptable volume that can be withdrawn from different syringes sizes

Procedure

28 operators (14 pediatric nurses from PICU and PICU and 14 hospital pharmacists and technicians) have withdrawn doses of sterile water and injected them into tared cupules using a separate syringe and detachable needle for each measurement. The prepared volumes were measured by weighing using an analytical balance in the laboratory of the hospital pharmacy. At room temperature the sterile water was assumed to weigh 1 [g/mL]. The obtained values were hidden from operators. The operator was careful to expel all air bubbles by gently tapping the syringes.

The accuracy and precision were determined for 17 withdrawals (6 replicates of each, for statistics) with:

- a) the 1mL-syringe for 0.01mL, 0.05mL, 0.1mL, 0.5mL and 1.0mL withdrawals;
- b) the 2mL-syringe for 0.1mL, 0.5mL and 1.0mL;
- c) the 5mL-syringe for 0.2mL, 1.0mL and 2.6mL;
- d) the 10mL-syringe for 0.5mL, 1.0mL and 5.0mL;
- e) the 20mL-syringe for 1.0mL, 2.0mL and 10.0mL

Overall 2856 measurements were made by operators.

Statistics

Accuracy has been expressed comparing the mean prepared volume with the targeted volume in [%]. The precision has been expressed with coefficient of variation (CV) and 95% confidence intervals (95% CI). The CV was estimated as the standard deviation (SD). The 95% CI was estimated as 2 x SD. Data were expressed as means of accuracy with CV and CI. A variability of $\pm 15\%$, being the sum of syringes and drug concentrations tolerances, around the true value has been tolerated.

Part B: comparison of 3 different techniques to prepare very low volumes of solution

Procedure

A 1:20 dilution of the SSP has been prepared (0.01 mg/mL) by 19 operators (9 nurses and 10 pharmacists/technicians) following three different preparation techniques.

- a) **Preparation technique 1: low-volume withdrawal.** Withdraw 0.1 mL of SSP with the 1 mL-syringe (Terumo®), transfer this volume into a 2 mL-syringe (Terumo®) and fill up to 2 mL with sterile water;
- b) **Preparation technique 2: intermediate dilution.** Withdraw 1 mL of SSP with the 1 mL-syringe (Terumo®), transfer into a 10 mL-syringe (Terumo®) and fill up to 10 mL with sterile water. Transfer 1 mL of this solution into a 2 mL-syringe (Terumo®) and fill up to 2 mL with sterile water;
- c) **Preparation technique 3: vial of dilution.** Withdraw 0.5 mL of SSP with the 1 mL-syringe (Terumo®), transfer in a vial of dilution prefilled with 9.5 mL of sterile water.

Each dilution has been repeated in triplicate. A total of 171 samples have been prepared and analyzed.

Analytical method

The maximal wavelength in UV spectrophotometry has been measured with an aqueous solution at 0.005 mg/mL of procaine HCl. A maximal absorbance of 0.37 with at $\lambda=288.2$ [nm] was found.

The validation of the method was based on the protocol proposed by the SFSTP commission.²⁶ Six independent stock solutions have been prepared weighing 20 mg of procaine HCl diluted in 100 mL sterile water. Two of them were considered as calibration standards and the four ones were used as validation standards. For each solution, 0.8 mL, 1.0 mL and 1.2 mL have been withdrawn with an analytical pipette and diluted in 20 mL sterile water to reach 80%, 100% and 120% of the

targeted concentration (0.01mg/mL). These manipulations have been repeated twice and 36 absorbances have been measured. During 3 series the protocol has been repeated from the weight of the 6 solutions. (Table 1)

Table 1: Validation of the procaine HCl assay by UV spectrophotometry

<i>Concentration of procaine HCl [%]</i>	<i>Accuracy [%]</i>	<i>Repeatability [%]</i>	<i>Intermediate precision [%]</i>
80%	100.1%	0.9%	1.0%
100%	100.1%	1.4%	1.4%
120%	99.8%	1.3%	1.2%

After data treatment, the validated method has been used to dose the solution of procaine prepared with the three preparation techniques using an analytical pipette to substitute the syringes and finally the withdrawals of the 19 operators.

Statistics

The accuracy has been calculated comparing the mean dosed concentration and the targeted concentration in percent.

The precision has been expressed with the coefficient of variation (CV).

The variabilities inter-preparation methods and inter professional groups have been determined with a one-way analysis of variance (ANOVA; $\alpha=0.05$), using Statgraphics Centurion XV, version 15.10.

Results

Part A: determination of the lowest acceptable volume that can be withdrawn from different syringes sizes

The mean accuracies with their CV and 95% CI in percent for the 28 operators with each syringe are presented in Table 2. Results outside the range of tolerance are shown in grey.

Table 2: Performances of withdrawals with syringes Terumo®. Accuracy in %, coefficient of variation (CV) and 95% confidence interval (CI) in %. N(syringes)= 28 operators x 6 replicates. In grey measures outside the tolerance, $\pm 115\%$ (accuracy and 95% confidence intervals)

Targeted volume	1mL-syringe Terumo®	2mL-syringe Terumo®	5mL-syringe Terumo®	10mL-syringe Terumo®	20mL-syringe Terumo®
0.01mL	150.1% CV=31.3% [87.6%-212.6%]	-	-	-	-
0.05mL	115.6% CV=15.4% [84.8%-146.4%]	-	-	-	-
0.1mL	104.3% CV=11.2% [81.9%-126.7%]	126.5% CV=10.1% [106.3%-146.7%]	-	-	-
0.2mL	-	-	126.6% CV=12.2% [102.2%-151.0%]	-	-
0.5mL	100.2% CV=3.2% [93.8%-106.6%]	101.1% CV=3.6% [94.0%-108.2%]	-	113.9% CV=9.9% [94.1%-133.7%]	-
1.0mL	99.7% CV=0.9% [98.0%-101.4%]	98.7% CV=1.5% [95.7%-101.7%]	101.1% CV=6.3% [88.5%-113.9%]	106.9% CV=4.6% [98.0%-115.8%]	103.8% CV=10.0% [83.8%-123.8%]
2.0mL	-	-	-	-	101.5% CV=2.9% [95.7%-107.3%]
2.6mL	-	-	100.5% CV=3.5% [93.5%-107.5%]	-	-
5.0mL	-	-	-	100.8% CV=1.1% [98.7%-102.9%]	-
10.0mL	-	-	-	-	99.6% CV=1.2% [97.3%-101.9%]

The volume of 1 mL has been withdrawn with every syringe size and the better precision and accuracy have been obtained with the smallest one (1 mL). The results demonstrated that the precision and the accuracy of injections depended on the relative volume withdrawn: the decrease of this percentage causes an increase of errors for both accuracy and precision.

With the smallest 1 mL syringe, withdrawals inferior to 0.3mL were not precise and inferior to 0.05 mL were not accurate (Figure 1). A volume of less than 30% of the capacity was not acceptable in terms of accuracy and precision.

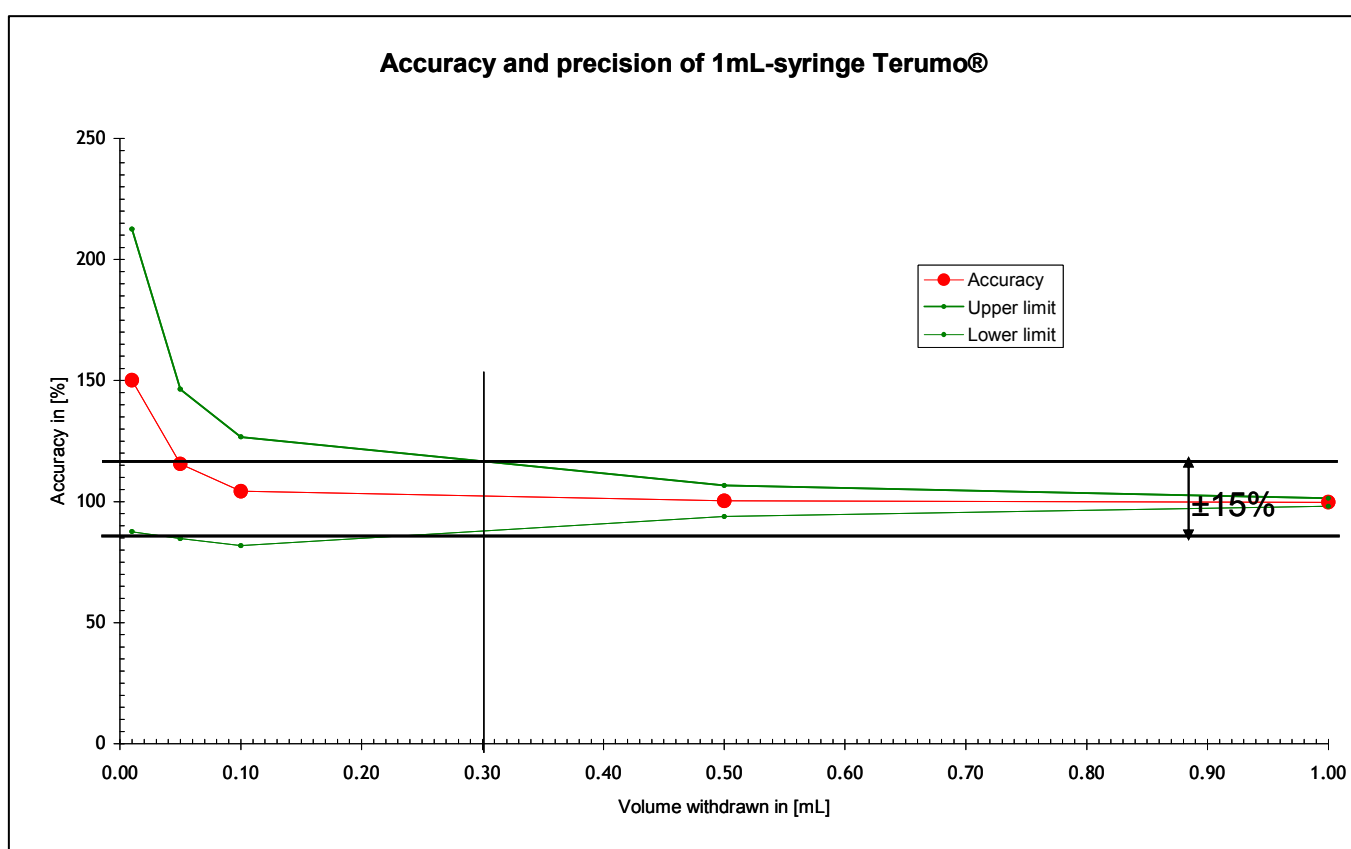


Figure 1: Accuracy [%] and precision [\pm 95% confidence interval] of withdrawals with 1mL-syringe. The two horizontal black lines delimit the tolerated range of \pm 15% around the targeted concentration. The lowest volume with an acceptable accuracy and a precision is 0.3 mL.

A synoptic chart was created to guide the operators to select the best syringe according to the targeted volume (Figure 2). The red zones indicate the volumes that must not be withdrawn with the syringes. The green zones are the recommended one. In between the orange zones represent zones where the use is possible but not recommended: it is preferable to select a smaller syringe.

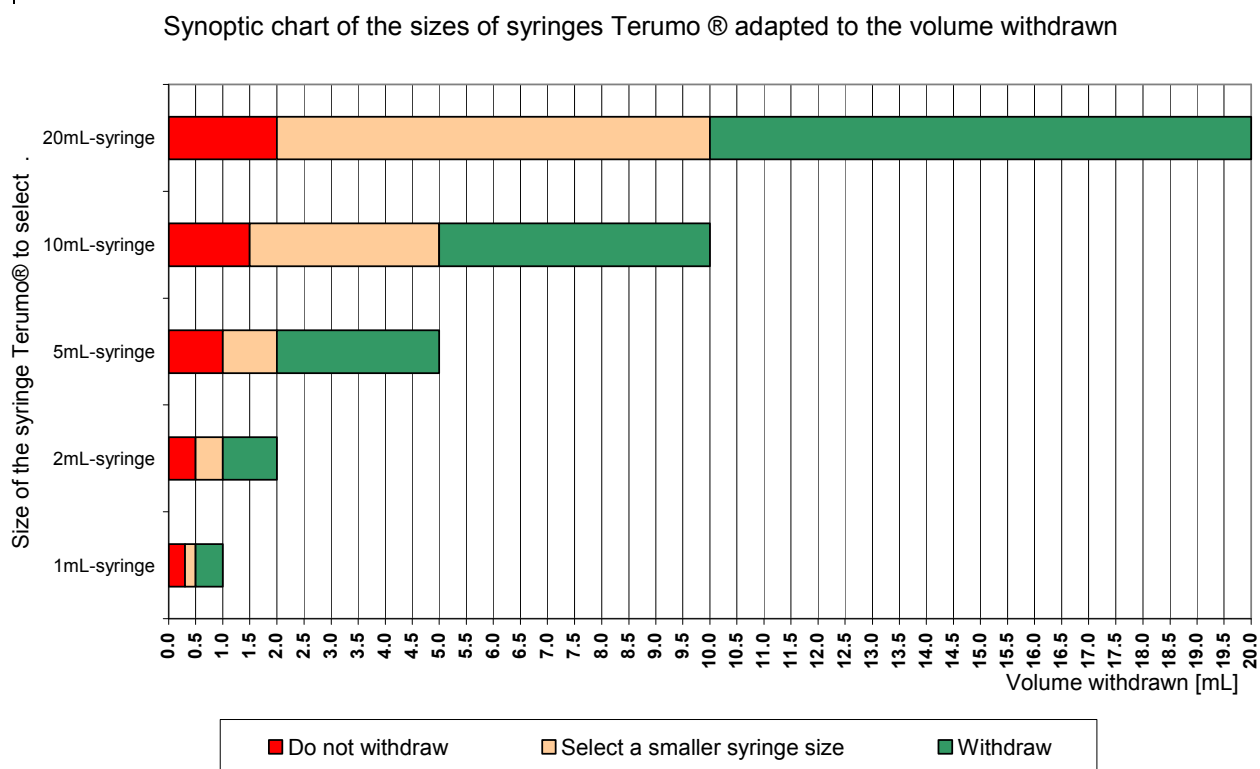


Figure 2: Synoptic chart of the sizes of syringes adapted to the volume withdrawn

Part B: comparison of 3 different techniques to prepare very low volumes of solution

For all operators (n=19), low-volume withdrawal presented a mean accuracy of 118% and a CV of 23% (Figure 3). It was the less accurate preparation technique.

Moreover, there was a statistically significant difference between the two professional groups

Nurses (n=9): Accuracy= 133%; CV= 26%;

Pharmacist/Technician (n=10): Accuracy= 106%; CV= 11%), $p < 0.0005$.

Intermediate dilution presented a mean accuracy of 102% and a CV of 30% (n=19 operators). It was the most accurate and the less precise technique.

Use of a prefilled vial of dilution showed a mean accuracy of 106% and a CV of 8%. It was the most precise technique.

The comparison of the three preparation techniques indicated that they were not equivalent ($P=0.002$; $\alpha=0.05$) (figure 3). The technique n°2 and n°3 were similar in terms of accuracy. A problem of accuracy has clearly been demonstrated for the preparation technique n°1 in the nurses group.

For all preparation techniques, the CVs of the 19 operators were spread between 4 to 46% and for 9 of them (5 nurses; 4 pharmacists/technicians) the variability was superior to 10%.

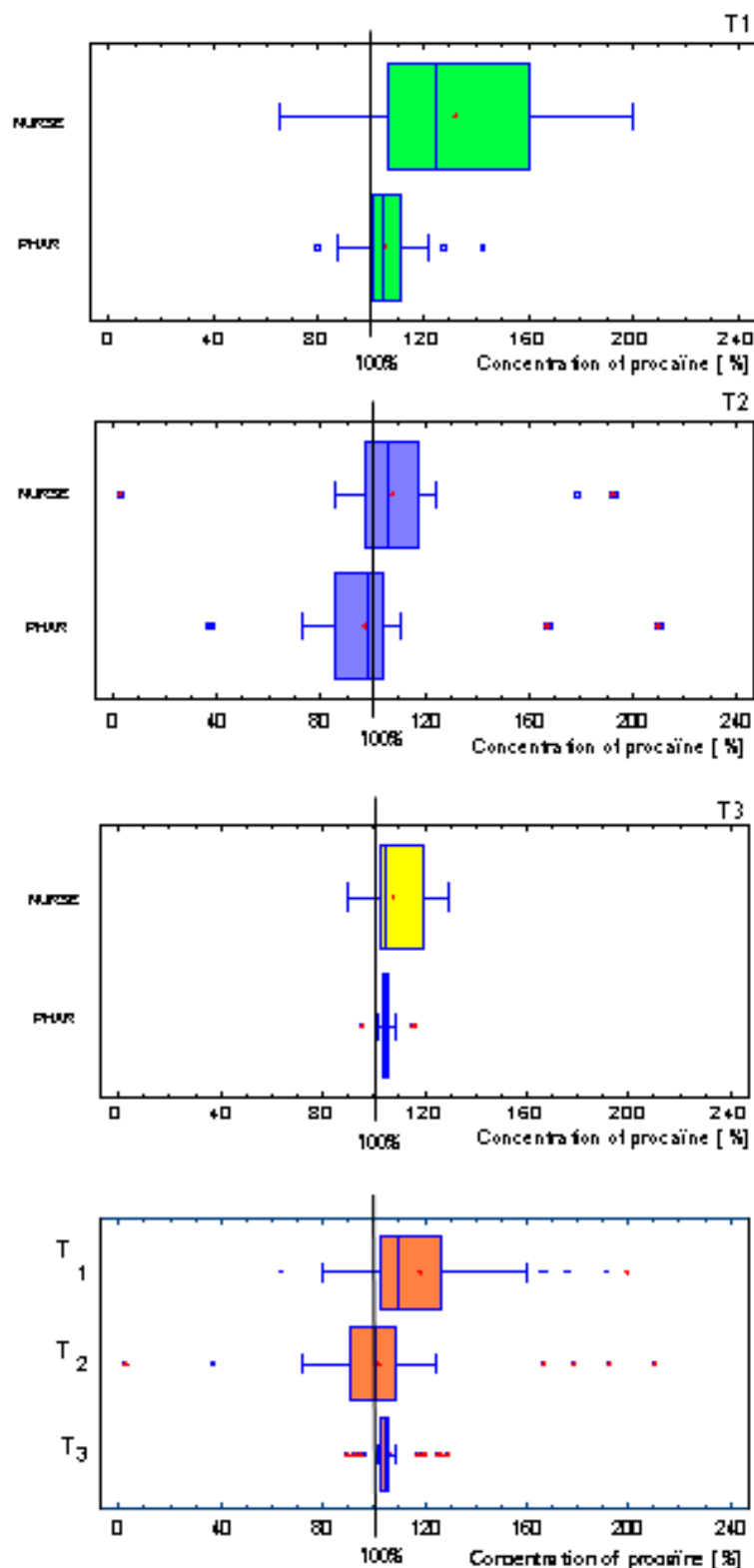


Figure 3:

Box-plots of procaine HCl concentration in [%] for nurses (NURSE) versus pharmacists/technicians (PHAR) according to the 3 preparation techniques (T1: low volume withdrawal, the preparation technique being used in NICU and PICU; T2: intermediate dilution; T3: vial of dilution) and a box-plot comparing the 3 preparation techniques (pooled population)

Discussion

The practice in pediatric and neonatal intensive care units requires accurate administration of potent drugs. Effective and safe therapy depends on the delivery of a known quantity of medication. Most drug formulations on the market are not adapted to pediatric needs and withdrawal of low-volumes of concentrated solutions is frequent. The amount of drug injected depends on two factors: the concentration and the volume of the injected solution. Deviations from the intended quantities of these two factors might contribute to therapeutic failures (if underdosed) or toxicity (if overdosed). It has been generally assumed that any volume can be delivered accurately by using the syringe with the lowest capacity that will accommodate that particular volume. However, the limits of accuracy and precision of different syringes sizes and the validation of a preparation technique usable to prepare very low doses are not fully documented.

This study has shown the performance of different syringes sizes (Terumo®) and confirmed that the smaller ones gave more repeatable results than larger syringes in measuring the same low targeted volume, even for the very small volumes less than the half of the total syringe capacity. For higher volumes, there was no difference in terms of accuracy and precision that were all included in the tolerated range. Similar conclusions have been showed in previous studies with BD® syringes with detachable needles but they did not systematically identify the limits of each syringe.

A minimal volume for each syringe has to be respected, below which the withdrawal is not recommended. For the 1 mL-syringe, the smallest available, the limit determined in our study was 0.3 mL. In the literature, the smallest volume withdrawn was 1 mL with Thobani *et al.* and 0.5 mL with Erstad *et al.*^{24, 25} In the study of Raju *et al.*, no volume limits were searched but information about very low volumes was shown.²⁷ Twenty measurements of 20 different 1 mL-syringes (Terumo®) with detachable needles (30 gauges) for two volumes have been weighted (400 measurements of 0.1 mL and 400 measurements of 0.05 mL). They obtained for 0.1 mL a mean volume of 92% ±6.5% (SD) and for 0.05 mL a mean volume of 87% ±12% (SD). Our data were in accordance with these results, but Raju

et al. showed a tendency to have underweighing whereas our results suggested overdosing.

International rules of good sampling practice do not exist, but should be edited to help operators. The choice of the syringe size in function of the volume to withdraw could be guided by a synoptic chart that shows visually which syringe is the most appropriate to withdraw the desired volume (Figure 2). This pocket chart can be distributed to nurses in wards and technicians in the pharmacy.

Owing to the impossibility to adequately withdraw volumes of solution inferior to 0.3mL, a preparation technique must be proposed for very low doses administration. The low volume withdrawal method evaluated in this study (preparation technique n° 1) involving 0.1mL withdrawals, simulated the preparation technique currently used in clinical practice in our NICU and PICU. It confirmed the results of the first part of this study, and showed an unacceptable precision and accuracy.

The technique involving an intermediate dilution (preparation technique n°2) reached the best accuracy in delivering low volumes via syringe. This was also suggested by several authors who support this preparation technique commonly used in all chemical laboratories to prepare stock solutions.^{22, 28-30} However the results showed an important variability (CV 30%), probably due to the multiple manipulations. Successive dilutions have the potential to introduce error by missing a step of dilution, and tenfold drug overdoses in NICU have been commonly described.^{9,#} The consequences of such errors are so high that this preparation technique cannot be recommended in wards.

The last technique involving a prefilled dilution vial provided more accuracy and precision and could offer a simple alternative to very low withdrawals.

Similarly, Narvaez *et al.* have compared the accuracy of dilution using three different preparation techniques by pharmacists, ophthalmologists and ophthalmic

De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, et al. Risk and Pharmacoeconomic Analyses of the Injectable Medication Process in the Paediatric and Neonatal Intensive Care Units. *Int J Qual Health Care* - submitted

assistants.³¹ The first preparation technique was called “Innate”, i.e. to reach a dilution of 0.4 mg/mL of a drug by a method of the own devising. By comparison to our proposed technique, this method was not standardized. The second technique was similar to the presented “Intermediate dilution” but the volume to withdraw equaled 0.1 mL instead of 0.5 mL in our study. The third technique was called “Duane’s protocol” which consisted to withdraw 0.1mL of the stock solution, to place in a 10 mL sterile vial, to add 3.9 mL of solvent in order to obtain a final concentration of 1 mg/mL. The Duane’s method obtained the smallest standard deviation and the best mean concentration and all professionals groups preferred the simplicity of the method. In our study, the vial of dilution has the advantage to be prefilled, reducing even more manipulation and improving accuracy and precision because of the filling by a pump. Based on our results, the use of a vial of dilution has already been implemented in our pediatric hospital for dilution of epoetin β and recently for enoxaparin.

Another alternative to circumvent the problem of concentrated drug solutions is the development by the hospital pharmacy of ready-to-use syringes. They also reduce the risk of microbiological contamination, medication errors with fewer calculations as well as reducing drug wastage and costs. For example the first mandates obtained from the NICU by our hospital pharmacy were to develop IV preparations of vancomycin and midazolam.³²

In the presented work, a range of disposable plastic syringes with detachable needles was used. It might be that greater accuracy could be achieved by using tuberculin syringes of 0.3mL but such equipment with undetachable needle is not used in clinical practice for aseptic reasons.¹⁸ In our hospital pharmacy, the use of 0.3 mL tuberculin syringes is common for very low volumes withdrawals in aseptic conditions, principally during the preparation of parenteral nutritions. Casella *et al.* have determined the accuracy and the precision of syringes for insulin 30U (Benton-Dickinson, undetachable needles).¹⁶ They concluded that injections less than 2.0U (0.02mL) had an unacceptably large error with Insulin syringe and recommended that insulin be diluted if the prescribed dose is less than 2.0U (0.02mL). Therefore, for very low withdrawals of volumes, tuberculin syringes (with increments calibrated in mL) of 0.3mL could be an accurate and precise

alternative. But, this alternative can not be connected with a catheter in order to inject the drug. It remains applicable only for subcutaneous or intramuscular injections.

The inter-professional variability was not significant ($\alpha=0.05$) except for low volume withdrawal technique but the final result was anyway outside the tolerance. We observed a large interindividual variability and atypical operators in each professional group. A focus on training for both the nurses and operators in the pharmacy is necessary, for example with a periodical validation system as a Standard Operating Protocol, inspired by the method used in the first part of this study.

The results of the 1mL-syringe in the first experiment were compared to the performance of a Baxa® pump Repeater for withdrawals of 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 and 1.0mL (6 replicates of each; 30 measurements). The accuracy and precision of the pump were conform when the volume to withdraw were superior to the specified limit (0.2mL) (for 0.5 mL: 104.3% CV=1.4 [101.6%-107.0%]; for 1.0 mL: 104.9% CV=0.8 [103.3%-106.5%]), but were outside the tolerance for very low volumes (for 0.01 mL: 112.9% CV=7.5 [107.9%-127.9%]; for 0.05 mL: 94.2% CV=16.5 [61.2%-127.2%]; for 0.1 mL: 104.6% CV=8.2 [88.3%-120.9%]). The pump presented a systematic error on accuracy of + 5% for 0.1mL. It had a constant noise of ± 0.006 mL and punctual events of - 0.02 mL (2.5%), probably due to air bubble. These results have shown a comparable precision to humans for the very low volumes. The advantage of such a system is its high reliability, whereas human can occasionally make mistake. Its use is of particular interest in the pharmacy when repetitive filling have to be completed. However, the risk of systematic error is present and a regular calibration is needed. Furthermore the risk of particular events as air bubbles could happen without any interception in opposite to human eye based on checking.

Thereby, among all the parameters that influence variability between the dose prescribed to the ill children and what they really received, the step of medication preparation should not be neglected. McMillan *et al.* suggested prescribing both the dose weight and the volume in order to improve awareness of the impractical

nature of these prescriptions in the PICU in terms of volume to withdraw.³⁴ On the other hand, an effort must be achieved by the pharmaceutical industry on the concentration of initial drug solutions which need to be adapted for pediatrics. Allegaert *et al.* have studied the impact of a pediatric vial available in the market on the accuracy with which an intended neonatal dose can be measured using the calculation of pharmacokinetic parameters.³⁵ Even if the use of pediatric vials over the adult vial did not automatically mean that tenfold errors did not occur, the plasma concentration of the drug was more within the target zone and there was less variability in pharmacokinetic parameters.

Based on two large experimental studies, our work confirms previously published studies, and adds several important informations. It has demonstrated the limits of each syringe size and allowed the development of safe and validated procedures for the withdrawal of liquid during preparation of injectables, particularly adapted to the PICU and NICU settings. For volumes superior to 0.3 mL, a synoptic chart has been edited to help choosing the most appropriate syringe size. When doses corresponding to volumes under 0.3 mL have to be prepared, the syringes available in the care units were neither accurate nor precise. The use of a vial of dilution was the best alternative to the withdrawal of very low volumes of solution.

Our study also presents some limitations. The data were generated in an experimental setting, outside the wards. Indeed, the reality in the PICU and NICU is more stressful, less ergonomic and the time dedicated to preparation more restricted. One can hypothesized less precise preparations and a higher risk of errors in professional situation in comparison with the results of our study. Moreover, the simulations were done with aqueous solutions, but some drugs are more difficult to withdraw because of higher viscosity or the presence of surface active agents. These drawbacks are relative, as the objective of our study was to validate general procedures. For that purpose, the involvement of a very strict and standardized environment was favorable.

Conclusion

The absence of adapted drug concentration of medicines for pediatric patients leads to take risks during the preparation of injectables in NICU and PICU. Multiple dilutions or very low volumes withdrawals induce variability or errors in the dose really prepared in comparison with the prescribed dose. The lowest volume that can be withdrawn with an acceptable accuracy and precision with the 1mL-syringe with detachable needle is 0.3mL. For smaller volumes, the use of a vial of dilution offers a simple, accurate and precise dilution technique. Based on these results, the procedures actually in place in the NICU and PICU of our hospital should be modified.

References

1. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:703-18
2. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. University of Geneva. January 2005. Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en pédiatrie. [Security of preparation and administration of drugs in Paediatrics]. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_idg.pdf (assessed 2009 Jan 8)
3. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285:2114-20
4. Allen EM, Van Boerum DH, Olsen AF, Dean JM. Difference between the measured and ordered dose of catecholamine infusions. *Ann Pharmacother.* 1995;29:1095-100
5. Goldsmit G, Salas G, Càceres GP, et al. Indometacina: dosis administrada versus dosis indicada. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104:10-14
6. Wheeler DW, Degnan BA, Sehmi JS, Burnstein RM, et al. Variability in the concentrations of intravenous drug infusions prepared in a critical care unit. *Intensive Care Med.* 2008;34:1441-7
7. Parshuram CS, Ng GY, Ho TK, et al. Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med.* 2003;31:2483-7
8. Parshuram CS, To T, Seto W, et al. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ.* 2008;178:42-8
9. Chappell K, Newman C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F483-4
10. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J HealthSyst Pharm.* 1997;54:904-12
11. ISO 7886-1:1993. Sterile hypodermic syringes for single use - part 1: syringes for manual use. Chap. 9. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 1993
12. EMEA. CPMP/QWP/486/95:1996. Note for guidance on manufacture of the finished dosage form. London, United Kingdom: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 1996

13. Fontan JE, Mille F, Brion F, et al. Drug administration to paediatric inpatient. *Arch Pediatr*. 2004;11:1173-84
14. Arnott RD, Cameron MA, Stepanas TV, Cohen M. Insulin syringes: dangers of dead space. *Med J Aust*. 1982;2:39-40
15. Bell DS, Clements RS Jr, Perentesis G, et al. Dosage accuracy of self-mixed vs premixed insulin. *Arch Intern Med*. 1991;151:2265-9
16. Casella SJ, Mongilio MK, Plotnick LP, et al. Accuracy and precision of low-dose insulin administration. *Pediatrics*. 1993;91:1155-7
17. Berne C, Eriksson G, Lundgren P. How accurate are insulin mixtures prepared by the patient? *Diabetes Care*. 1986;9:23-6
18. Watanachai A, Suprasongsin C. Deadspace: a potential error in concentration of medication during dilutional process in neonates. *J Med Assoc Thai*. 2003;86:1128-32
19. Berman W Jr, Whitman V, Marks KH, et al. Inadvertent overadministration of digoxin to low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 1978;92:1024-5
20. Lee SN, Wong AH, Mayer A, Walker SE. Accuracy and reproducibility of syringe measurements. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:1166-9
21. Silva SR, Clark L, Goodman SN, Plotnick LP. Can caretakers of children with IDDM accurately measure small insulin doses and dose changes? *Diabetes Care*. 1996;19:56-9
22. Gnanalingham MG, Newland P, Smith CP. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Dis Child*. 1998;79:59-62
23. Keith K, Nicholson D, Rogers D. Accuracy and precision of low-dose insulin administration using syringes, pen injectors, and a pump. *Clin Pediatr*. 2004;43:69-74
24. Thobani SU, Steward DJ. The accuracy and variability of bolus injections with different sized syringes. *Can J Anaesth*. 1992;39:198-201
25. Erstad AJ, Erstad BL, Nix DE. Accuracy and reproducibility of small-volume injections from various-sized syringes. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:748-50
26. Rozet E, Ceccato A, Hubert C, et al. Analysis of recent pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation. *J Chromatogr A*. 2007;1158:111-25

27. Raju JR, Weinberg DV. Accuracy and precision of intraocular injection volume. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:564-6
28. Bhambhani V, Beri RS, Puliye J. Inadvertent overdosing of neonates as a result of the dead space of the syringe hub and needle. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F444-5
29. Tréluyer JM. Errors of drug administration by intravenous route in children. *Arch Pediatr.* 2005;12:924-6
30. Kozler E, Scolnik D, Jarvis AD, Koren G. The effect of detection approaches on the reported incidence of tenfold errors. *Drug Saf.* 2006;29:169-74
31. Narvaez J, Wessels IF, Mattheis JK, Beierle F. Intravitreal antibiotics: accuracy of dilution by pharmacists, ophthalmologists, and ophthalmic assistants, using three protocols. *Ophthalmic Surg.* 1992;23:265-8
32. Griffiths W. Formulating IV drugs for neonatal intensive care. *Hospital Pharmacy Europe.* 2003;10:78-80
33. Dutta A, Malhotra SK, Khoche S. Tuberculin syringes: a convenient way to administer intravenous anesthetics in neonates and infants. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:501-2
34. McMillan C, Young SM, Anderson BJ. Practicality of dose prescriptions in a paediatric intensive care unit. *Paed Perinat Drug Ther.* 2007;8:96-100
35. Allegaert K, Anderson BJ, Vrancken M, et al. Impact of a paediatric vial on the magnitude of systematic medication errors in neonates. *Paed Perinat Drug Ther.* 2006;7:59-63

Evaluation d'outils prévenant les incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie

Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units

Isabella De Giorgi^{a, b}, Bertrand Guignard^a, Caroline Fonzo-Christe^a, Pascal Bonnabry^{a, b}

^a Hospital Pharmacy, University Hospitals of Geneva, ^b School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

Pharm World & Sci 2010;32(4):520-529

Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units

Isabella De Giorgi · Bertrand Guignard ·
Caroline Fonzo-Christe · Pascal Bonnabry

Received: 30 May 2009 / Accepted: 24 May 2010 / Published online: 17 June 2010
© Springer Science+Business Media B.V. 2010


Abstract *Objective* Intravenous drug administration in neonatal (NICU) and paediatric intensive care units (PICU) is critical because of poor venous access, polymedication, fluid restriction and low infusion rate. Risk is further increased by inadequate information on the physicochemical compatibility of drugs. Eight decision-supporting tools were hence evaluated to improve the detection of drug incompatibilities in paediatric wards. *Setting* NICU and PICU, University hospital. *Method* Eight tools (*Thériaque* 2007, *Stabilis* 3, *Perfysi* 2 databases; *KIK* 3.0 software; *Neofax* 2007 handbook; *King* 2008 *Guide*, *CHUV* 9.0, *pH* 2007 cross-tables) were assessed by two pharmacists using 40 drug pairs (20 incompatible; 20 compatible) frequently prescribed in PICUs and NICUs. *Trissel's 14th Ed.* handbook served as the gold standard. Four criteria were evaluated (each with a maximum of 250 points): *accuracy* (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values), *completeness* (number of drug pairs documented), *comprehensiveness* (presence of 16 different items), and *applicability* (by combining the time needed by 7 pharmacists to classify 5 drug pairs, plus an evaluation of their design, usefulness, reliability and ergonomics, using visual analogy scales). The percentage of non-compliant answers

(NCA) was calculated for both the performing pharmacists and the tools. *Main Outcome Measure* Global score of drug incompatibilities (accuracy + completeness + comprehensiveness + applicability). *Results* *Thériaque* obtained the best global score (840/1000 points), followed by *pH* (807), *CHUV* (803), *Perfysi* (776), *Neofax* (678), *King Guide* (642), *Stabilis* (584) and *KIK* (523), respectively. The highest scores were reached by *Thériaque* for accuracy (234/250); *Thériaque* and *pH* for completeness (200/250); *Thériaque* and *Perfysi* for comprehensiveness (218/250); and *pH* for applicability (298/250). The range of pharmacists' NCAs was between 9% (4/45 NCAs) and 33% (15/45), whereas that for drug pairs was between 10% (6/63) and 30% (19/63). The range of NCAs for tools was between 6% (2/35, *pH*) and 49% (18/35, *Perfysi*). *Conclusions* *Thériaque* proved outstanding as a drug-incompatibility tool. However, all resources showed some shortcomings. The large ranges of pharmacists' NCAs shows that such an assessment is subject to different interpretations. Standard operating procedures for drug-incompatibility assessment should be implemented in drug-information centres. Tools with low NCA percentage, such as the *pH* or *CHUV* tables, may be useful for nurses in ICUs.

Keywords Drug-incompatibilities · Intensive care · Neonatology · Paediatrics · Switzerland · Tools

I. De Giorgi · B. Guignard · C. Fonzo-Christe ·
P. Bonnabry (✉)
Hospital Pharmacy, University Hospitals of Geneva, 4, rue
Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva 14, Switzerland
e-mail: Pascal.Bonnabry@hcuge.ch
URL: <http://pharmacie.hug-ge.ch>

I. De Giorgi · P. Bonnabry
School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva,
University of Lausanne, Geneva, Switzerland

 Springer

Impact of findings on practice

- The tools available to evaluate drug incompatibilities perform differently and those using such tools need to be aware of their scope and limitations.
- Currently, the *Thériaque* database excels as decision-support tool for drug incompatibilities.

Introduction

Preventable adverse drug events (ADEs) in paediatric inpatients occur at rates similar to those in adults but have a 3-fold increased danger of causing harm and occur mainly with intravenous (IV) medications [1, 2]. Chemical and physical incompatibilities between IV drugs that are mixed before administration represent preventable ADE and their detection before occurrence has a high impact on the accuracy of drug therapy [3]. Physical incompatibilities between IV drugs may lead to precipitation and catheter obstruction, blood-vessel irritation or embolism. Nevertheless, the real clinical consequences of drug precipitation have only been documented for a few drugs and parenteral nutrition [4–7]. Paediatric drugs are characterised by frequent off-label and unlicensed use [8]. In this context, it often happens that official recommendations for drug preparation and administration cannot be applied strictly [9]. In neonatal intensive care units (NICUs) and paediatric intensive care units (PICUs), IV administration is most critical because of multiple factors. The location of the injection site is further away from the delivery system than that in adults, allowing parents to carry their baby in their arms. This prolongs the time required for drug delivery [10]. Under some conditions (e.g., in very small infants), the infusion rates are so slow that the time required for the onset of drug infusion may be as long as several hours [11]. Because of the limited amount of fluid that infants can tolerate, fluid restriction causes medication and nutrition by the IV route to become more complicated [12]. It increases the risk of thrombophlebitis due to incomplete dissolution of drug when insufficient volume of solvent is used. In ICUs, patients receive several IV drugs through the same venous access, often simultaneously, because of high number of medications and limited vascular access. The occurrence of physicochemical incompatibilities in PICUs has demonstrated a large variability with a frequency ranging from 0.2 and 25% [13–15]. For example, in a Swiss study on PICUs, a rate of 3.4% of drug pairs was incompatible [16]. This study has also highlighted the lack of information for many drug pairs, i.e. 10.3% of them were not documented in the literature.

No international guideline exists for the clinical management of drug incompatibilities. Different decision-supporting tools such as handbooks, cross-tables and databases are available with essentially pertinent information about physical and chemical incompatibilities.

Aim of the study

The objectives of this study were to compare eight tools for drug-compatibility assessment to find methods for both (a)

standardisation of their use by hospital pharmacists in drug-information centres, and (b) selection of tools that might be directly applied by staff nurses in NICUs and/or PICUs.

Methods

Tool selection

To select tools used regularly to evaluate physicochemical incompatibilities, a query was sent through the forum of the Swiss Association of Administration and Hospital Pharmacists. Different types of decision-support tools, such as handbooks, databases and cross-tables, were compared. From this investigation, 8 tools were finally selected (Table 1). Swiss tools mainly addressing ICUs and paediatric units were preferred. Since it is considered the most used tool, the *Trissel's 14th Ed.* handbook on Injectable Drugs (14th Edition) was chosen as a gold standard [17]. Three in-house cross-table tools were developed in Swiss hospitals: the *PICU* cross-table (version 9.0) of the *CHUV* (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) [18], Schaffhausen Kantonsspital's *pH 2007* cross-table [19], and the *Perfysi* cross-table and database (version 2) of the Institut Central des Hôpitaux Valaisans [20]. The *Kompatibilität im Katheter (KIK)* database (BIBraun, Switzerland) [21] was the fourth Swiss tool. Two French databases, *Stabilis* (version 3; Infostab, France) [22] and *Thériaque* (version 2007; Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, CNHIM) [23] were also assessed. The *Neofax 2007* handbook (Thomson Healthcare) [24] and the *King 2008 Guide* cross-table wall chart [25], two American information sources, were also included.

Selection of the 40 drug pairs

Drug-pair selection was based on the frequent use of these substances in PICUs and NICUs [11] and on their presence in the gold standard. A drug pair was defined by trade names, international non-proprietary name (INN), concentrations and solvents. A total of 40 drug pairs were defined by a hospital pharmacist (Table 2): 20 were labelled compatible (stable at least for 4 h) and 20 as incompatible, following Trissel's handbook recommendations. The incompatible and compatible drug pairs were differentiated into subgroups of 10 drug pairs each, as follows: immediate incompatibility or incompatible in less than 1 h (defined as I_1), incompatible between 1 and 4 h (labelled I_2), incompatible between 4 and 24 h (C_1) and compatible even after 24 h (labelled C_2). A second hospital pharmacist validated this classification with the gold standard and the 8 tools to preclude ambiguity on the

Table 1 The reference and the tools analysed in this study, along with their respective abbreviations

Comments		Abbreviations
Reference		
Trissel's Handbook, 14th ed., 2007 [17]	Ref.	Handbook; 379 injectable drugs usually used in the United States, based on 2263 references; data on preparation, storage, compatibility and stability during administration
Tool		
CHUV cross-table, v.9.0, 2006 [18]	CHUV	Cross-table; 56 Swiss drugs and 4 solvents; data with an "I" for incompatible, "C" for compatible and "blank" for no data available
KIK software, v.3.0, 2006 [21]	KIK	Software ("Kompatibilität im Katheter"; Compatibility in the Catheter, BJBraun); all the branded Swiss drugs and solvents; suggests the technique of arranging infusions on multilumen catheters; based on laboratory results, reports of evidence and literature; written in German
King cross-table wall chart, 2008 [25]	KING	Cross-table wall chart "Critical Care Admixtures 2008" from the USA; 125 injectable drugs and 2 solvents; symbols "C" for compatibility, "X" for incompatibility, "ø" for conflicting data in literature and "blank" for no data available
Neofax handbook, 20th ed., 2007 [24]	NeoF	Neonatal handbook; more than 180 drugs and the usual solvents applied in neonatology in the USA
Perfysi database, v.2, 2007 [20]	Perf	Association of a cross-table ("OK", "OK+", "OUT", "TO AVOID", "No Data Available" and "TRACKS") and a database, describing the various drug combinations with details such as concentrations, solvents or time in contact; 107 drugs and 4 solvents used in Swiss ICUs; developed by the pharmacy of the Central Institute of Valaisan Hospitals
pH cross-table, 2007 [19]	pH	Cross-table based on a colour system; 147 drugs and 1 solvent; the acidic drugs represented in red, the basic in blue, the neutral in yellow and, finally, the drugs that must never be in contact with others in black. (The yellow drugs could be infused together with the red and blue drugs. The red and blue drugs were defined as compatible with other drugs of the same colour. The black drugs were incompatible with any drug and should not even be in contact with other black drugs); developed by the pharmacy of Schaffhausen's cantonal hospital in the German-speaking region of Switzerland
Stabilis database 3, 2005 [22]	Stab	French database in compact disc read-only-memory or CD-ROM format; 324 monographs including trade names in different countries, stability in simple solution and admixtures, factors that affect stability, incompatibilities, routes of administration and references; based on pictograms; from Infostab, a non-profit making association
Thériaque database, 2007 [23]	Thé	French database available online; all medicines available in France; after selecting the drugs and the solvents, the result was presented in the tabular form, with different items such as concentrations, solvents or contact time; updated five times a week; financed by the CNHIM ("Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament"; National Hospital Centre on Drug Information)

compatibility status of the chosen pairs. For the discrepancies, they discussed in order to find a consensus. When necessary a third pharmacist was asked to arbitrate.

Assessment of tool performance

Tools were classified according to a scoring system that included four criteria (accuracy, completeness, comprehensiveness and applicability)¹ adapted from a study with a similar design in the field of drug-drug interactions [26].

Global score of drug incompatibilities

The *global score* for each tool was obtained by adding the scores of the four criteria.² This score was arbitrarily set at 1000 points for the gold standard with each criterion accounting for 250 points, based on correcting factors.

¹ See Appendix for calculation details.

² *ibid.*

Table 2 The 40 drug pairs

Classification	Trade name 1	Substance (INN) 1	Concentration 1	Solvent 1	Trade name 2	Substance (INN) 2	Concentration 2	Solvent 2	
I	I ₁	1 Augmentin	Amoxicillin/ Clavulanic acid	20/2 mg/ml	NS	Dormicum	Midazolam	5 mg/ml	pur
		2 Calcium Sandoz	Calcium glubionate	100 mg/ml	pur	Indocid	Indo-methacin	1 mg/ml	NS
	3 Antra	Omeprazole	4 mg/ml	pur	Vancocin	Vancomycin	10 mg/ml	G 5%	
	4 Tienam	Imipenem/Cilastatin	5 mg/ml	G 5%	Sodium Bicarbonate	Sodium Bicarbonate	1,4%	pur	
	5 Garamycine	Gentamicin	5 mg/ml	G 5%	Disoprivan	Propofol	1%	pur	
	6 Rocephine	Ceftriaxone	40 mg/ml	G 5%	Diflucan	Fluconazole	2 mg/ml	pur	
	7 Phenydan	Phenytoin	2 mg/ml	G 5%	Sintenyli	Fentanyl	0.025 mg/ml	G 5%	
	8 Actrapid	Insulin	1 UI/ml	G 5%	Digoxine	Digoxin	0.005 mg/ml	G 5%	
	9 Dobutrex	Dobutamine	4 mg/ml	G 5%	Lasix	Furosemide	1 mg/ml	G 5%	
	10 Solu Medrol	Methyl-prednisolone	5 mg/ml	G 5%	Disoprivan	Propofol	1%	pur	
I ₂	1 Klacid	Clarithro-mycin	4 mg/ml	G 5%	Zinacef	Cefuroxime	60 mg/ml	G 5%	
	2 Metronidazole	Metronidazole	5 mg/ml	pur	Augmentin	Amoxicillin/ Clavulanic acid	20/2 mg/ml	NS	
	3 Meronem	Meropenem	50 mg/ml	NS	Calcium Sandoz	Calcium glubionate	4 mg/ml	aqua inj.	
	4 Garamycine	Gentamicin	2 mg/ml	G 5%	Heparine	Heparin	50 UI/ml	pur	
	5 Actrapid	Insulin	1 UI/ml	NS	Zantic	Ranitidine	1 mg/ml	NS	
	6 Dobutrex	Dobutamine	4 mg/ml	G 5%	Konaktion	Phytomena-dione	0.4 mg/ml	G 5%	
	7 Dopamine	Dopamine	0.8 mg/ml	G 5%	Zovirax	Aciclovir	2.5 mg/ml	G 5%	
	8 Dopamine	Dopamine	3.2 mg/ml	G 5%	Lasix	Furosemide	10 mg/ml	pur	
	9 Vancocin	Vancomycin	6.6 mg/ml	G 5%	Heparine	Heparin	50 UI/ml	pur	
	10 Clamoxyl	Amoxicillin	50 mg/ml	G 5%	Sodium Bicarbonate	Sodium Bicarbonate	8,4%	pur	
C	C ₁	1 Corotrop	Milrinone	0.4 mg/ml	G 5%	Dobutrex	Dobutamine	8 mg/ml	G5%
		2 Adrenaline	Epinephrine	0.02 mg/ml	G 5%	Dopamine	Dopamine	3.2 mg/ml	G5%
		3 Dopram	Doxapram	20 mg/ml	pur	Dobutrex	Dobutamine	10 mg/ml	G5%
		4 Actilyse	Alteplase	0.5 mg/ml	G 5%	Dopamine	Dopamine	5 mg/ml	G5%
		5 Dobutrex	Dobutamine	1 mg/ml	G 5%	Magnesium Sulfate	Magnesium Sulfate	2 mg/ml	G5%
	6 Garamycine	Gentamicin	0.009 mg/ml	G 5%	Rocephine	Ceftriaxone	0.1 mg/ml	G5%	
	7 Dormicum	Midazolam	5 mg/ml	pur	Catapresan	Clonidine	0.015 mg/ml	NS	
	8 Dormicum	Midazolam	1 mg/ml	G 5%	Zinacef	Cefuroxime	15 mg/ml	G5%	
	9 Clamoxyl	Amoxicillin	20 mg/ml	NS	KCl	Potassium Chloride	0.04 mmol/ml (0.3%)	NS	
	10 Heparine	Heparin	100 UI/ml	G 5%	Actilyse	Alteplase	1 mg/ml	pur	
C ₂	1 Phenydan	Phenytoin	50 mg/ml	pur	Diflucan	Fluconazole	2 mg/ml	pur	
	2 Trandate	Labetalol	1 mg/ml	G 5%	Kefzol	Cefazolin	10 mg/ml	G 5%	
	3 Dormicum	Midazolam	1 mg/ml	G 5%	Kefzol	Cefazolin	20 mg/ml	G 5%	
	4 Lasix	Furosemide	1 mg/ml	G 5%	Cordarone	Amiodarone	6 mg/ml	G 5%	
	5 Norcuron	Securonium	1 mg/ml	G 5%	Cordarone	Amiodarone	6 mg/ml	G 5%	
	6 Nipruss	Sodium Nitroprusside	3 mg/ml	G 5%	Prostin VR	Alprostadiol	0.01 mg/ml	G 5%	
	7 Diflucan	Fluconazole	2 mg/ml	pur	Zovirax	Aciclovir	10 mg/ml	NS	
	8 Sintenyli	Fentanyl	0.025 mg/ml	G 5%	Pheno-barbital	Pheno-barbital	2 mg/ml	G 5%	
	9 Solu Cortef	Hydrocorti-son	1 mg/ml	G 5%	Metronidazole	Metronidazole	5 mg/ml	G 5%	
	10 Brevibloc	Esmolol	10 mg/ml	pur	KCl	Potassium Chloride	0.4 mmol/ml	G 5%	

INN international non-proprietary name, I Incompatibility, C Compatibility, I₁ immediate incompatibility or incompatible in less than 1 h, I₂ incompatible between 1 and 4 h, C₁ incompatible between 4 and 24 h, C₂ compatible even after 24 h, NS Normal Saline, G5% Glucose 5%, Pur without solvent, aqua inj sterile water

Accuracy

The *accuracy* score was determined by adding the values for sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).³

Completeness

The *completeness* score was defined by the number of drug pairs documented ($n_{\max} = 40$)⁴.

Comprehensiveness

The *comprehensiveness* score evaluated the presence of 16 descriptive items ($n_{\max} = 640$): respective trade names, INNs, concentrations, solvents, duration of compatibility, mode of contact, type of incompatibility, temperature, recipient material, light protection, pH and presence of references to the literature.⁵

Applicability

Seven pharmacists, working in the drug-information centre of our hospital pharmacy and trained to use all the tools investigated, assessed their *applicability*. This score was based on five criteria adapted from the study of Barrons [26]: time needed to classify 5 drug pairs, design (presentation), usefulness, reliability and ergonomics (navigability).⁶ The 5 drug pairs were no. 9 in I₁; no. 5 and 9 in I₂; no. 2 in C₁; and no. 4 in C₂ (Table 2). Each topic was corrected to obtain 50 points per value for the gold standard (i.e. a total of 250 points for applicability). The time needed to analyse 5 drug pairs with each tool was measured. The design, usefulness, reliability and ergonomics were evaluated using visual analogy scales.

Non-compliant answers

A non-compliant answer was defined as an answer deviating of the classification validated by the two hospital pharmacists (see above). Two levels of non-compliance were described: considering the classification Compatible/Incompatible, “I₁” and “I₂” were compliant if they were classified in the “I” group; “C₁” and “C₂” were compliant if they were classified in the “C” group. The second level consider the classification “I₁”, “I₂”, “C₁”, “C₂”

separately. The percentage of non-compliant answers (NCA) in comparison to the gold standard was calculated for pharmacists ($n_{\max} = 45$: 5 pairs \times 9 references (the gold standard plus the 8 tools)), for tools ($n_{\max} = 35$: 5 pairs \times 7 pharmacists) and for drug pairs ($n_{\max} = 63$: 7 pharmacists \times 9 references).

Data analysis

We collected the data in a spreadsheet Excel with basic calculations and simple mean values for time and EVA scoring.

Results

Accuracy

With reference to accuracy, the *Thériaque* and *Perfysi* databases obtained the highest scores, with 234/250 and 230/250 points, respectively, followed by the gold standard (Table 3). Maximal sensitivity (1) was achieved for all tools, apart from the *pH* table (0.61), the *Neofax* handbook (0.71), and the *Thériaque* database (0.93). The specificity of the *KIK* software equalled 0; although it detected the greatest number of true incompatibilities, it never yielded “compatibility” as the response (false negatives and true negatives equal to 0). The three worst accuracy scores were obtained by *Stabilis* (179/250), the *pH* table (175/250) and the *KIK* software (105/250).

Table 3 Accuracy of the Tools

Tool	TP ^a	FN ^a	TN ^a	FP ^a	Sen ^a	Spe ^a	PPV ^a	NPV ^a	Accuracy score ^a
Ref	20	0	20	0	1	1	1	1	250
Thé	14	1	16	1	0.93	0.94	0.93	0.94	234
Perf	14	0	8	2	1	0.80	0.88	1	230
CHUV	13	0	7	4	1	0.64	0.76	1	213
King	10	0	5	6	1	0.45	0.63	1	192
NeoF	10	4	12	3	0.71	0.80	0.77	0.75	190
Stab	16	0	1	6	1	0.14	0.73	1	179
pH	11	7	11	3	0.61	0.79	0.79	0.61	175
KIK	17	0	0	8	1	0	0.68	0	105

TP true positives, FN false negatives, TN true negatives, FP false positives, Sen Sensitivity, Spe Specificity, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

Ref Trissel's Handbook

Thé Thériaque database, Perf Perfysi database, CHUV CHUV's cross-table, King King cross-table wall chart, NeoF Neofax handbook, Stab Stabilis database, pH pH cross-table, KIK software

^a See Appendix for calculation details

³ *ibid.*

⁴ *ibid.*

⁵ *ibid.*

⁶ *ibid.*

Table 4 Tool-evaluation summary

Tool	Accuracy score ^a	Completeness score ^a	Comprehensiveness score ^a	Applicability score ^a	Global score ^a
Ref	250	250	250	250	1000
Thé	234	200	218	188	840
pH	175	200	134	298	807
CHUV	213	150	174	266	803
Perf	230	138	218	191	776
NeoF	190	181	116	191	678
King	192	131	108	211	642
Stab	179	144	149	112	584
KIK	105	156	157	105	523

Ref Trissel's Handbook

Thé Thériaque database, Perf Perfysi database, CHUV CHUV's cross-table King King cross-table wall chart, NeoF Neofax handbook, Stab Stabilis database, pH pH cross-table, KIK software

^a See Appendix for calculation details

Completeness

The highest completeness scores following the gold standard were determined for the *Thériaque* database and the *pH table* (200/250 points each), with a total of 32 drug pairs described (Table 4). The *King Guide* wall chart (131/250, 21 drug pairs) and the *Perfysi* database (138/250, 22 drug pairs) obtained the lowest scores.

Comprehensiveness

The most comprehensive tools compared to the gold standard were the *Thériaque* and *Perfysi* databases, which received 218/250 points each (Table 4). Among the 16 evaluated items, only the pH and the recipient material were not described in the *Thériaque* database. The least comprehensive tool was the *King Guide* wall chart, with 108/250 points, which missed out many items, namely the

trade name and concentrations, duration of compatibility, recipient material, type of incompatibility, protection from light, pH and temperature. All the tools included literature references. Concentrations were given by the *Thériaque*, *Perfysi* and *Stabilis* databases. All the cross-tables and the *Neofax* handbook did not inform about the duration of compatibility.

Applicability

The best scores of applicability were obtained by the *pH* and *CHUV* tables, with 298/250 and 266/250 points, respectively (Table 5). These results were higher than those of the gold standard due to the very short time needed to classify 5 drug pairs (2 min). In contrast, *Thériaque*, *KIK* (11 min) and *Stabilis* (8 min) needed the longest mean times. With reference to design, the highest score was attributed to the *pH table* (46/50), just behind the gold

Table 5 Tool applicability

Tool	Time	Design	Ergonomics	Reliability	Usefulness	Applicability score ^a
pH	150	46	58	18	26	298
CHUV	150	39	38	18	21	266
Ref	50	50	50	50	50	250
King	100	32	34	23	21	211
NeoF	75	37	40	21	18	191
Perf	50	36	34	39	32	191
Thé	27	42	41	39	38	188
Stab	33	27	13	29	10	112
KIK	27	22	21	18	17	105

Ref Trissel's Handbook

Thé Thériaque database, Perf Perfysi database, CHUV CHUV's cross-table, King King cross-table wall chart, NeoF Neofax handbook, Stab Stabilis database, pH pH cross-table, KIK software

^a See Appendix for calculation details

standard. The lowest result was obtained by the *KIK* software (22/50). The most ergonomic tool was the *pH* table with 58/50 points, followed by the gold standard, whereas the *Stabilis* database received the lowest score, with 13/50 points. Concerning reliability, the *Perfysi* and *Thériaque* databases reached the highest scores after the gold standard, with 39/50 points each. The *CHUV* and *pH* tables, in addition to the *KIK* software, had the lowest scores (18/50 points). Concerning usefulness, the *Thériaque* and *Perfysi* databases followed the gold standard with 38/50 and 32/50 points, respectively. The *Stabilis* database had the lowest result, with 10/50 points.

Global score of drug incompatibilities

The best global score was obtained by the *Thériaque* database, with 840/1000 points (Table 4), followed by the *pH* and *CHUV* cross-tables, with 807/1000 and 803/1000 points, respectively. The three tools with the lowest score were the *King Guide* wall chart (643/1000 points), the *Stabilis* database (584/1000 points), and the *KIK* software (523/1000 points).

Non-compliant answers

Considering the classification as “Compatible” or “Incompatible”, the range of pharmacists’ NCAs was between 9% (4/45) and 33% (15/45). The range of tools’ NCAs was between 6% (2/35) and 49% (18/35), the lowest being for the *pH* table and the *Trissel’s* handbook, whereas the highest was recorded for the *Perfysi* database. The range of NCAs for drug pairs was between 10% (6/63) for entry no. 9 in I_1 and 30% (19/63) for entry no. 5 in I_2 . With reference to the classification into subgroups (I1; I2; C1; C2), the range of pharmacists’ NCAs was between 22% (10/45) and 47% (21/45). The range of tools’ NCAs was between 23% (8/35) for the *Trissel’s* handbook and 83% (29/35) for the *Perfysi* database. All the cross-tables (*pH*; *CHUV*; *King Guide*) and the *Neofax* handbook could not afford this discrimination between the four subgroups.

Discussion

Key findings

After the *Trissel’s* handbook, the *Thériaque* database performed best with a global score of 840. Whereas the gold standard obtained the best scores of accuracy, completeness, comprehensiveness and the best global score of drug incompatibilities, its score of applicability (250) was worse than those tables as *pH* (298) or *CHUV* (266).

The ideal decision-support tool should detect, with highest sensitivity, the greatest number of relevant incompatibilities. Alternatively, it is also expected to detect compatible drug pairs, and therefore should have a high specificity. Regarding safety, false-negative results (undetected incompatible drug pairs) are clinically more relevant than false-positive results. Nevertheless, if the PPV is too low, many unnecessary recommendations regarding drug mixtures will be introduced; this would not facilitate clinical management of drug administration in PICUs and NICUs and may discourage the user, leading to a risk of missing genuine drug incompatibilities [27].

The present study is an attempt to assess the performance of different representative tools. Its results show a large variability in performance between the 8 different support-system tools. Similar methods were applied in the field of drug-drug interactions [26, 28]. Nevertheless few evaluations were made in the field of drug incompatibilities.

Practice implications

Although the *Thériaque* database did not show the best sensitivity, it detected both incompatibilities and compatibilities in more than 90% of queries (sensitivity = 0.93; specificity = 0.94) and reached the best accuracy score with 234/250 points. Including this tool into an electronic clinical decision-support system could increase its applicability, particularly by improving the time required to obtain answers. The *pH* table was the only tool that did not base its drug-compatibility status on literature data but on a pH scale. This may explain its low score of accuracy, given that incompatibilities may be also due to parameters others than pH. However, this system has already been implemented and tested in an adult ICU and proved very effective, with an absolute reduction of drug incompatibility rates from 15 to 2% [19]. The worst accuracy score was found for the *KIK* software (105/250), mainly due to lack of specificity. This software was successfully used to identify drug incompatibilities between IV drugs administered in a German ICU; nevertheless, tool evaluation was not the purpose of the study [29]. Similarly, although the *Stabilis* database showed a very low specificity (0.14), it had maximal sensitivity, resulting in a low score of accuracy. A new internet version, published after this study, may improve some of its shortcomings. Cross-tables were simple tools that appeared to be effective, especially because of their quick and robust replies. The *King Guide* cross-table was not complete despite its good applicability, its design being oriented towards adult intensive care and failing to be comprehensive due to many conflicting data about drug compatibility. The electronic *King Guide* database, with its richer information content and reference data, appears more appropriate in a drug-information centre

[30]. The *CHUV* table received the best score for comprehensiveness among all cross-tables studied. It had the advantage of being specialised for PICU applications.

Exhaustiveness was well illustrated by the *Neofax* handbook, which was considered very complete in this study due to its specificity for neonatology, as opposed to other tools that missed 15 or more pairs. However, it presented information related to very few items and had poor reliability and usefulness; as a result, it received a low score for both comprehensiveness and applicability. The *Perfysi* database yielded very high results in terms of accuracy because of maximal sensitivity. However, some equivocal data, especially on compatibility duration, allowed different interpretations and led to a high range of NCAs between pharmacists.

Surprisingly, hospital pharmacists obtained large NCAs although they were used to working with these tools and this presented a significant problem. This suggests that drug-incompatibility assessment could be subject to individual interpretation in the absence of a consensual discussion or a standardised evaluation.

Comparison with the literature

Several hospitals in Europe and the United States have developed cross-tables intended for adult and paediatric ICUs. Huddlestone et al. generated a patient-specific compatibility table for PICUs using 10 current references and the primary literature [31]. Comments were added by the pharmacists, who described where and how to administer each medication. The satisfaction of nurses was very high, because of quicker answers to their questions. However, this system needed significant human resources for elaboration and maintenance. In another study related to ICUs and haematology units, an improvement of antibiotic-infusion practices in terms of drug compatibility was achieved by generating tables that were provided as guidelines, which summarised permitted and forbidden mixtures of antibiotics and other drugs (absolute decrease of 6% of incompatibilities in haematology and 10% in ICU) [32].

A study was recently published on the evaluation of intravenous drug compatibility references using a majority of electronic tools [33]. Assessment included the agreement among tools on compatibility, the inclusion of specific concentration information for each drug pair, and the presence of references for the information provided. The highest-performing tool was a database developed by LA Trissel [34]. Comparatively, our evaluation included the concentration and the number of references in the criterion of applicability and extended the assessment to many more items.

Limitations

A limitation of this study was the exclusive choice of drugs included in the *Trissel's* handbook. Although frequently involved in compatibility evaluation, total parenteral nutrition was excluded due to the variability in nutrients composition and the complexity involved in standardising results. Moreover, only combinations of two drugs were studied, whereas combinations of 3, 4 or 5 drugs are more frequent in PICUs [16]. Some decision-support tools, such as the *Thériaque*, *Perfysi* databases or *CHUV* tables, extracted their information from *Trissel's* handbook and their scores may thus have been biased. The popularity of *Trissel's* handbook as the first-line resource for drug-information centres has been clearly shown in the literature, justifying its choice as the golden standard [35–37]. However, this tool did not present the best applicability. This result justifies this study because it illustrates the strengths and the drawbacks of all the tools including those of the gold standard.

Strengths of the study and future research

This study assessed different tools available in hospital pharmacies. The originality of this study was in the identification of both advantages and drawbacks of each tool in a standardised evaluation. Consequently, approaches have been designed to select both tools that should be integrated in standard operating procedures for assessing drug incompatibility in drug-information centres, and to preselect some of them that could be tested by nurses in wards.

Conclusion

The *Thériaque* database excelled as a drug-incompatibility decision-support tool. Moreover, it has been already included in the authors' computerised prescription-order system for detection of drug-drug interactions and can be activated for detection of drug-drug incompatibility. Large ranges of NCAs for both pharmacists and tools illustrate the fact that results may be influenced by differing interpretations and backgrounds.

A standardised method should be developed in drug-information centres and pharmacists should be educated to use it. Tools should be selected considering the goals to be achieved and those with low percentage of NCAs such as the *pH* or *CHUV* tables, might be applied usefully by nurses in ICUs.

Acknowledgements The authors wish to acknowledge all the pharmacists who took part in this study and the pharmacy of the *CHUV*, of the Central Institute of Valaisan Hospitals and of

Schaffhausen's Hospital for providing the tools they have developed. The authors thank Bernard Testa, Emeritus Professor, for his help in revising the article.

Funding No financial support was received.

Conflicts of interest None to declare.

Appendix

Sensitivity: The ability to correctly detect incompatibilities for drug pairs from I1 and I2 = Number of true positives/(number of true positives + number of false negatives) = Sen = TP/(TP + FN)

Specificity: The ability to ignore incompatibilities for drug pairs from C1 and C2 = Number of true negatives/(number of true negatives + number of false positives) = Spe = TN/(TN + FP)

Positive Predictive Value (PPV): The probability that, when the tool identified an incompatibility, it was an incompatibility defined as I1 or I2. = Number of true positives/(number of true positives + number of false positives) = PPV = TP/(TP + FP)

Negative Predictive Value (NPV): The probability that, when the tool ignored an incompatibility, it was a compatibility defined as C1 or C2. = Number of true negatives/(number of true negatives + number of false negatives) = NPV = TN/(TN + FN)

Accuracy score = (Sen + Spe + PPV + NPV) × 62.5⁷

Completeness score = Number of drug pairs × 6.25⁸

Comprehensiveness score = [Number of items/2.08] × [40/number of drug pairs]⁹

Applicability score (adapted from Barrons [26]) = [1/(mean time needed to classify 5 drug pairs) × 1000/3.33] + [EVA(design) × 7.04] + [EVA(utility) × 5.44] + [EVA(reliability) × 5.32] + [EVA(ergonomics) × 6.49]¹⁰

Global score = Accuracy score + Completeness score + Comprehensiveness score + Applicability score

References

1. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114–20.
2. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F480–2.
3. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 1998;20(4):178–82.
4. Monte SV, Prescott WA, Johnson KK, Huhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):515–23.
5. Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium-phosphate crystals as a complication of home parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 1989;13:209–13.
6. Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition. *Chest*. 1999;115:892–5.
7. McNearney T, Bajaj C, Boyars M, Cottingham J, Haque A. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci*. 2003;48(7):1352–4.
8. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):703–18.
9. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. University of Geneva. January 2005. Sécurité de préparation et d'administration des médicaments en pédiatrie. [Security of preparation and administration of drugs in Paediatrics]. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_idg.pdf (8 January 2009).
10. Zenk KE. Intravenous drug delivery in infants with limited IV access and fluid restriction. *Am J Hosp Pharm*. 1987;44:2542–5.
11. Leff R, Roberts RJ. Problems in drug therapy for pediatric patients. *Am J Hosp Pharm*. 1987;44:865–70.
12. Santeiro ML, Stromquist C, Coppola L. Guidelines for continuous infusion medications in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 1992;26:671–4.
13. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care*. 2008;21(2):110–6.
14. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci*. 2003;25(3):104–11.
15. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59:815–7.
16. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 2000;22(3):88–91.
17. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacy; 2007.
18. Di Paolo E, et al. Pharmacy of Lausanne's University Hospital. Soins intensifs et continus de pédiatrie—Compatibilités des médicaments injectables administrés en Y. [Paediatric intensive and continuous care—Injectable drug compatibilities Y-admix] May 2006. http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha_compatibisipi_v9.pdf (8 January 2009).
19. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. Inkompatibilitätsreaktionen auf der Intensivstation [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple colour code system]. *Anaesthesist*. 2003;52:409–12.
20. Bensimon E. *Perfysi v.2, ICHV*. 12. 2007.
21. B]Braun Medical AG. Kompatibilität Im Katheter 3.0 software Switzerland, 09.2002.

⁷ In order to scale the score of accuracy, completeness, comprehensiveness and applicability to 250 for the gold standard, correcting factors have been used.

⁸ *ibid*.

⁹ *ibid*.

¹⁰ *ibid*.

22. Infostab. <http://www.stabilis.org/> Vigneron J, et al. Stabilis 3. CHU-Nancy, 11.2005.
23. Theriaque. <http://www.theriaque.org/compatibilites/incompatibilites/home.cfm> (Accessed February 1, 2010).
24. Young TE, Mangum B. Neofax. 20th ed. ISBN: 978-1-56363-672-1. Montvale: Thomson Healthcare, 2007.
25. Catania PN (Eds). KING Guide to parenteral admixtures. Wall chart. 2008.
26. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61:380–5.
27. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med.* 2003;163(21):2625–31.
28. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30:367–74.
29. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(19):1834–40.
30. International Journal of Pharmaceutical Compounding. The KING® Guide to Parenteral Admixtures®, CD-ROM 2008.
31. Huddleston J, Hay L, Everett JA. Patient-specific compatibility tables for the pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57(24):2284–5.
32. Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables: proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique. [Improvement of antibiotics infusion practices: proposition and evaluation of a good practices' guide]. *J Pharm Clin.* 2007;26(3):143–50.
33. Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hattoon RC. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:1369–75.
34. Trissel LA. Trissel's 2 clinical pharmaceuticals database [electronic database]. Cashiers, NC: Tripharma Communications. Updated regularly.
35. Müllerová H, Vlcek J. European drug information centres—survey of activities. *Pharm World Sci.* 1998;20:131–5.
36. Scala D, Bracco A, Cozzolino S, Cristinziano A, De Marino C, Di Martino A, et al. Italian drug information centres: benchmark report. *Pharm World Sci.* 2001;23:217–23.
37. UK Medicines Information. NHS; 11 January 2009. Medicines Information. Enquiry answering guidelines. UKMI. www.ukmi.nhs.uk/filestore/ukmiacg/Enquiryanseringguidelines2009.doc#_Toc224986466 (21 March 2009).

7

Conclusion

Cette thèse de doctorat a permis de réaliser une observation approfondie des pratiques de préparation et d'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie.

Un large état des lieux a permis de mettre en évidence la fréquence élevée d'utilisation de médicaments non enregistrés et non indiqués selon les recommandations officielles, également pour ces étapes du processus médicament.

Une réflexion proactive a ensuite été portée en percevant le risque à chaque étape du processus médicament à travers un consensus de partenaires de soins, en appliquant une méthode structurée d'analyse prospective des risques. Des modes de défaillance ont été mis en évidence et des mesures correctives ont été proposées afin de quantifier leur impact sur la réduction de leur criticité. Une analyse pharmaco-économique a finalement été effectuée afin de s'insérer dans une optique hospitalière tenant compte des contraintes financières réelles.

De ces visions globales, deux études ont découlé afin d'explorer plus en profondeur des pratiques à risque lors de la préparation et de l'administration des médicaments.

La précision et la justesse des faibles prélèvements ont été évaluées et des améliorations dans la technique de préparation ont été proposées. La limite en termes de précision et de justesse a été mise en évidence pour chaque taille de seringue. Des techniques de préparation ont été comparées afin de voir quelle serait la meilleure pour des prélèvements inférieurs à la limite de la seringue la plus petite.

Des outils d'aide à la décision dans le domaine des incompatibilités physico-chimiques ont finalement été comparés afin d'identifier les plus adaptés à une utilisation dans les unités de soins et ceux pouvant entrer dans une standardisation

des réponses lors des consultations pharmaceutiques en assistance pharmaceutique.

A l'issue de ce travail, nous pouvons retenir les enseignements suivants :

Sécurité de préparation et d'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie, analyse de risque et pharmacoéconomique

- La Suisse est également concernée par la forte utilisation de médicaments non enregistrés ou hors indication pédiatrique aux soins intensifs et en néonatalogie ;
- De nombreuses pratiques à risque ont lieu également lors des étapes de préparation et d'administration ;
- La présence d'un pharmacien dans ces unités de soins et le développement de seringues prêtes-à-l'emploi sont, parmi d'autres, des mesures pouvant amener une diminution des risques sur plusieurs modes de défaillance à des coûts raisonnables.

Justesse & Précision des prélèvements de faible volume

- Les seringues utilisées dans ces unités de soins ont des limites en termes de précision et de justesse lors de prélèvements de faibles volumes ;
- Une carte synoptique a été élaborée pour aider à sélectionner la bonne seringue en fonction du volume à prélever ;
- Le plus faible volume prélevable avec une justesse et une précision acceptables est de 0.3 mL ;
- L'utilisation d'une fiole de dilution permet d'aller au-delà de cette limite tout en conservant une justesse et une précision dans les normes.

Détection des incompatibilités physico-chimiques

- Chaque outil permettant de détecter des incompatibilités physico-chimiques possède ses avantages et ses inconvénients ;
- Il existe une grande variabilité de réponses entre les pharmaciens utilisant ces outils, nécessitant une standardisation lors de consultations pharmaceutiques ;
- Thériaque, le meilleur outil, pourrait être directement implémenté dans la prescription informatisée institutionnelle ;

- Les outils les moins variables dans leurs réponses et les plus rapides tels que les tableaux du CHUV et de pH sont de bons candidats pour être utilisés directement dans les unités de soins par les infirmiers.

A l'issue de ce travail, il est possible d'avoir une vision claire des problèmes les plus critiques auxquels est confronté le personnel soignant lors de la préparation et de l'administration des médicaments injectables aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie.

Plusieurs solutions d'amélioration de la sécurité ont été imaginées et évaluées, soit sur le plan théorique à travers une analyse prospective des risques faisant intervenir des aspects pharmacoéconomiques, soit par des expériences de simulation.

Les données issues de ces travaux permettront de mettre en place des solutions concrètes qui impacteront positivement sur la sécurité d'utilisation des médicaments injectables dans ces services à haut risque.

8 Perspectives

A l'issue de cette thèse de doctorat, les perspectives peuvent être essentiellement orientées autour de la mise en application des outils imaginés et testés dans les différentes parties du travail.

Pour faciliter les prélèvements de faibles volumes, la carte synoptique sur les tailles des seringues devrait être distribuée au personnel soignant et aux opérateurs de la pharmacie pour en étudier l'acceptabilité et l'utilité. Des analyses de préparations effectuées avant et après implémentation pourraient être effectuées par une méthode analytique validée, afin d'évaluer l'impact sur la dose réellement administrée au patient, en comparaison de la dose prescrite. L'utilisation d'une fiole de dilution devrait également être discutée pour des médicaments pour lesquels le risque lors de la préparation pourrait être réduit par ce dispositif. Un suivi des consommations et une analyse pharmaco-économique devraient être entrepris pour évaluer l'impact de ce système.

Une sélection de médicaments pouvant potentiellement faire l'objet du développement de seringues prêtes-à-l'emploi devrait être effectuée en collaboration avec le personnel médico-soignant et le secteur de production de la pharmacie, en appliquant des critères d'intérêt clinique, de faisabilité et de coûts. Pour les molécules retenues, une analyse de la stabilité physico-chimique devra être réalisée par le laboratoire de la pharmacie, afin de déterminer une date de péremption des seringues.

En ce qui concerne les incompatibilités physico-chimiques, il importe désormais de tester les outils identifiés comme potentiellement utiles pour les unités de soins (tableaux croisés du CHUV ou de pH). Une évaluation de la performance et de l'ergonomie par le personnel soignant devrait être mise en place. L'impact sur la diminution des incompatibilités physico-chimiques pourrait être évalué par une étude avant et après implémentation de l'outil sélectionné. Une procédure

standardisée devrait être élaborée pour les réponses des pharmaciens en assistance pharmaceutique, afin d'en diminuer la variabilité. Celle-ci pourrait être quantifiée avant et après l'implémentation du protocole standardisé. Pour les paires médicamenteuses non documentées dans la littérature, des tests au laboratoire devraient être envisagés, sur la base de critères définis par le protocole standardisé. Il serait également utile d'envisager une intégration de l'outil de Thériaque pour les incompatibilités physico-chimiques dans le dossier patient informatisé institutionnel, en créant des alertes permettant de prévenir les soignants de situations à risques, comme cela est déjà le cas pour les interactions médicamenteuses. Ces alertes pourraient même directement arriver dans la messagerie électronique de l'assistance pharmaceutique qui prendrait contact avec l'unité afin d'optimiser le traitement. L'impact sur la diminution des incompatibilités physico-chimiques pourrait être quantifié avant et après implémentation.

La mise en place de filtres en ligne devrait intégrer des aspects d'enseignement, d'évaluation du matériel disponible sur le marché et d'un suivi rapproché lors de leur introduction, en raison des problèmes prévisibles liés à toute utilisation de nouveau matériel. Lors de blocage des filtres et de survenue d'alarmes d'occlusion, il serait utile d'évaluer la nature chimique des précipités retrouvés, afin de modifier les pratiques d'administration des médicaments concernés.

L'implémentation d'un pharmacien clinicien aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie pourrait être envisagée dans le cadre d'une période test faisant l'objet d'une analyse pharmaco-économique. Pour cela, ses interventions devraient être documentées dans une base de données codifiant leur impact sur le plan de la sécurité et des aspects économiques (switch IV-per os ; remplacement par un médicament de la liste ; suppression de traitements redondants ; etc.). Il serait également utile de collaborer avec le Service de pharmacologie et toxicologie cliniques pour mettre en place un recueil systématiques des effets indésirables (ADR) liés aux médicaments « off-label » et « unlicensed ». La création d'une base de données de pharmacovigilance spécialement dédiée à ce type de médicaments permettrait d'identifier et de quantifier les ADR et de stimuler le corps médical à

les signaler. Une collaboration nationale serait utile dans ce domaine, afin d'accroître les connaissances pour les produits utilisés en Suisse.

Pour terminer, il serait intéressant de reproduire dans quelques années une étude prospective sur l'analyse de la conformité aux recommandations, afin de quantifier l'impact des mesures incitatives actuellement mises en place par les autorités sur l'adéquation entre les spécialités pharmaceutiques disponibles et les besoins des enfants hospitalisés aux soins intensifs de pédiatrie et en néonatalogie. Il est à espérer qu'au fil du temps, les enfants en bas âge pourront de moins en moins être considérés comme des orphelins thérapeutiques.

[Annexe 1] Médicaments non enregistrés en Suisse

Tableau 5.13.: Médicaments non enregistrés en Suisse

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

*Ph : Préparé par la pharmacie

[Annexe 2] Médicaments non enregistrés, préparés par la pharmacie

Tableau 5.14.: Préparations pharmaceutiques hospitalières

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

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

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

[Annexe 3] Présence dans le Compendium du top 20 en spécialités

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

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

[Annexe 4] Présence dans la littérature pédiatrique du top 20 en DCI

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

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

[Annexe 5] Présence de données pédiatriques dans le Compendium pour les spécialités du top 20

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

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

[Annexe 6] Conformité du top 20 selon la catégorie d'enfant

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

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

[Annexe 7] Neofax : impact sur le top 20 et sur les conformités de catégorie d'enfant

Tableau 9.1.: Etendue de la validation par le NeoFax

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

Tableau 9.2.: Statistiques de la catégorie d'enfant pour le NeoFax, ajustées par la population néonatale concernée

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

[Annexe 8] Conformité du top 20 selon la posologie

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

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

[Annexe 9] Conformité du top 20 selon la voie, le débit et la durée d'administration

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

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

[Annexe 10] Conformité du top 20 selon le solvant et la concentration après reconstitution

DCI		Solvant de reconstitution			Concentration après reconstitution		
		CS	MfC	NeoFax	CS	MfC	NeoFax
1a	Héparine (anticoag)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1b	Héparine (flush)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	Morphine	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3a	Paracétamol (Perfalgan®)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3b	Propacétamol (Pro-Dafalgan®)	58/58 100%	N=58	N=58	4/58 6.9%	N=58	N=58
4a	Epoétine α	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4b	Epoétine β	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	Emulsion lipidique	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	Furosémide	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	Gentamicine	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	Midazolam	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	Amoxicilline	12/48 25%	3/48 6.3%	N=48	1/48 2.1%	2/48 4.2%	N=48
10	Oméprazole	43/43 100%	43/43 100%	N=43	34/43 79.1%	34/43 79.1%	N=43
11	Inositol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	Tocophérol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	Chlorure de potassium	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	Céfazoline	11/20 55%	N=20	14/20 70%	11/20 55%	N=20	0/20 0%
15	Vancomycine	12/12 100%	12/12 100%	12/12 100%	11/12 97.1%	11/12 97.1%	11/12 97.1%
16	Phytoménadione	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17	Milrinone	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	Propofol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	Dobutamine	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	Adrénaline	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nombre de conformités/ total :		136/181	58/181	26/181	61/181	47/181	11/181
Exprimé en pourcents :		75.1%	32.0%	14.4%	33.7%	26.0%	6.1%

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

[Annexe 11] Conformité du top 20 selon le solvant et la concentration après dilution

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

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

